

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Medicina  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Jaume I

**FACTORES PREDICTIVOS DE RECIDIVA  
BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA  
RADICAL**

**AUTORA:** Laura García Sebastián

**TUTORES:** Miguel Rodrigo Aliaga; Carmen Garau Perelló.  
Servicio de Urología del Hospital General de Castellón.







## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA


EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** FACTORES PREDICTIVOS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

**ALUMNO/A:** LAURA GARCÍA SEBASTIÁN

**DNI:** 48674860Y

**PROFESOR/A TUTOR/A:** MIGUEL RODRIGO ALIAGA

Fdo (Tutor/a): .....  


**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):** CARMEN GARAU PERELLÓ

Fdo (CoTutor/a interno): .....  


# ÍNDICE

<b>ABSTRACT</b>	2
<b>EXTENDED SUMMARY</b>	3
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	6
1.1 Epidemiología del cáncer de próstata	6
1.2 Factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de próstata	6
1.3 Cribado poblacional y diagnóstico precoz	6
1.4 Clasificación del cáncer de próstata	7
1.5 Opciones terapéuticas en el cáncer localizado	8
1.6 Seguimiento del cáncer de próstata tras prostatectomía radical	9
1.7 Recurrencia bioquímica	10
<b>2. OBJETIVO</b>	11
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	12
<b>4. RESULTADOS</b>	14
<b>5. DISCUSIÓN</b>	17
<b>6. AGRADECIMIENTOS</b>	20
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	21
<b>8. ANEXOS</b>	23



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El cáncer de próstata es el segundo tumor más frecuente en varones de todo el mundo y la segunda causa de muerte neoplásica en nuestro medio, estando la incidencia en aumento. La prostatectomía radical constituye una de las opciones terapéuticas para los pacientes con CP localizado. A pesar de la cirugía, cerca del 30% sufrirán recidiva bioquímica (RB) en algún momento de la evolución.

**OBJETIVOS.** Analizar los factores demográficos, clínicos y patológicos responsables de la RB en nuestra serie.

**METODOLOGÍA.** Retrospectivamente se revisaron los pacientes sometidos a PR con CP en nuestro centro desde enero de 2014 hasta enero de 2019. Se estudió la asociación de RB con distintas variables (edad, IMC, PSA, estadio clínico, Gleason biopsia, Gleason pieza, grupo de riesgo D'Amico, cirujano, abordaje laparoscópico o abierto, estadia paológico, márgenes quirúrgicos). Posteriormente, se realizó un análisis univariante y multivariante mediante una regresión logística para poder identificar los factores predictivos de RB.

**RESULTADOS.** La mediana de seguimiento fue de 24 meses. La tasa de recidivas fue del 7,8% y la tasa de márgenes positivos fue de 39,3%. El 23,2% de la muestra tenían enfermedad extraprostática (pT3a-b). La suma de Gleason de la pieza quirúrgica, el estadio clínico y los márgenes quirúrgicos se correlacionaron estadísticamente con la RB. El análisis multivariante no identificó factores predictivos de RB.

**CONCLUSIONES:** En nuestra serie, el estadio clínico, la suma de Gleason en la pieza y la presencia de márgenes quirúrgicos muestran asociación con la RB. No se han identificado factores predictivos de RB.

**Keywords.** “biochemical recurrence”, “radical prostatectomy”, “predictive factors”, “prostate cancer”, “early biochemical recurrence”.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Prostate cancer is the second most frequent tumor worldwide in men and the second cause of neoplastic death in our environment, currently increasing its incidence.

Radical prostatectomy is one of the therapeutic options for patients with localized PC. Despite surgery, about 30% will suffer biochemical recurrence (RB) at some point in the evolution.

**OBJECTIVES.** To analyze the demographic, clinical and pathological factors responsible for BR in our series.

**METHODOLOGY.** Retrospectively, patients undergoing RP with CP were reviewed at our center from January 2014 to January 2019. We studied the association of BR with different variables (age, BMI, PSA, clinical stage, Gleason biopsy, Gleason piece, risk group D'Amico, surgeon, laparoscopic or open approach, patologic stay, surgical margins). Subsequently, a univariate and multivariate analysis was performed by means of a logistic regression to identify the predictive factors of BR.

**RESULTS.** The median follow-up was 24 months. The recurrence rate was 7.8% and the positive margin rate was 39.3%. 23.2% of the sample had extraprostatic disease (pT3a-b). The Gleason sum of the surgical specimen, the clinical stage and the surgical margins were statistically correlated with the BR. The multivariate analysis did not identify predictors of BR.

**CONCLUSIONS.** In our series, the clinical stage, the Gleason sum in the piece and the presence of surgical margins show association with BR. No predictive factors of RB have been identified.

*Keywords.* "biochemical recurrence", "radical prostatectomy", "predictive factors", "prostate cancer", "early biochemical recurrence".

# **EXTENDED SUMMARY**

## **INTRODUCTION**

Prostate cancer (PCa) is the second most frequent tumor in men worldwide and the second cause of neoplastic death in our environment and its incidence is increasing.

Age is the main risk factor for its development, increasing it from 5 years in white men and from 40 years old in black men or with a family history; In addition to age, there is a clear relationship between the genetic endowment and the individual race. On the other hand, a great variety of environmental factors have been described that favor their development and / or progression, such as smoking, metabolic syndrome, diet, physical exercise, etc.

Early detection of PCa is recommended for at-risk males, through the detection of prostate-specific antigen (PSA) and digital rectal examination. Men at risk are considered to be men with a PSA value > 1ng / dL at 40 years of age or > 2 ng / dL at 60 years of age and any patient who is asymptomatic after 50 years of age.

The treatment of PCa, currently, depends on several factors specific to the patient and tumor, however, radical prostatectomy (RP) is considered as the mainstay of the treatment of localized prostate cancer.

However, although RP is an excellent method of disease control, around 30% of patients end up suffering from biochemical recurrence (BR). The BR is defined as the increase, in two consecutive determinations of the PSA  $\geq$  2 ng / dl, provided that PSA negativization has been achieved after radical prostatectomy.

This recurrence favors, in turn, the clinical progression of the disease to a systemic disease. Although the risk of progression is higher during the first two years after prostatectomy, the risk of BR always exists and its existence is reported up to 20 years after radical prostatectomy.

## **OBJECTIVES**

The objective of our study is to analyze the demographic, clinical and pathological factors of BR in our series. Identifying, presurgical evaluation, those patients with the highest risk of BR. In this way, individualized prognostic information may be offered in order to adapt post-surgical follow-up to tumor risk.

## **MATERIAL AND METHODS**

To achieve our goal, several factors have been studied, which according to the experts, are involved in the biochemical progression of prostate cancer, such as pre-surgical PSA,



Gleason score, clinical and pathological stage (c and pTNM), surgical margins, extracapsular extension and invasion of the seminal vesicles, among others.

The population study of this investigation was a group of patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer in the Urology Department of the General Hospital of Castellón in the time interval between January 2014 and January 2019.

It was necessary that the patients included in this research had undergone a PR as the first treatment with curative intent for PCa. Excluding thus, those patients who have received hormone therapy and / or radiotherapy prior to the surgical intervention. Patients who after PR did not negativize their PSA in a maximum of 6 weeks after the intervention were also excluded.

First, a descriptive analysis of the sample was carried out. Subsequently, a univariate and multivariate analysis was made by logistic regression in order to identify which independent prognostic factors are responsible for the biochemical recurrence of our series of patients.

To carry out this study, it was essential to effectuate a literature search in Pubmed, using the keywords: "biochemical recurrence", "radical prostatectomy", "predictive factors", "pronostic factors", "systematic review", "prostatic neoplasms", "Prostate cancer", and "early biochemical recurrence".

Despite being a retrospective study of the daily practice of the Urology Service of the General Hospital of Castellón, it was necessary to request a permit from the Ethics and Research Committee with medicines, which is attached in Annex 2.

## **RESULTS AND DISCUSSION**

In the univariate analysis of the series of patients, a statistically significant relationship was obtained between risk of BR and the clinical stage of PCa ( $p < 0.009$ ), Gleason score ( $p < 0.009$ ) and positive surgical margins ( $p < 0.042$ ).

However, in the multivariate analysis for biochemical recurrence, only an association was found between the positive margins and the risk of recurrence ( $p < 0.084$ ).

Although for the rest of the variables studied there was no statistical association with the risk of BR, our data suggest that if we increase both the sample size of the study and the follow-up time of our patients, similar data could be obtained. those reported in the literature.

## **CONCLUSIONS**

In spite of not having identified predictive factors of BR, we can affirm that there is an association between the clinical stage, the Gleason score and the presence of surgical margins with BR.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo tumor más frecuente en varones en todo el mundo y la segunda causa de muerte neoplásica en nuestro medio. La incidencia sigue en aumento según aumenta la esperanza de vida de la población, puesto que la edad sigue siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de próstata (1,2).

Causa el 3% de las muertes en hombres de la Unión Europea y el 10% de las muertes en varones por tumores malignos, siendo su tasa de mortalidad 10,5/100.000 hombres. No obstante, España, junto a Grecia, Francia e Italia es uno de los países europeos con menor tasa de mortalidad, siendo la razón más probable la diferencia de factores de riesgo existentes entre los diferentes países (3).

## 1.2 Factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de próstata

Está claro que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad es la edad: la mayoría de los cánceres de próstata son diagnosticados en pacientes de más de 65 años de edad, siendo el rango de edad comprendido entre los 70 y los 75 años el de mayor tasa de incidencia; mientras que en los varones menores de 50 años la tasa de incidencia de este cáncer es menor del 1% (3).

Además, también se evidencia una clara relación con la raza y la dotación genética, de esta forma el riesgo a desarrollar cáncer de próstata aumenta a partir de los 50 años en hombres caucásicos y a partir de los 40 años en hombres afroamericanos o con historia familiar de cáncer de próstata, aunque realmente, menos del 9% de los pacientes con historia familiar tiene cáncer de próstata hereditario (1,2,4).

Además, se han descrito una amplia variedad de factores exógenos/medioambientales asociados al riesgo de desarrollar cáncer de próstata o como posible etiología de progresión del CaP, como lo son el café, las infecciones (sobre todo víricas), la dieta, la obesidad y el ejercicio físico (5).

## 1.3 Cribado poblacional y diagnóstico precoz

Debido a su creciente incidencia en la población y su mortalidad, y al hecho de que es una enfermedad que no puede prevenirse, es importante detectarlo precozmente. Por tanto, es

importante la realización de pruebas de cribado en la población que permitan su detección precoz.

Ni en España ni en Europa está recomendado por las guías clínicas de la especialidad el cribado poblacional de manera sistemática por lo que se ofrece la detección temprana a varones en riesgo de padecer cáncer de próstata, mediante la detección del PSA a varones con PSA >1 ng/mL a los 40 años o > 2ng/mL a los 60 años y a cualquier paciente asintomático a partir de los 50 años (o a partir de los 45 años si presenta antecedentes familiares de primer grado) y hasta los 75 años (\*), siempre y cuando la esperanza de vida sea mayor de 10 - 15 años y el paciente acepte la relación de riesgos/beneficios que conllevan los procedimientos. A los pacientes con un PSA basal a los 40 años < 1 ng/mL, el control puede realizarse cada ocho años (3,5–7). Por otro lado, un tacto rectal sospechoso de malignidad es siempre indicativo de biopsia transrectal, independientemente del nivel de PSA (5).

Aun así, el diagnóstico de confirmación es histopatológico. Se realiza mediante biopsia prostática bajo indicación (\*\*) (5):

- Tacto rectal sospechoso
- PSA > 10 ng/mL
- PSA 4 - 10 ng/mL con un cociente PSA libre/total < 0,2 ng/mL

\* En pacientes añosos con PSA elevado no está recomendado el cribado poblacional puesto que la esperanza de vida para obtener beneficios en supervivencia se considera que debe ser superior a 10-15 años. No obstante, está indicada la biopsia de próstata ante la existencia de sintomatología (retraso inicio micción, disminución calibre y fuerza del chorro miccional, alargamiento del tiempo de vaciado y residuo postmiccional, hematuria, etc.).

\*\* No se debe realizar la biopsia con un solo valor de PSA elevado, es necesario repetirlo tras varias semanas, teniendo en cuenta siempre que el paciente no presente factores de riesgo que favorezcan la elevación del PSA, como prostatitis, manipulación sobre la próstata, etc.

#### 1.4 Clasificación del cáncer de próstata

Es imprescindible una buena clasificación tumoral para valorar las posibles opciones de tratamiento de las que se dispone y para conocer el pronóstico de manera individualizada. Disponemos de diferentes clasificaciones (4):

- Clasificación TNM.
- Grado Gleason. La escala de Gleason se corresponde con un sistema de gradación internacional basado en el patrón histológico que la neoplasia presenta en el examen anatomopatológico de la muestra. Se asignan valores entre el 2 y el 5 en 2 zonas diferentes del tejido tumoral. El grado de Gleason se obtiene sumando los dos grados de diferenciación tumoral más frecuentes en el tumor. Clasificación:
  - Gleason 2 – 6
  - Gleason 7 (3 + 4)
  - Gleason 7 (4 + 3)
  - Gleason 8
  - Gleason 9 – 10
- Según estadio clínico y patológico.
- Grupos de riesgo en el cáncer de próstata localizado. Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata se clasifican en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos que presente el paciente y del estadiaje explicado anteriormente. De esta manera se les asigna a un grupo de riesgo que tiene implicaciones pronósticas.

*Las tablas correspondientes a cada clasificación se encuentran en el anexo 1.*

### 1.5 Opciones terapéuticas en el cáncer localizado

Existen diferentes tratamientos para el cáncer de próstata, en función del estadio TNM, del grado de Gleason y de las características del paciente, que son los siguientes: observación, vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia.

Actualmente, solo dos de estas opciones se llevan a cabo con intención curativa: la prostatectomía radical y la radioterapia. A pesar de haber estudios que comparen ambas técnicas, en la práctica diaria se muestran igual de eficaces para el control de la enfermedad en estadios localizados. No obstante, cada tratamiento tiene diferentes efectos secundarios y toxicidades, que deben ser valoradas por el profesional y el paciente antes de tomar una decisión. La **prostatectomía radical** es el tratamiento quirúrgico, con intención curativa, de elección para el tratamiento del cáncer de próstata localizado (cT 1 -2, N0, M0).

En la intervención se lleva a cabo la extirpación de la glándula prostática y de ambas vesículas seminales.

También se realiza de manera conjunta la linfadenectomía extendida en pacientes en estadios localizados de riesgo alto e intermedio, permitiendo incrementar la capacidad diagnóstica y pronóstica, lo cual ayudará a la elección de tratamientos adyuvantes (5).

### 1.6 Seguimiento del cáncer de próstata tras prostatectomía radical

El seguimiento es individualizado en función del riesgo y pronóstico que presente el paciente.

Tiene dos objetivos: en primer lugar, se pretende diagnosticar precozmente la recidiva, definiendo el tipo (local o a distancia), teniendo así la posibilidad de ofrecer un tratamiento de segunda línea con intención curativa que garantice el control de la enfermedad.

En segundo lugar, también se lleva un control de los efectos secundarios derivados del tratamiento, que en el caso de la cirugía serían: la incontinencia de orina, la disfunción eréctil, estenosis de la anastomosis, etc.

Por este motivo resulta imprescindible detectar de manera precoz a aquellos pacientes que se encuentre en riesgo de sufrir una recidiva.

El seguimiento se basa en:

- **Historia clínica.** Clínica de incontinencia urinaria y disfunción eréctil.
- **Monitorización del antígeno prostático específico (PSA).** Es la piedra angular del seguimiento después del tratamiento local ya que es el biomarcador más sensible y el único validado para detectar la recurrencia. Puede ser la única prueba a realizar en casos favorables (<pT3, pN0, Gleason < 8), no obstante, siempre debe ser confirmado con sucesivas determinaciones. El PSA debe ser indetectable en un plazo de 6 semanas, tras la prostatectomía.
- **Tacto rectal.** La combinación del tacto rectal y la determinación de PSA es la más útil en el seguimiento, sobre todo en pacientes con factores anatomopatológicos desfavorables, en los cuales es posible una recidiva clínica sin recaída bioquímica.

Otras herramientas útiles en el seguimiento según la evolución clínica y analítica son:

- **Biopsia prostática.** Se realiza en casos en los que el resultado final afectará a decisiones terapéuticas posteriores.
- **Técnicas de diagnóstico por imagen:** TC, RMN, PET con colina o ECO transrectal. Solo están indicadas en aquellos pacientes en los que su resultado

pueda variar el tratamiento de rescate o en aquellos que tienen recidiva bioquímica y en pacientes sintomáticos.

El seguimiento se lleva a cabo de manera estandarizada. Siempre hay que evaluar la clínica que el paciente presenta y determinar el PSA postquirúrgico a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía. Durante los siguientes 2 años (hasta el 3º año post PR) las determinaciones de PSA se realizan cada 6 meses y anualmente de por vida a partir de entonces (1).

### 1.7 Recurrencia bioquímica

Se define la recurrencia bioquímica (RB) como el aumento del PSA postquirúrgico  $> 0,2$  ng/mL en dos determinaciones consecutivas.

Los pacientes con cáncer de próstata localizado con buen estado general presentan un buen pronóstico tras la PR, no obstante, existe riesgo de recurrencia en cualquier momento tras la operación, siendo este mayor durante los dos primeros años tras la intervención. No obstante, la tasa de recidiva tras la PR es del 30% aproximadamente (1,8–10).

La historia natural de la enfermedad es variable, lo cual hace que la evolución de los pacientes tras la cirugía sea impredecible ya que el hecho de que se produzca la RB no significa que esta vaya a evolucionar clínicamente y por ende, el paciente vaya a sufrir una evolución desfavorable. Es más, varios estudios demuestran que solo el 30% de los pacientes que sufren recurrencia bioquímica, sufrirán recurrencia clínica y de ese porcentaje, el 16,4 % fallecen (9).

Una vez diagnosticada la recaída, es importante determinar si la recurrencia es local o a distancia. Con las cifras de PSA en las que se recomienda la RT adyuvante o de rescate la las técnicas de imagen tradicionales se muestran incapaces de diagnosticar la localización de la recidiva. El riesgo de metástasis depende de los factores clínicos prequirúrgicos pero sobre todo de los hallazgos patológicos encontrados en la pieza quirúrgica.

Con objeto de diagnosticar precozmente la recidiva disponemos de las siguientes pruebas de imagen (1,4):

- RNM endorrectal. Cuando el PSA  $> 2$ ng/mL, para descartar recidivas locales.
- TC y gammagrafía ósea. Cuando el PSA  $> 10$  ng/mL o si la cinética del PSA es desfavorable (Tiempo de duplicación del PSA (PSADT)  $< 6$  meses o velocidad del PSA (PSAV)  $> 0.5$  ng/mL/mes) o ante la presencia de síntomas de dolor óseo.
- PET-TC colina. Ante niveles de PSA  $< 1$  ng/ml
- PET- PSMA. Ante niveles de PSA  $< 0,5$  ng/ml

Para su tratamiento tenemos tres opciones:

- RT con 64 - 66 Gy sobre el lecho quirúrgico. Los mejores resultados se obtienen con niveles de PSA inferiores a 0.5 ng/mL
- Observación. Está indicada en pacientes con recurrencia local que rechazan la radioterapia, no están en condiciones de recibirla, o presentan una cinética de PSA favorable que hace muy poco probable una evolución progresiva fatal por la neoplasia
- Tratamiento hormonal primario. En casos de sospecha de recidiva a distancia o asociada a la RT en casos de alto riesgo

Múltiples estudios han investigado los factores que influyen en el desarrollo de metástasis y en la mortalidad específica por cáncer de próstata (PCSM), de los cuales, destacan los siguientes:

#### Alto riesgo de metástasis y PCSM

- PSA - DT < 3 meses. El PSA - DT o doubling time es el tiempo que tarda el PSA nadir en doblar su valor. Es decir, cuanto más corto sea este tiempo, existirá un peor pronóstico.
- Invasión vesículas seminales (pT3b)
- Estadio Gleason 8 – 10. Tumor pobremente diferenciado.
- Márgenes quirúrgicos positivos.

#### Bajo riesgo de metástasis y PCSM

- PSA - DT > 3 años.
- Estadio Gleason < 7.
- Enfermedad confinada a la próstata (pT3a).

## **2. OBJETIVO**

El objetivo de este estudio es identificar factores clínicos, demográficos o perioperatorios con capacidad pronóstica, que pudieran identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar una recidiva bioquímica.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed usando las palabras clave: “biochemical recurrence”, “radical prostatectomy”, “predictive factors”, “prognostic factors”, “systematic review”, “prostatic neoplasms”, “prostate cancer”, and “early biochemical recurrence”.

Se analizaron los pacientes sometidos a prostatectomía radical como tratamiento primario del cáncer de próstata en el Servicio de Urología del Hospital General de Castellón desde enero de 2014 hasta enero de 2019.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron, por tanto, haber sido sometido a una prostatectomía radical como tratamiento primario del cáncer de próstata, o bien tras progresión en VA. Se consideraron criterios de exclusión haber recibido hormonoterapia y/o radioterapia previa a la cirugía y la ausencia de negativización del PSA tras la prostatectomía radical.

Se identificaron aquellos pacientes que presentaron una recidiva bioquímica durante el tiempo de seguimiento del estudio.

Se solicitó autorización al Comité de Ética e Investigación con medicamentos (CEim) del Hospital General Universitario de Castellón cuya resolución se adjunta en el anexo 2.

Para todos los pacientes del estudio se analizaron las siguientes variables:

*Edad al diagnóstico*

*IMC (IMC = Kg/cm<sup>2</sup>)*

*Variables prequirúrgicas*

- Resultado del tacto rectal: normal o patológico.
- PSA por el que se inicia el estudio: PSA previo a la biopsia diagnóstica de CaP.
- Estadio clínico (cTNM), obtenido mediante pruebas de imagen (TC o resonancia magnética nuclear y gammagrafía ósea) (véase anexo 1).
- Resultado anatomopatológico de la biopsia de próstata: puntuación de Gleason.
- Estadio anatomopatológico (pTNM) obtenido en la biopsia.
- Grupo de riesgo clínico (véase anexo 1)
- Grupo de riesgo anatomopatológico (véase anexo 1)

#### *Variables quirúrgicas*

- Fecha de la operación
- Cirujano. Esta variable, al igual que los pacientes, ha sido codificada. Se asignó de manera aleatoria un número a cada cirujano del servicio por parte de los responsables de la base de datos del programa SPSS, con encriptación y acceso restringido excepto a los investigadores.
- Técnica: prostatectomía radical retropúbica o laparoscópica.

#### *Variables postquirúrgicas*

- Tipo histológico de tumor:
- pTNM Gleason de la pieza quirúrgica
- Márgenes quirúrgicos: negativo o positivo;
- PSA nadir y fecha. Se define como el PSA más bajo que se alcanza tras la prostatectomía.
- PSADT
- Recidiva bioquímica y fecha.
- Tiempo de seguimiento: fecha de la PR menos la fecha de la última revisión.
- Tratamiento de la recidiva bioquímica (radioterapia de rescate, radioterapia de rescate más hormonoterapia, radioterapia adyuvante, radioterapia adyuvante + hormonoterapia, hormonoterapia, observación o linfadenectomía de rescate).
- PSA con el que se administró el tratamiento de rescate
- Último PSA del paciente, incluido el PSA tras el tratamiento de rescate.

Mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, city USA version 25), se realizó un estudio descriptivo, un análisis univariante y multivariante para identificar factores pronósticos de recidiva bioquímica en nuestra serie. Se usó un nivel de confianza estadística del 95% para aceptar la significación estadística.

La comparación entre variables cualitativas fue analizada mediante pruebas de Chi-cuadrado, mientras que la comparación entre variables cualitativas y cuantitativas se realizó con la prueba "t" de Student.

## 4. RESULTADOS

La población seleccionada corresponde al grupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata en el Servicio de Urología del Hospital General de Castellón desde enero de 2014 hasta enero de 2019 (n=253). La **tabla 1** resume las características de la población a estudio.

Un total de 248 (98%) fueron operados vía laparoscópica mientras que tan solo 5 pacientes (2%) se operaron mediante acceso abierto retropúbico. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (RIQ 2 – 78 meses). Por presentar factores de riesgo para recidiva bioquímica, 21 pacientes (8,5%) fueron sometidos a RT adyuvante. Estos pacientes no se han considerado para el análisis de los datos dado que la RT modifica la evolución natural de la enfermedad tras la cirugía.

Del total de 231 pacientes elegibles para el estudio, 18 (7,8%) presentaron recidiva bioquímica durante el seguimiento. El porcentaje de márgenes positivos en la pieza de prostatectomía fue del 33,9% (n=76).

En la **tabla 2** se muestra el análisis univariante para la variable recidiva bioquímica. Las variables estadio clínico, Gleason de la pieza y márgenes quirúrgicos se correlacionan con el desarrollo de RB. Cabe destacar que ningún paciente con Gleason 6 desarrolló una RB, y si que lo hicieron el 10% de los Gleason mayores de 6.

Para el análisis multivariante (**tabla 3**) seleccionamos las variables estadio patológico (categorizada en localizado y extracapsular) y márgenes, donde ninguna de las dos mostró significación estadística, siendo la presencia de márgenes quirúrgicos la que más relevancia mostró. Previamente categorizamos la variable Gleason de la pieza en SG 6 y SG mayor o igual a 7, pero la ausencia de valores para Gleason 6 para la variable RB hizo que la regresión logística no identificara dicha variable como factor predictivo.

Tabla 1. Características clínico – patológicas de la cohorte global de pacientes (n=253)

VARIABLE	VALOR
Edad (años), mediana (RIQ)	66 (45 - 79)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (RIQ)	27,9 (16,9 – 38,74)
PSA preoperatorio (ng/dl), mediana (RIQ)	7,53 (1,84 – 82,34)
Tacto rectal, n (%)	
Normal	230 (92,7)
Patológico	18 (7,3)
Estadio clínico, (cTNM), n (%)	
T1c	233 (92,5)
T2	19 (7,5)
Estadíaie RMN, n (%)	
T1-2	94 (70,1)
T3a	32 (23,9)
T3b	8 (6)
Gleason biopsia, n (%)	
≤6	90 (35,6)
3 + 4	62 (24,5)
4 + 3	47 (18,6)
≥8	54 (21,3)
Grupo de riesgo, n (%)	
Bajo riesgo	73 (29,1)
Riesgo intermedio	115 (45,8)
Alto riesgo	63 (25,1)
Linfadenectomía, n (%)	
No	162 (64,5)
Sí	89 (35,5)
Gleason pieza, n (%)	
≤6	50 (19,8)
3 + 4	110 (43,7)
4 + 3	46 (18,3)
≥8	44 (17,5)
0	2 (0,8)
Estadio patológico (pT), n (%)	
pT2 a-c	177 (70,3)
pT3a	41 (16,3)
pT3b	32 (12,7)
pT0	2 (0,8)
Ganglios linfáticos patológicos, n (%)	
pN0	69 (27,4)
pN1	20 (7,9)
pNx	163 (64,7)
Márgenes, n (%)	
R0	153 (60,7)
R1	99 (39,3)
RT adyuvante, n (%)	
SI	21 (8,5)
NO	225 (91,5)

IMC: índice de masa corporal; PSA: antígeno prostático específico. RIC: rango intercuartílico. RMN: resonancia magnética nuclear.

Tabla 2. Análisis univariante para la recidiva bioquímica

VARIABLE	RB no n=213 (92,2%)	RB si n=18 (7,8%)	p
Edad (años), mediana (RIQ)	65 (47 – 79)	66 (51 - 75)	0,602
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (RIQ)	27,92 (20,76 – 38,74)	28,6 (23,8 – 37,3)	0,285
PSA preoperatorio (ng/dl), mediana (RIQ)	7,12 (1,84 – 53,26)	8,3 (4,88 – 36,9)	0,31
Tacto rectal, n (%)			
Normal	192 (92,3%)	16 (7,7%)	0,286
Patológico	11 (84,6%)	2 (15,4%)	
Estadio clínico (cT), n (%)			
T1c	195 (92,9%)	15 (7,1%)	0,009
T2 a–c	11 (78,6%)	3 (21,4%)	
Gleason biopsia, n (%)			
≤6	84 (95,5%)	4 (4,5%)	0,14
≥7	123 (89,8%)	14 (10,2%)	
Grupo de riesgo, n (%)			
Bajo riesgo	69 (95,8%)	3 (4,2%)	0,33
Riesgo intermedio	94 (90,4%)	10 (9,6%)	
Alto riesgo	43 (89,6%)	5 (10,4%)	
Gleason pieza, n (%)			
≤6	52 (100%)	0	0,009
≥7	154 (89,5%)	18 (10,5%)	
Estadio patológico (pT), n (%)			
pT2 a–c	160 (93%)	12 (7%)	0,38
≥ pT3	46 (88,5 %)	6 (11,5%)	
Linfadenectomía, n (%)			
Si	63 (70,6%)	5 (29,4%)	0,92
No	143 (91,7%)	12 (7,7%)	
Ganglios linfáticos patológicos si LDN, n (% de LDN)			
pN0	54 (93,1%)	4 (6,9%)	0,56
pN1	9 (90%)	1 (10%)	
Márgenes, n (%)			
R0	140 (94,6%)	8 (5,4%)	0,042
R1	66 (86,8%)	10 (13,2%)	

IMC: índice de masa corporal; PSA: antígeno prostático específico. RIC: rango intercuartílico

Tabla 3. Estudio de análisis multivariante para la recurrencia bioquímica

VARIABLE	OR	IC	p
Estadio patológico	0,795	0,265-2,389	0,683
Márgenes	0,403	0,144-1,130	0,084

## 5. DISCUSIÓN

Aunque la prostatectomía radical suponga la principal arma de tratamiento para el cáncer de próstata localizado con importantes resultados oncológicos, alrededor del 30% de estos pacientes sufrirán una recidiva bioquímica durante los 10-15 años siguientes. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de desarrollar metástasis a distancia y de mortalidad cáncer – específica, es por ello que resulta imprescindible la determinación de factores prequirúrgicos que nos ayuden a detectar qué pacientes tienen riesgo de sufrir una RB.

La literatura apoya la existencia de una serie de variables que guardan relación, estadísticamente probada, con la progresión bioquímica del cáncer de próstata tras prostatectomía radical, como son el valor de PSA al diagnóstico, la puntuación Gleason de la pieza quirúrgica, la extensión extracapsular, la invasión de las vesículas seminales, los márgenes quirúrgicos positivos tras la prostatectomía radical, los ganglios linfáticos patológicos y el valor de PSA – DT (9,11,12).

El Gleason de la pieza quirúrgica, el estadio clínico y los márgenes quirúrgicos han mostrado en nuestro análisis una asociación estadísticamente significativa con la RB.

Pese a no existir diferencia estadística, el grupo de pacientes que presentó recidiva bioquímica tenía una mediana de PSA preoperatorio discretamente superior a la que presentó la cohorte sin RB. Esta sutil diferencia nos alienta a pensar que si la muestra de pacientes hubiera sido mayor y/o si hubiera existido un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes, podríamos haber obtenido resultados similares a los que se obtuvieron en otros estudios (9,11,12).

La puntuación Gleason de la pieza, coincidiendo con nuestra serie, es reportada igualmente en la literatura como un factor predictivo de RB, metástasis a distancia y mortalidad cáncer-específica (9,11,12). En nuestra muestra, ningún paciente con Gleason 3+3 desarrolló RB, es decir, todas las RB ocurrieron en Gleason iguales o superiores a 7. El 17,5% de la cohorte global presenta una puntuación de Gleason  $\geq 8$  en la pieza, de los cuáles, el 14% sufrió una RB.

El 76,8% de nuestros pacientes presentó estadios patológicos localizados (T2a-c). Categorizando dicotómicamente la variable estadio patológico, no encontramos asociación significativa con la RB ni en el análisis uni- ni en el multivariante. No obstante, es el estadio T3 el más relevante como factor de riesgo para la RB pues el tumor deja de estar confinado a la próstata para afectar a la cápsula prostática y las vesículas seminales (estadios T3a y

T3b respectivamente). Los trabajos publicados por Choueri, Stephenson, Cooperberg y Eggener (9,11), entre otros, coinciden en señalar que existe un mayor riesgo de RB conforme aumenta el estadio tumoral. Nuestros resultados, aun no siendo significativos, sí que muestran dicha tendencia.

La tasa de márgenes positivos (39,9%) es elevada comparada con lo referido en la literatura, donde oscilan entre el 5 - 30% en el CaP localizado (13), sin embargo, en nuestra serie no es tan llamativa la tasa de recidiva bioquímica en el CaP confinado a la próstata. La explicación podría residir, principalmente en el factor cirujano. La experiencia quirúrgica del cirujano está refrendada en la literatura como el principal factor relacionado con los márgenes quirúrgicos. Por otra parte, el 86,8% de pacientes con márgenes positivos no han sufrido de momento una RB durante el seguimiento, frente a un 13,2% que sí lo hicieron. Distintos autores reportan cifras de RB del 15% aproximadamente con un seguimiento de 5,3 años, a diferencia de nuestro estudio en el que con una mediana de tiempo de seguimiento de apenas 2 años la tasa de RB es de 7,8%. Series publicadas con mayor tiempo de seguimiento reportan tasas de RB del 40% aproximadamente (11,14). A pesar de que nuestros resultados se aproximan a los comunicados en otras series (Choueri, Stephenson, Stephenson) (9,11), consideramos que el tiempo de seguimiento de nuestros pacientes ha sido insuficiente para observar tasas de recidiva bioquímica considerables, como las reportadas en la literatura.

El estudio de los ganglios linfáticos clasificará al CaP en enfermedad localizada o sistémica, por lo que se presupone un mayor riesgo de RB en aquellos pacientes en los que el resultado anatomopatológico es positivo (11). Tras excluir los pacientes sometidos a RT adyuvante, en el 64,68% de nuestros pacientes (tabla 2) no se efectuó linfadenectomía por ausencia de indicación al tratarse de CP localizados sin factores de riesgo para afectación ganglionar según el nomograma validado de Briganti. Entre los 10 pacientes que presentaron afectación ganglionar en la linfadenectomía (14,7% de los sometidos a LDN), el 10% sufrió una RB, lo cual nos anima a pensar que aumentando tanto el tamaño muestral como el tiempo de seguimiento de estos pacientes se obtendrían resultados cercanos a los encontrados en la literatura.

Una de las dos principales limitaciones del estudio, sin lugar a dudas, es el tamaño muestral. La estimación del tamaño muestral para poder obtener resultados con significación estadística depende del número de variables identificadas para el análisis multivariante, y del número de eventos (RB) detectados. Para lograr una mayor tasa de RB deberíamos disponer de un tiempo de seguimiento lo suficientemente amplio y/o de un mayor número de pacientes intervenidos. A pesar de los datos de las series reportadas, no

era fácil calcular de antemano el número de RB que íbamos a encontrar en nuestra serie, la cual no se ajusta a la realidad de hospitales de excelencia donde la variabilidad el factor cirujano es más controlable.

La segunda limitación de estudio, por tanto es el insuficiente tiempo de seguimiento para poder esperar una tasa de recidivas lo suficientemente alta. La población de nuestro estudio corresponde al periodo quirúrgico de los últimos 5 años. Gracias a la literatura sabemos que son los dos primeros años tras PR cuanto mayor riesgo tienen los pacientes de sufrir RB, llegando a tasas de RB cercanas al 60% durante este periodo. Sin embargo, ese riesgo persiste incluso 10 años después de la operación. Liesenfeld et al., refirieron tasas de RB a los 10, 15 y 20 años de 34,0%; 44,0%; 52,7% respectivamente (10). Por todo esto, consideramos que si se hubiera revisado retrospectivamente el global de las prostatectomías radicales del servicio de urología con un tiempo de seguimiento importante (desde 1997) y un número de pacientes cuatro veces superior al periodo de nuestro estudio, la tasa de RB habría sido superior y los resultados obtenidos mantendrán una potencia estadística.

Como conclusiones, podemos decir que en nuestra serie, el estadio clínico, la suma de Gleason en la pieza y la presencia de márgenes quirúrgicos muestran asociación con la RB, pero no hemos identificado factores predictivos de RB. Estas conclusiones y el aprendizaje obtenido en cuanto al diseño, sientan las bases para llevar a cabo el mismo proyecto pero en unas condiciones más ambiciosas y favorables sin limitaciones temporales ni de recursos humanos para el correcto desarrollo del estudio.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.



## **6. AGRADECIMIENTOS**

Al servicio de Urología del Hospital General Universitario de Castellón por hacerme partícipe de este estudio, a mi tutor, Dr. Miguel Rodrigo, por ayudarme a guiar el trabajo y en particular a la Dra. Carmen Garau porque sin ella este trabajo no habría salido a la luz, gracias por tu ayuda, tu disposición y sobre todo, tu paciencia.

Gracias a mi familia y amigos, por apoyarme en todo momento y animarme a tomar la mejor decisión de mi vida. En especial, gracias a mis padres, mi hermana y a Javi porque sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Broseta Enrique, Budía Alberto, Burgués Juan Pablo, Luján Saturnino. Urología práctica. 4.<sup>a</sup> ed.
2. Las cifras del cáncer en España 2018 [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://seom.org/ultimas-noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>
3. Brenes Bermúdez FJ, Alcántara Montero A. [Early detection or screening in the prevention of prostate cancer?]. *Semergen*. marzo de 2017;43(2):100-8.
4. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 22 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568654>
5. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM: Sociedad Espa [Internet]. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://seom.org/>
6. Panach-Navarrete J, Gironés-Montagud A, Sánchez-Cano E, Doménech-Pérez C, Martínez-Jabaloyas JM. [Use of prostatic specific antigen in primary care (PSA)]. *Semergen*. abril de 2017;43(3):189-95.
7. Jalón Monzón A, Escaf Barmadah S, Viña Alonso LM, Jalón Monzón M. [Current aspects of prostate cancer screening]. *Semergen*. agosto de 2017;43(5):387-93.
8. Chow K, Herrera P, Stuchbery R, Peters JS, Costello AJ, Hovens CM, et al. Late biochemical recurrence after radical prostatectomy is associated with a slower rate of progression. *BJU Int*. 24 de septiembre de 2018;
9. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review - ScienceDirect [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283818307528?via%3Dihub>
10. García-Barreras S, Nunes I, Srougi V, Secin F, Baghdadi M, Sánchez-Salas R, et al. Factores predictivos de recidiva bioquímica temprana, intermedia y tardía tras prostatectomía radical mínimamente invasiva en una cohorte unicéntrica con seguimiento medio de 8 años. *Actas Urol Esp*. 1 de octubre de 2018;42(8):516-23.
11. Tourinho-Barbosa R, Srougi V, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Rembeye G, Eifel SS, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. febrero de 2018;44(1):14-21.
12. Barba J, Brugarolas X, Tolosa E, Rincón A, Romero L, Rosell D, et al. Factores influyentes en el tiempo hasta la progresión bioquímica después de prostatectomía radical. *Actas Urol Esp*. 1 de abril de 2011;35(4):201-7.
13. Extensión de los márgenes quirúrgicos positivos después de la prostatectomía radical: impacto en la recurrencia bioquímica con seguimiento a largo plazo | BMC Urología | Texto completo [Internet]. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-019-0470-8>

14. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era - Isbarn - 2010 - BJU International - Wiley Online Library [Internet]. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1464-410X.2009.09134.x>
15. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* marzo de 2012;61(3):480-7.

## 8. ANEXOS

Anexo 1. Clasificaciones en el cáncer de próstata.

TNM. Esta clasificación se basa en el tamaño y en las estructuras adyacentes que invade, así como en la extensión tumoral loco-regional, a nivel linfático y a distancia, a diferentes órganos (4).

### **T – TUMOR PRIMARIO**

- TX** El tumor primario no puede ser localizado  
**T0** No hay evidencia de tumor primario  
**T1** Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible  
    T1a) Tumor detectado como hallazgo histológico en una extensión  $\leq 5\%$  del tejido resecado  
    T1b) Tumor detectado como hallazgo histológico en una extensión  $>5\%$  del tejido resecado  
    T1c) Tumor detectado mediante biopsia necesaria (por ejemplo, PSA elevado)  
**T2** Tumor palpable y confinado a la próstata  
    T2a) El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos  
    T2b) El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo  
    T2c) El tumor abarca ambos lóbulos prostáticos  
**T3** Tumor sobrepasa la cápsula prostática \*  
    T3a) Extensión extracapsular unilateral o bilateral  
    T3b) Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es  
**T4** Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

### **N – NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (1)**

- Nx** No se pueden evaluar los ganglios regionales  
**N0** No se demuestran metástasis ganglionares regionales  
**N1** Metástasis en ganglios linfáticos regionales

### **M – METÁSTASIS A DISTANCIA (2)**

- Mx** No se pueden evaluar las metástasis a distancia  
**M0** No hay metástasis a distancia  
**M1** Metástasis a distancia  
    **M1a)** Ganglio/s linfático/s no regionales  
    **M1b)** Hueso/s  
    **M1c)** Otra/s localización/es

\*La invasión en el ápice prostático o en la cápsula prostática, pero no más allá, no se clasifica como T3, sino como T2. (1) Las metástasis no mayores de 0.2 cm pueden designarse pNmi.

Clasificación del cáncer de próstata en función del estadio clínico y anatomopatológico.

	<b>Estadio clínico</b> (depende de la información previa a la prostatectomía)	<b>Estadio patológico</b> (depende del resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica)
<b>Localizado</b>	<b>cT1 - 2, N0, M0</b>	<b>pT1-2, Nx -0, Mx-0</b>
<b>Localmente avanzado</b>	<b>cT3 (a y b) N0, M0</b>	<b>pT3, Nx -0, Mx-0</b>
<b>Diseminado</b>	<b>cT4 y/o N1 y/o M1</b>	<b>pT4 y/o N1 y/o M1</b>
<b>Recidiva bioquímica</b>	Aumento del PSA por encima de 0.2 ng/dL tras prostatectomía radical en dos determinaciones consecutivas.	

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
PSA < 10ng/mL y GS<7 (ISUP grado 1) y cT1 - 2a	PSA 10 - 20 ng/mL o GS 7 (ISUP grado 2/3) o cT2b	PSA > 20ng/mL o GS > 7 (ISUP grado 4/5) o cT2c	Cualquier PSA Cualquier GS (Cualquier ISUP) cT3 - 4 cN+
Localizado			Localmente avanzado



**INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ**

Doña Berta Claramonte Clausell, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

**CERTIFICA**

**Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 25 de febrero de 2019, acta 2/2019, tras la evaluación de la propuesta realizada por: Miguel Rodrigo Alliaga del Proyecto de Investigación Fin de Grado "Factores predictivos de progresión bioquímica tras prostatectomía radical". Protocolo versión: V2-03.19**

Servicio: Urología. H.G.U. Castellón  
Investigador Principal: Miguel Rodrigo Alliaga

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

**EMITE UN INFORME FAVORABLE.**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

<b>Presidente</b>	<b>D. Mario Ferrer Vázquez</b> Facultativo Especialista Pediatría
<b>Vicepresidente</b>	<b>D. Raimundo García Boyero</b> Facultativo especialista Hematología
<b>Secretaria</b>	<b>D<sup>a</sup> Berta Claramonte Clausell</b> Facultativo Especialista Neurología
<b>Vocales</b>	<b>D<sup>a</sup> Amparo Andrés Prufionosa</b> Graduada en Enfermería <b>D. José Vicente Castelló Carrascosa</b> Facultativo Especialista Alergología <b>D. Juan Vicente Esplugues Mota</b> Farmacólogo Clínico <b>D<sup>a</sup> Ana Fernández Herrero</b> Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho <b>D<sup>a</sup> Amparo Ferrandiz Selles</b> Jefe de Servicio UCI <b>D. Raúl Ferrando Piqueres</b> Farmacéutico Hospitalario

**D. Jesús Lucas García**

Facultativo Especialista Pediatría

**D<sup>a</sup> Eufemia Marcos González**

Diplomada en Trabajo Social

**D<sup>a</sup> Estel Ortells Ros**

Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

**D<sup>a</sup> Maria Teresa Pitarch Saborit**

Miembro lego

**D<sup>a</sup> Rocío Ramos Aparici**

Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación

**D<sup>a</sup> Maria Esther Roselló Sastre**

Facultativo Especialista Anatomía Patológica

**D<sup>a</sup> Ana Sánchez Llopis**

Facultativo Especialista en Urología

**D. Carlos J. Soriano Navarro**

Facultativo Especialista Cardiología

**D. Juan Francisco Tosca Flores**

Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a 11 de abril de 2019

Fdo. Berta Claramonte Clausell  
Secretaria



### Anexo 3. Nomograma de Briganti

El nomograma de Briganti es una herramienta de estimación del riesgo individual de afectación ganglionar de manera preoperatoria. Valora unas características clínicas (PSA al diagnóstico, estadio clínico (cT), biopsia Gleason, porcentaje de ganglios positivos). En función del resultado, estaría indicada la realización de una linfadenectomía extendida junto a la prostatectomía radical (4,15).

