



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

Influencia del tumor apical en los márgenes quirúrgicos positivos y la persistencia bioquímica inmediata en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica

PROTOCOLO QUE PRESENTA
DR. JESÚS ALEJANRO MARTÍNEZ VARGAS
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN UROLOGÍA

ASESOR
DR. EFRAÍN MALDONADO ALCARAZ

CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI CIUDAD DE MÉXICO
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
RESIDENTE DE UROLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Efraín Maldonado Alcaraz

Cirujano Urólogo / Médico titular del Servicio de Urología / Maestro en Ciencias de la Salud

UMAЕ Hospital de Especialidades CMN SXXI, Delegación sur.

Matricula: 99380948

Cel. 5551082630

Correo electrónico: uromail@gmail.com

TESISTA

Dr. Jesús Alejandro Martínez Vargas

Residente de Urología

UMAЕ Hospital de Especialidades CMN SXXI, Delegación Sur

Matricula: 98268561

Celular: 6671801472

Correo electrónico: docalejandromartinez@gmail.com

Lugar donde se realizó la investigación:

UMAЕ Hospital de Especialidades CMN SXXI.



24/8723, b:33

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO STELLA VERA SUTHERLAND, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS STY 01 08 015 034
Registro COFEPRIS COFEPRIS 09 CCI 013 2017000

FECHA: Jueves, 24 de agosto de 2023

Doctor (a) Efraín Maldonado Alcaraz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **Influencia del tumor apical en los márgenes quirúrgicos positivos y la persistencia bioquímica inmediata en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-211

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la **reprobación** del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

1. Datos del alumno:	
Apellido paterno:	Martínez
Apellido materno:	Vargas
Nombre:	Jesús Alejandro
Teléfono:	6671801472
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera	Médico general
No. de cuenta:	520236389
2. Datos del asesor:	
Apellido paterno:	Maldonado
Apellido materno:	Alcaraz
Nombre:	Efraín
3. Datos de la tesis	
Título:	Influencia del tumor apical en los márgenes quirúrgicos positivos y la persistencia bioquímica inmediata en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica
No. de páginas:	33
Año:	2023
No. Registro:	R 2023-3601-211



ÍNDICE

Resumen	6
Marco teórico	8
Material y métodos	14
Resultados	21
Discusión	27
Conclusiones	28
Bibliografía	31

RESUMEN

Influencia del tumor apical en los márgenes quirúrgicos positivos y la persistencia bioquímica inmediata en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica

Maldonado Alcaraz E.¹, Martínez Vargas J.A.², Velázquez Jaimes A. Z.³.

1. Médico especialista en Urología, UMAE H. Especialidades CMN SXXI, IMSS.
2. Residente de Urología, UMAE H. Especialidades CMN SXXI, IMSS.
3. Médico pasante del servicio social de medicina general.

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata es uno de los tumores malignos sólidos diagnosticados con mayor frecuencia en hombres en todo el mundo. Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata generalmente se basan en la estratificación del riesgo derivada de la puntuación de Gleason de la biopsia, el antígeno prostático específico y el estadio clínico. Con anterioridad se determinó que las cuatro características más comunes que pueden predecir la evolución de la enfermedad luego de la prostatectomía radical son: puntaje de Gleason, estadio patológico, volumen tumoral y los bordes quirúrgicos positivos. De acuerdo a las guías internacionales las opciones de tratamiento para los pacientes con tumores órgano confinado, de Gleason y antígeno prostático específico (APE) bajo, son la radioterapia y la prostatectomía radical.

A pesar del APE, el tacto rectal y el TNM no hay estudios que digan que pacientes con las mismas características pero con tumor en el ápex prostático, tienen pronóstico equiparables en cuanto a márgenes quirúrgicos positivos y persistencia bioquímica de la enfermedad.

Evitar los márgenes quirúrgicos positivos en los pacientes con prostatectomía radical representa uno de los principales objetivos relacionados con los resultados quirúrgicos.

Los márgenes quirúrgicos positivos representan un riesgo conocido de recurrencia bioquímica, que se eleva incluso en 2.3 veces en pacientes con reporte de bordes positivos en la pieza de patología, en comparación con pacientes sin márgenes quirúrgicos positivos.

JUSTIFICACIÓN: Conocer el comportamiento específico de los pacientes con tumor apical en relación a la falla bioquímica y márgenes positivos, puede ayudar a personalizar el tratamiento de los pacientes comparando en el futuro estos datos a obtener por nuestro protocolo con datos de pacientes a los que se sometió a radioterapia, para encontrar el tratamiento ideal en ellos (cirugía o radioterapia).

OBJETIVO PRIMARIO: Comparar la frecuencia de bordes quirúrgicos positivos en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica con y sin tumor apical, estratificados por grupos de riesgo de acuerdo a las guías internacionales.

OBJETIVO SECUNDARIO: Comparar la frecuencia de persistencia bioquímica inmediata en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica con y sin tumor apical, estratificados por grupos de riesgo de acuerdo a las guías internacionales.

MATERIALES Y MÉTODOS: Tras la aprobación del comité local de investigación, se realizó un estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva, donde se incluyeron todos los pacientes post operados de prostatectomía radical desde enero del 2018 hasta



junio del 2022 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda González”, comparando dos grupos de pacientes de acuerdo al reporte histopatológico de la pieza final donde se clasificaron de acuerdo al estadio de T, se buscó intencionadamente la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y el antígeno prostático postoperatorio al mes de la cirugía, entre el grupo de pacientes que se encontraron con tumor apical y los que no se encontraron con el mismo. La información de cada una de las variables en estudio obtenidas del expediente clínico, se registraron en una hoja de recolección de datos para su interpretación, redacción y difusión de los resultados, así como la discusión y conclusiones obtenidas del presente estudio.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: Los recursos e infraestructura para el estudio tales como equipo e insumos se obtuvieron a través del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el servicio de Urología.

TIEMPO DE DESARROLLO DEL PROTOCOLO: El estudio abarcó el periodo del mes de enero 2018 hasta junio 2022.

EXPERIENCIA DEL GRUPO: Los asesores metodológicos y estadísticos de esta tesis cuentan con el posgrado de investigación clínica y estadística clínica, así como experiencia en la elaboración de protocolos de esta línea de investigación. El servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI está en los primeros tres hospitales de México en volumen de pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica, la experiencia y el volumen de pacientes serán suficientes para contrastar nuestras hipótesis.

MARCO TEÓRICO:

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en varones y se encuentra en el quinto lugar en mortalidad por todos los tipos de cáncer [1], en el año 2020 esto representó un total de 1,414,249 casos diagnosticados mundialmente y un total de 375,000 muertes [2,3]. Es poco común antes de los 40 años y altamente prevalente luego de los 80 años de edad, al grado de encontrar cáncer de próstata en aproximadamente la tercera parte de los pacientes por encima de esta edad [4]. A pesar de esta alta incidencia el cáncer de próstata cuenta con un comportamiento biológico de lento crecimiento y en la mayor parte de los casos, es una enfermedad de baja agresividad con limitada capacidad de invasión a distancia [5].

El 90% de los tumores de próstata derivan de su epitelio, por lo que se consideran carcinomas, las células acinares, se encuentran en la superficie luminal de la glándula y expresan de manera importante receptores de andrógenos (RA), producen fluidos prostáticos y también antígeno prostático específico (APE o PSA), además de estas células acinares existen células basales y neuroendocrinas intercaladas, las cuales no expresan RA, por lo que no son sensibles a estas hormonas [6].

La región periférica es la más frecuentemente afectada por cáncer y de sus células acinares derivan el 90-95% del total de los casos de cáncer de próstata [7], el estudio de las alteraciones arquitectónicas celulares se realiza mediante el sistema de gradificación de Gleason, modificado por última vez en el año 2014 por la International Society of Urologic Pathology (ISUP), y estratifica los hallazgos histológicos del cáncer de próstata según su comportamiento pronóstico, es decir, el riesgo de recurrencia bioquímica a los 5 años después de la prostatectomía radical [8]

El cáncer de próstata en sus fases iniciales no manifiesta síntomas, y es hasta estadios clínicos avanzados donde inician algunas características inespecíficas tales como fatiga, anemia, dolor óseo, síndrome medular secundario a enfermedad metastásica e incluso lesión renal aguda secundario a una extensión a los meatos ureterales, provocando uremia y la constelación clínica de la misma [9].

El diagnóstico temprano del cáncer de próstata es crucial para mejorar los resultados del tratamiento y la supervivencia de los pacientes. Como previamente se ha abordado, el diagnóstico clínico del cáncer de próstata se puede realizar únicamente en estadios avanzados, por lo que en la actualidad se postula que el mejor método de diagnóstico se deriva de un adecuado tamizaje.

El tamizaje del cáncer de próstata se realiza en todos los pacientes de más de 50 años y hasta los 75 años, y a partir de 45 años en aquellos pacientes con antecedentes hereditarios de primer grado de cáncer de próstata, se basa en la medición del antígeno prostático específico (PSA) y el examen digital rectal (EDR) como primeros pasos en la evaluación de la enfermedad [10].

El antígeno prostático específico es una proteína de la familia de las calicreínas con capacidad para la lisis del coágulo seminal, que le permite al espermatozoide una mejor movilidad, por lo que tiene importancia reproductiva, sin embargo, la comprensión de ese



aspecto supera los objetivos de esta tesis, nos centraremos en su capacidad para el tamizaje en el cáncer de próstata [11].

El antígeno prostático específico tiene una sensibilidad elevada, pero una especificidad muy baja para detectar el cáncer de próstata, ya que no solo la actividad tumoral, sino otras patologías benignas como la prostatitis infecciosa, no infecciosa, el trauma, e incluso la manipulación o eyaculación eleva este marcador en la sangre [12].

La prueba del Antígeno Prostático Específico (PSA) ha demostrado ser una herramienta más eficaz que el tacto rectal en el tamizaje del cáncer de próstata. Estudios han revelado que al establecer un umbral de 4 ng/ml, el PSA logra una especificidad del 91%, en contraste con la especificidad del 59% obtenida mediante el tacto rectal [13].

En la actualidad de manera global y en población general, se ha postulado que su sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de próstata va del 9-33%, dependiendo de la edad y el valor de APE utilizado, lo cual sugiere que hasta el 91% de los pacientes con antígeno elevado (dependiendo del valor de corte del APE) no tiene cáncer de próstata, en la práctica clínica se calcula una sensibilidad del 30%. Considerando que la mayor parte de los tumores malignos de próstata que se diagnostican de manera temprana por PSA son de bajo riesgo, pueden llevarse a vigilancia activa en la mayoría de los casos, y de estos pacientes, solo un 25% ameritan posteriormente un manejo radical [14].

A pesar de los múltiples avances en materia de imagen que se han realizado en los últimos años, el tacto rectal ha demostrado utilidad por su fácil accesibilidad y al ser virtualmente de bajo costo en relación a las nuevas tecnologías, y su uso está avalado hasta la actualidad en las guías internacionales para el tamizaje y estadificación del cáncer de próstata.

La palpación de un nódulo o masa en el tacto rectal garantiza la realización de una biopsia prostática a pesar de un nivel de antígeno prostático en rangos de normalidad, aunque cabe destacar que en la actualidad solo el tacto rectal sin la adición de la medición de APE no es una práctica recomendable, dada la alta variabilidad interobservador, y ya que en los estudios más recientes sus valores de sensibilidad son de 0.51 (95% CI, 0.36–0.67; I2 = 98.4%), su especificidad de 0.59 (95% CI, 0.41–0.76; I2 = 99.4%), con valor predictivo positivo de 0.41 (95% CI, 0.31–0.52; I2 = 97.2%) y valor predictivo negativo de 0.64 (95% CI, 0.58–0.70; I2 = 95.0%) [15].

La decisión de tomar una biopsia de próstata está dada por la alteración en los niveles, densidad, velocidad o tiempo de duplicación de APE, ante un tacto rectal sospechoso o en la alteración de otros biomarcadores, así como la comunicación con el paciente, tomando en cuenta elementos tales como la edad, las comorbilidades, así como los resultados y probables manejos posterior a la realización de la biopsia [16].

La toma de la biopsia en la actualidad se guía mediante ultrasonido o resonancia magnética y las vías de obtención son la perineal o la transrectal, con la ventaja de la primera de disminuir virtualmente a 0 el riesgo de infección luego de la biopsia de próstata, no se recomienda la toma de biopsia transuretral para el diagnóstico histológico de cáncer de próstata [17].

Cuando se detecta una lesión sospechosa mediante resonancia magnética (mpMRI) se puede guiar la toma de manera cognitiva o guiada mediante fusión (US/RMI), sin contar con datos sólidos de que una sea superior a la otra [18,19].

El reporte de la biopsia de próstata se realizará de acuerdo al sistema de gradificación de Gleason, el sistema de gradificación asigna puntuaciones numéricas a los patrones de crecimiento celular presentes en el tumor. Estas puntuaciones van desde 1 (patrón de crecimiento más organizado y menos agresivo) hasta 5 (patrón de crecimiento más desorganizado y agresivo). Luego se suman las dos puntuaciones más predominantes para obtener el puntaje de Gleason final, que varía de 6 a 10. Cuanto mayor sea el puntaje de Gleason, mayor será la probabilidad de que el cáncer sea agresivo.

El tratamiento contemporáneo del cáncer de próstata se decide luego de estadificar al paciente de acuerdo al sistema TNM de la American Joint Committee of Cancer, esta clasificación nos servirá para posteriormente sub estratificar a los pacientes en los diferentes grupos de riesgos (de recurrencia bioquímica), esto se realiza para homogeneizar las condiciones clínicas de los pacientes, con la finalidad de definir el mejor plan de tratamiento para cada paciente.

Estadio clínico T: Se obtiene únicamente mediante el tacto rectal, a pesar del advenimiento de nuevas tecnologías de imagen como la resonancia magnética multiparamétrica, la cual como veremos más adelante, ha demostrado ser la mejor manera de obtener una estadificación local más precisa en comparación con cualquier otro método de imagen o del tacto rectal.

N: Que se refiere a la identificación de extensión ganglionar, en la actualidad se realiza en nuestra unidad mediante la tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica contrastada, las guías de práctica clínica se sugiere el uso de esta modalidad, así como la resonancia magnética, el PET/CT con Colina o la PET/CT con PSMA, aunque ambas con baja sensibilidad para la detección de ganglios positivos. Otra manera de establecer la probabilidad de extensión ganglionar es mediante diversas tablas predictivas, como la de Partin o nuevas que toman en cuenta la resonancia magnética para la predicción de N [20].

M: Se refiere a la extensión tumoral a distancia, siendo el principal sitio a nivel óseo en la pelvis o columna lumbar y sacra, los estudios de extensión que se utilizan en nuestra unidad son la TAC abdominopélvica así como el gammagrama óseo con Tc 99, esta última con una sensibilidad del 79% (95% CI: 73–83%) y una especificidad del 82% (95% CI: 78–85%) [21].

En la actualidad, el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata se considera como una de las opciones terapéuticas más efectivas para erradicar el tumor maligno. No obstante, este tipo de tratamiento puede ocasionar múltiples efectos secundarios que impactan significativamente en la calidad de vida de los pacientes. Entre ellos, se destaca la disminución en la función sexual, la cual oscila entre el 11% y el 87% en la mayoría de las series reportadas. Asimismo, la incontinencia urinaria es otro efecto secundario frecuente que se presenta en hasta un 87% de los casos, según los criterios establecidos. Estos efectos secundarios tienen un impacto negativo en la vida laboral y personal de los



pacientes, y pueden requerir ajustes en la atención y el apoyo para mantener la calidad de vida [22,23].

En la actualidad, las nuevas técnicas quirúrgicas que buscan la preservación de la función eréctil posterior a la prostatectomía radical se han convertido en una opción terapéutica cada vez más popular. La neopreservación uni o bilateral durante la prostatectomía radical ha demostrado ventajas significativas en la calidad de la erección y continencia urinaria, alcanzando mejoras de hasta el 50% y el 35%, respectivamente. Por lo tanto, es crucial una estadificación precisa del cáncer de próstata para seleccionar la cirugía adecuada [24].

Uno de los objetivos de la cirugía radical de próstata es disminuir la tasa de bordes positivos, esto debido al riesgo conocido de recurrencia bioquímica de los pacientes luego de este hallazgo patológico [25]. La localización más frecuente donde se obtuvo un margen positivo fue el ápex o la zona anterior, lo que desde hace tiempo se ha reportado como la zona de mayor incidencia de bordes positivos [26].

La tasa media de márgenes positivos en las piezas de prostatectomía radical se sitúa en el 28%, con rangos que pueden oscilar entre el 0% y el 53%. Las posibilidades de que aparezcan márgenes positivos se relacionan con el estado clínico, con el volumen tumoral, con el porcentaje de cáncer en la biopsia, con el Gleason, con la cifra de PSA preoperatorio, con el procesado anatomopatológico de la pieza, con la terapia neoadyuvante, con las posibilidades para el diagnóstico precoz del cáncer o incluso con la experiencia del cirujano [27].

Existen distintas variables que pueden explicar la diferencia en la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos. Entre ellas, el estadio tumoral preoperatorio, en donde se ha observado una frecuencia más alta de bordes positivos conforme más alto es el estadio tumoral (T2= 9% (rango: 4-23%), T3= 37% (rango: 29-50%), T4= 50% (rango: 40-75%); a mayor extensión del tumor, mayor riesgo de bordes positivos [28].

Por lo que se refiere a la longitud de los márgenes positivos, existe evidencia que señala una relación proporcional entre la extensión del margen con neoplasia y el riesgo de recurrencia bioquímica. En un estudio holandés se determinó que existe mayor riesgo de recurrencia bioquímica tras un punto de corte de 10 mm (HR 2.15; IC95%: 1.12, 4.15; $p = 0.022$). En ese estudio Van Ort y su grupo demostraron que también existen predictores para determinar la longitud de los bordes positivos, como el PSA preoperatorio ($p < 0.001$), el estadio patológico ($p < 0.001$), el volumen tumoral ($p = 0.001$), el número de márgenes positivos ($p < 0.001$), el puntaje de Gleason en el borde quirúrgico ($p < 0.001$) y el puntaje de Gleason de la pieza operatoria ($p = 0.015$) [29].

En la base de datos del programa "Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)", que reúnen los datos del tratamiento primario y la supervivencia de 17 registros de distintas poblaciones de neoplasias en Estados Unidos; se buscó evaluar el riesgo de mortalidad cáncer específica relacionado con los bordes quirúrgicos positivos. Se obtuvieron datos de 65,633 pacientes que señalaban que el riesgo no ajustado de mortalidad por cáncer, específico en este tipo de pacientes, era 2.9 veces y esa relación se confirmó después del análisis multivariado (HR 1.70; IC95%: 1.322.18) [30].

Contrario a lo anterior, un estudio multicéntrico estadounidense buscó evaluar la misma asociación, pero ajustando el análisis a otros factores que pueden afectar la mortalidad cáncer-específica, como el puntaje de Gleason primario o secundario mayor de 4, invasión a las vesículas seminales, tiempo postquirúrgico, invasión a los ganglios linfáticos, extensión extraprostática, edad, PSA preoperatorio, márgenes positivos y necesidad de radioterapia posoperatoria. En ese estudio encontraron que en el análisis multivariado los márgenes positivos no se asociaron significativamente con la mortalidad cáncer específica (HR: 1.04; IC95%: 0.7-1.4; p=0.9). De lo anterior se desprende que existen variables meritorias de estudio del reporte histopatológico de los bordes positivos y su papel, a pesar de la controversia en los resultados [31].

La recidiva bioquímica del paciente con cáncer de próstata, entre pacientes que se han sometido a prostatectomía radical para su tratamiento, es de aproximadamente del 25%. La recidiva bioquímica se define como un aumento en el antígeno prostático específico (PSA). [32]

La NCCN define la recurrencia bioquímica como una persistencia/recurrencia del PSA después de una prostatectomía radical de tal manera que el PSA no cae a niveles indetectables (persistencia del PSA) o un PSA indetectable después de la prostatectomía radical con un PSA detectable subsiguiente que aumenta en dos o más determinaciones (recurrencia del PSA) .

Entre el 5 y el 20 % de los hombres siguen teniendo PSA persistente después de la prostatectomía radical, definido en la mayoría de los estudios como PSA detectable posterior a la prostatectomía radical de $>0,1$ ng/mL dentro de las 4 a 8 semanas posteriores a la cirugía. Esto puede deberse a una enfermedad local persistente, metástasis preexistentes o tejido prostático benigno residual, más comúnmente en el cuello de la vejiga [33].

Una de las localizaciones más frecuentes del cáncer en la glándula prostática es en el ápice. Iremashvili et al. mostró la incidencia de carcinoma en especímenes de prostatectomía; El 65,4% de todos los pacientes tenían carcinoma de ápice, el 56,6% tenían carcinoma medio, el 47,3% tenían carcinoma de base [34].

La frecuencia de detección de cáncer apical después de 1995 había aumentado del 26% al 46%, un aumento significativo. Takashima et al. en 2002 informó que en hombres japoneses, el 82,3 % de todos los tumores de próstata T1c estaban ubicados en el vértice y eran significativamente más densos en comparación con los tumores de próstata media. Debido a estos datos recientes relacionados con el diagnóstico, la determinación de la ubicación precisa del tumor es ahora una herramienta útil para el cuidado del paciente [35].

Smith et al. informaron que el vértice era la ubicación más común de los márgenes quirúrgicos positivos tanto en la prostatectomía radical robótica como en la retropúbica abierta, y Patel et al. encontró que el vértice era el sitio de márgenes quirúrgicos positivos más común, seguido del posterolateral. El riesgo de recurrencia bioquímica aumentó de manera similar para cada ubicación de márgenes quirúrgicos positivos, pero fue mayor para múltiples sitios de margen positivo [36].

El límite de la glándula prostática no se puede identificar fácilmente, anteriormente y en la base o el ápice de la próstata. Además, en el ápice, las glándulas benignas se mezclan



con frecuencia con el músculo esquelético y la presencia de glándulas neoplásicas dentro del músculo esquelético no constituye necesariamente extensión extraprostática. Por eso, en esta región es más importante evaluar con precisión la integridad de la resección quirúrgica [37].

El vértice prostático es la ubicación más común de margen quirúrgico positivo en prostatectomía radical y se informa que la frecuencia del vértice es de aproximadamente el 20-40% de todos los casos positivos. También se informa que el ápice prostático carece de una cápsula bien definida y apenas se retrae durante la operación.

Entre los pacientes con margen quirúrgico positivo después de la prostatectomía radical, los que solo tenían el ápice prostático mostraron una menor recurrencia bioquímica que otras ubicaciones, independientemente del abordaje quirúrgico [38].

JUSTIFICACIÓN:

Conocer el comportamiento específico de los pacientes con tumor apical en relación a la falla bioquímica y márgenes positivos, puede ayudar a personalizar el tratamiento de los pacientes comparando en el futuro los datos obtenidos por nuestro protocolo con datos de pacientes a los que se sometió a radioterapia, para encontrar el tratamiento ideal en ellos (cirugía o radioterapia).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En la bibliografía consultada no se tiene en cuenta en los diseños de estudio la estratificación de riesgo de las diferentes presentaciones clínicas del cáncer de próstata con y sin tumor apical, lo cual hace difícil evaluar si la invasión tumoral en el ápex prostático por sí sola empeora o mejora los resultados oncológicos en los pacientes tratados por prostatectomía radical, por lo que se plantean las siguientes preguntas de investigación. ¿Es la frecuencia de bordes quirúrgicos positivos en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica con y sin tumor apical, estratificados por grupos de riesgo de acuerdo a las guías internacionales la misma? ¿Cuál es la frecuencia de persistencia bioquímica inmediata en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica con y sin tumor apical, estratificados por grupos de riesgo de acuerdo a las guías internacionales?.

OBJETIVO:

Objetivo primario:

Comparar la frecuencia de bordes quirúrgicos positivos en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica con y sin tumor apical, estratificados por grupos de riesgo de acuerdo a las guías internacionales.

Objetivo secundario:

Comparar la frecuencia de persistencia bioquímica inmediata en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica con y sin tumor apical, estratificados por grupos de riesgo de acuerdo a las guías internacionales.

HIPÓTESIS:

Hipótesis nula:

La frecuencia de bordes positivos en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica con y sin tumor apical, estratificados por grupos de riesgo de acuerdo a las guías internacionales es la misma.

Hipótesis alterna:

La frecuencia de bordes positivos en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica con tumor apical, estratificados por grupos de riesgo de acuerdo a las guías internacionales es mayor que en los pacientes sin tumor apical.

MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte retrospectiva

Por el tipo de investigación: clínica

Por el objetivo general: analítico

Por la naturaleza del estudio: transversal

Por la direccionalidad del estudio: transversal

Por la captación de la información: retrospectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: retrospectivo

Por el control de la maniobra hecha por los investigadores: observacional

Por la sistematización de la investigación: abierto

Por la existencia de contrastes entre grupos o condiciones: comparativo

Por el número de unidades médicas participantes: unicéntrico

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes operados de prostatectomía radical desde enero del año 2018 hasta junio del 2022 por nuestro servicio, que mantuvieron seguimiento en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.



LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL PROTOCOLO

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el servicio de Urología.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes sometidos a prostatectomía radical laparoscópica por diagnóstico de cáncer de próstata desde enero del año 2018 hasta junio del 2022 por nuestro servicio, que mantuvieron seguimiento en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes no derechohabientes del IMSS.
- Pacientes que hayan recibido algún tratamiento oncológico previo a la prostatectomía radical, como radioterapia, bloqueo androgénico, quimioterapia o radioterapia.
- Pacientes con enfermedad extraprostática documentada por estudios de imagen.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Reporte anatomopatológico incompleto.
- Pacientes sin antígeno prostático específico en la primera revisión mensual del postoperatorio.
- Pacientes sin expediente para valorar.

RECURSOS E INFRESTRUCTURA

Los recursos e infraestructura para el estudio tales como equipo e insumos se obtuvieron a través del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el servicio de Urología.

TIEMPO DE DESARROLLO DEL PROTOCOLO

Enero del 2018 a junio del 2022

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Nombre	Tipo	Descripción conceptual	Descripción operacional	Unidad
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un Individuo	Información obtenida del censo al momento de la prostatectomía radical.	Del 1 al 100

Grado de Gleason	Ordinal	Grado de diferenciación histológica en el tejido prostático, cuanto mayor es la indiferenciación existe más agresividad tumoral, la clasificación contempla grados del 6 al 10.	Información obtenida del expediente clínico físico o electrónico en el reporte de la pieza obtenida de la prostatectomía radical.	<ul style="list-style-type: none"> • Grado 6 • Grado 7 • Grado 8 • Grado 9 • Grado 10
Grado ISUP	Ordinal	Este sistema está basado en el grado de diferenciación glandular del tumor, en la cual se tienen en cuenta 5 patrones de 1 a 5, que transitan de los grados de menor agresividad a la mayor.	Información obtenida del expediente clínico físico o electrónico en el reporte de la pieza obtenida de la prostatectomía radical.	<ul style="list-style-type: none"> • ISUP 1 • ISUP 2 • ISUP 3 • ISUP 4 • ISUP 5
Antígeno prostático específico	Cuantitativa	Proteína de la familia de las calicreínas, con función proteolítica, producida por las células del parénquima prostático encargada de la licuefacción del coágulo seminal para otorgar motilidad del espermatozoide.	Información obtenida del expediente clínico físico o electrónico con registro cronológico, se tomará en cuenta el valor más alto previo a la biopsia de próstata.	Del 0 al 5 000
T patológica	Ordinal	La T en el sistema TNM (Tumor, Nódulos, Metástasis) se refiere al estadio del tumor primario en el cáncer de próstata, lo que indica el tamaño y la extensión de la propagación del tumor dentro de la próstata y su relación con las estructuras adyacentes. La T se subdivide en pT2 (confinado a la próstata), pT3a (extensión extraprostática unilateral o bilateral, o invasión microscópica del cuello de la vejiga), pT3b (invade las vesículas seminales), pT4 (invade otras estructuras diferentes a las vesículas seminales como esfínter urinario externo, recto, vejiga, músculos elevadores o pared pélvica).	Información obtenida del expediente clínico físico o electrónico en el reporte de la pieza obtenida de la prostatectomía radical.	<ul style="list-style-type: none"> • pT2 • pT3a • pT3b • pT4



Grupo de riesgo para cáncer clínicamente localizado	Ordinal	Sistema de estadificación de grupos de riesgo para cáncer de próstata clínicamente localizado, el cual se divide en: Muy bajo, bajo, intermedio favorable, intermedio desfavorable, alto y muy alto.	Información obtenida del expediente clínico físico o electrónico en la nota de ingreso preoperatoria.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Intermedio favorable • Intermedio desfavorable • Alto • Muy alto
Core positivo en biopsia de próstata	Cuantitativa	Es el cilindro con tejido prostático obtenido por biopsia, en el cual el resultado histopatológico para cáncer de próstata sea positivo.	Información obtenida del reporte histopatológico de la biopsia de próstata	<ul style="list-style-type: none"> • Del 1 al 12
Persistencia bioquímica de la enfermedad	Nominal	Se refiere a la presencia de un APE > a 0.1 ng/ml en la determinación de APE en sangre posterior a una prostatectomía radical	Se obtiene del reporte enviado por el laboratorio del resultado de la medición del antígeno prostático específico posterior a cuatro semanas de la cirugía.	Presente, ausente.
Recurrencia bioquímica de la enfermedad	Nominal	Se refiere a la presencia de un APE > a 0.1 ng/ml en la determinación de APE en sangre posterior a una prostatectomía radical	Se obtiene del reporte enviado por el laboratorio del resultado de la medición del antígeno prostático específico a los 6 meses de la cirugía.	Presente, ausente.
Margen quirúrgico positivo	Nominal	Se refiere a la extensión tumoral del cáncer de próstata cuando se encuentra en contacto con la cápsula prostática o penetra más allá de la misma, o el borde entintado en contacto con el tumor.	Información obtenida del reporte de patología de la pieza final de la prostatectomía radical	Presente, ausente.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Con respecto al cálculo de la muestra se tomó en cuenta la revisión de la literatura donde se encontró que en promedio un 28% de los pacientes postoperados de prostatectomía radical presentaron márgenes quirúrgicos positivos [27], y del 20 al 40% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos presentaban tumor apical [38].

Con estos datos creemos que nuestra probabilidad de márgenes quirúrgicos positivos es mayor en 30 % a lo descrito en la literatura de manera general para cualquier tipo de paciente. Con este porcentaje nuestra probabilidad de márgenes quirúrgicos positivos en los pacientes con tumor apical creemos que es de 58% y el tamaño de muestra correspondiente para un α de 0.005 en nuestro contraste de hipótesis primario y para un β de 80% es de 96 pacientes.

Calculamos un 20% adicional al tamaño de la muestra por pérdidas potenciales, sin embargo, el número de pacientes que analizados por el periodo de tiempo a revisado es mucho mayor al tamaño de la muestra calculado, lo que da mayor estabilidad a nuestros resultados.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo a desarrollar se apegó a los puntos que se mencionan en la declaración de Helsinki. De acuerdo a la ley general de salud y el artículo 17, nuestro estudio es considerado como una investigación sin riesgo ya que no se realiza ninguna modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participantes, se apegó a que todo individuo a participar tenga la información y comprensión suficiente, el procedimiento de la investigación, sus fines, riesgos y beneficios que se esperan, alternativas así como ofrecer al individuo la oportunidad de preguntar y retirarse del protocolo libremente en cualquier momento. En base a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el artículo 17, esta investigación se clasifica con riesgo mínimo por la información sensible. Así mismo no se considera la población de estudio como grupo vulnerable. Los procedimientos planeados a realizar se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41 bis el protocolo se sometió a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulación de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

El presente protocolo está ajustado a los lineamientos de la Ley General de Salud de México, promulgada en 1986, artículo 28; capítulo IX, artículo 30,31 (incisos B, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud) y a las convenciones de Helsinki y Tokio; hasta la última en su última declaración (64°), en fortaleza Brasil en 2013. La Ley General de Salud ha establecido los lineamientos y principios generales a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, correspondiendo a la Secretaría de Salud orientar su desarrollo. La investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, conforme a las bases establecidas en dicha Ley.

La realización de la investigación para la salud debe atender a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación. El desarrollo de la investigación para la salud requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella. Sin restringir la libertad de los investigadores, en el caso particular de la investigación que se realice en seres humanos y de la que utilice materiales o procedimientos que conlleven un riesgo, es preciso sujetarse a los principios científicos, éticos y a las normas de seguridad generalmente aceptadas, y la investigación en seres



humanos de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, debe sujetarse a un control para obtener una mayor eficacia y evitar riesgos a la salud de las personas.

Apegados al Reglamento de la Ley General de Salud: de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título del primero al sexto y noveno, 1987. Norma técnica n° 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud, el cual será presentado a la comunidad médica para su difusión. Nos apegamos a la normativa del Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el cual se estipula que, a pesar de ser un estudio observacional, deberá asegurar a los involucrados la plena confidencialidad de sus datos y el buen uso de estos. Estamos conscientes de los procedimientos normalizados de operación, los cuales son responsabilidad del investigador y que consiste en: Hacer lo dispuesto en los estatutos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Conservar los datos y mostrarlos en caso de auditoría. Establecer un sistema de control y materiales del estudio. Conservar los documentos del protocolo durante un mínimo de 1 año, como lo marca la ley. Siguiendo los 4 principios del informe Belmont, donde se aplicarán los principios éticos fundamentales como lo es el respeto ya que se protegerá la autonomía en participar en el estudio, en la beneficencia, ya que a pesar de que no se busca en nuestro caso incrementar un beneficio específico para cada paciente, si permitirá aportar información científica para el manejo de los pacientes con estas condiciones, en cuanto a la Justicia, este estudio es de riesgo mínimo, además del manejo confidencial de datos, y el de no maleficencia, ya que se busca mejorar siempre el estado de salud físico y psicológico del paciente en estudio.

El propósito principal de la investigación médica es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Asesores de tesis que tienen conocimiento en metodología, así como espacios asignados para la investigación dentro del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Responsabilidades:

Dr. Efraín Maldonado Alcaraz, como asesor metodológico de este trabajo de investigación.

Dr. Jesús Alejandro Martínez Vargas, como recolector de y creador de base de datos, análisis de datos y discusión de resultados.

Dra. Ashley Velázquez Jaimes, como recolector de y creador de base de datos, análisis de datos y discusión de resultados.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

Los asesores metodológicos y estadísticos de esta tesis cuentan con el posgrado de investigación clínica y estadística clínica y experiencia en la elaboración de protocolos de esta línea de investigación.

El servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI está en los primeros tres hospitales de México en volumen de pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica, la experiencia y el volumen de pacientes serán suficientes para contrastar nuestras hipótesis.

RECURSOS MATERIALES

Computadoras.

Ultrasonido y material para la realización de biopsia transrectal de próstata del Servicio de Urología en sala de Urodinamia del Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Instalaciones de quirófano del Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Instalaciones de Patología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social.

FINANCIAMIENTO:

Para la realización del proyecto de investigación fue necesario la utilización de los recursos ya disponibles para el tratamiento de los pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social como consultorios, área de hospitalización, quirófanos, área de radiología, patología y laboratorio, sin requerir recursos extraordinarios para la realización de la investigación.

FACTIBILIDAD:

Se consideró que el estudio fue factible de desarrollar en el tiempo estipulado, contemplando los recursos y la relación con el número de sujetos disponibles para el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo en la versión 27 del programa SPSS, de manera descriptiva para las variables clínicas de los pacientes en general operados de prostatectomía radical. Se empleó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y las características clínicas y sociodemográficas recabadas. Para determinar la normalidad en las variables se realizaron pruebas de Kolmogorov-Smirnov en los grupos con más de 50 observaciones por variable y Shapiro-Wilk en aquellos con menos de 50. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron en media y desviación estándar (\pm), mientras que las variables cuantitativas con libre distribución se reportaron en mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes.

Del mismo modo se empleó estadística inferencial, con análisis univariados (comparación de grupos), se utilizaron la prueba t de Student para analizar la diferencia de medias, para las medianas se utilizaron la U de Mann Whitney, y la prueba X^2 de Pearson para las variables cualitativas según corresponda.



RESULTADOS

Se estudiaron 158 pacientes postoperados de prostatectomía radical laparoscópica en el periodo de enero del 2018 a junio del 2022, descartando 4 pacientes por hallazgo de benignidad en reporte histopatológico de la pieza quirúrgica y 4 pacientes por no contar con seguimiento posterior a la cirugía, incluyéndose un total de 150 pacientes con diagnóstico final de cáncer de próstata. Obtuvimos una mediana de edad de 67 años, 13 pacientes con resección transuretral de próstata previa (RTUP), se catalogaron los pacientes de acuerdo al riesgo preoperatorio para enfermedad órgano confinado de acuerdo a la NCCN (ver tabla 1).

La mediana de cores positivos en biopsia fue de 4; la afección del ápex por biopsia 100 pacientes; afección bilateral del ápex en la biopsia 28 pacientes; el resultado del grado tumoral de acuerdo a la clasificación ISUP se encuentra en tabla 1. La mediana del APE prebiopsia 9.85, y la mediana del APE máximo prebiopsia de 10.9. Los márgenes quirúrgicos en la pieza patológica fue de 71 pacientes (47.3%). La persistencia bioquímica al mes de la cirugía por APE > 0.1 ng/ml se presentó en 46 pacientes (30.7%), y la recurrencia bioquímica de la enfermedad a los 6 meses de la cirugía se presentó en 31 pacientes (20.7%). Para los demás datos demográficos ver tabla 1.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIADA (N=150)

Variables	
Edad en años, mediana (RIC)	67 (63-71)
RTUP previa, n(%)	13 (8.7%)
Grupo de riesgo preoperatorio, n(%)	
Muy bajo	3 (2%)
Bajo	16 (10.7%)
Intermedio favorable	25 (16.7%)
Intermedio desfavorable	61 (40.7%)
Alto	28 (18.7%)
Muy alto	17 (11.3%)
Tacto rectal, n(%)	
T1c	19 (12.7%)
T2a	57 (38%)
T2b	35 (23.3%)
T2c	36 (24%)
T3	3 (2%)
Número de cores positivos en biopsia transrectal, mediana (RIC)	4 (2-6)
Afección del ápex en biopsia transrectal de próstata, n(%)	100 (66.7%)
Afección del ápex bilateral en biopsia transrectal de próstata, n(%)	28 (18.7%)
ISUP en biopsia transrectal de próstata, n(%)	
1	52 (34.7%)
2	46 (30.7%)
3	28 (18.7%)
4	12 (8%)
5	12 (8%)
APE prebiopsia en ng/ml, mediana (RIC)	9.85 (7.3-13.0)

APE máximo prebiopsia en ng/ml, mediana (RIC)	10.9 (8.3-16.2)
Extensión tumoral de la prostatectomía radical pT, n(%)	
pT2	95 (63.3%)
pT3a	27 (18.8%)
pT3b	27 (18.8%)
pT4	1 (0.4%)
Histopatología de la prostatectomía radical	
Tumor apical en la pieza, n(%)	77 (51.3%)
Tumor apical bilateral en la pieza, n(%)	28 (18.7%)
Porcentaje del tumor en pieza patológica, mediana (RIC)	30 (16-40)
ISUP en pieza patológica, n(%)	
1	23 (15.3%)
2	43 (28.7%)
3	37 (24.7%)
4	17 (11.3%)
5	30 (20%)
Márgenes quirúrgicos positivos en pieza patológica, n(%)	71 (47.3%)
APE postoperatorio al mes en ng/ml, mediana (RIC)	0.045 (0.010-0.1)
Persistencia bioquímica al mes de cirugía por APE >0.1 ng/ml, n(%)	46 (30.7%)
Recurrencia bioquímica 6 meses de la cirugía, n(%)	31 (20.7%)

Posteriormente se analizaron las características de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos contra los pacientes con márgenes quirúrgicos negativos, representado en la tabla 2. La mediana en el número de cores en la biopsia fue de 5 para márgenes positivos vs 4.1 para márgenes quirúrgicos negativos con $p=0.038$. El involucro del ápex en la biopsia fue de 51(71.8%) vs 49(62%) para presencia de márgenes contra no márgenes con $p=0.228$, cuando el tumor apical fue bilateral fue de 24(33.8%) vs 4(5.1%) respectivamente con $p= 0.00$. Dentro del análisis de la pieza patológica de la prostatectomía se encontró que el involucro tumoral apical para márgenes positivos fue de 74.6% y para márgenes negativos de 30.4% con $p=0.0$; cuando el tumor tuvo involucro bilateral apical en la pieza patológica se encontraron márgenes positivos en 33.8% y negativos en 5.1% con $p=0.0$.

Finalmente, dentro del desenlace se encontró con persistencia bioquímica al mes de la cirugía 43.7% vs 19% de los pacientes con márgenes positivos y negativos respectivamente y de los que no tuvieron persistencia bioquímica 56.3% vs 81% con $p=0.01$. La recurrencia bioquímica a los 6 meses de la cirugía se encontró en 29.6% de los pacientes con márgenes positivos y en 12.7% de los pacientes con márgenes negativos, y de los que no presentaron recurrencia bioquímica 70.4% tenían márgenes positivos y 87.3% negativos, ambas variables con $p=0.015$. Las demás variables analizadas se encuentran en tabla 2.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON MÁRGENES POSITIVOS VS NEGATIVOS (N=150)

	MARGEN POSITIVO (N=71)	MARGEN NEGATIVO (N=79)	<i>p</i>
Edad en años, mediana(RIC)*	65 (64-67)	66 (65-67)	0.88



RTUP previa, n(%)	4 (5.6%)	9 (11.4%)	0.255
Grupo de riesgo preoperatorio, n(%)			0.022
Muy bajo	0 (0%)	3 (3.8%)	
Bajo	6 (8.5%)	10 (12.7%)	
Intermedio favorable	10 (14.1%)	15 (19%)	
Intermedio desfavorable	25 (35.3%)	36 (45.6%)	
Alto	17 (32.9%)	11 (13.9%)	
Muy alto	13 (18.3%)	4 (5.1%)	
Tacto rectal, n(%)			0.115
T1c	6 (8.5%)	13 (16.5%)	
T2a	24 (33.8%)	33 (41.8%)	
T2b	20 (28.2%)	15 (19%)	
T2c	18 (25.4%)	18 (22.8%)	
T3	3 (4.2%)	0 (0%)	
Número de cores positivos en biopsia, mediana (RIC)*	5 (4.3-5.7)	4.1 (3.5-4.6)	0.038
Involucro del ápex en biopsia, n(%)	51 (71.8%)	49 (62%)	0.228
Involucro bilateral del ápex en biopsia, n(%)	24 (33.8%)	4 (5.1%)	0.00
ISUP en biopsia, n(%)			0.26
1	19 (26.8%)	33 (41.8%)	
2	22 (31%)	24 (30.4%)	
3	16 (22.5%)	12 (15.2%)	
4	6 (8.5%)	6 (7.6%)	
5	8 (11.3%)	4 (5.1%)	
APE prebiopsia en ng/ml, mediana (RIC)*	14.5 (11.7-17.3)	10.6 (9.2-11.9)	0.014
APE máximo prebiopsia en ng/ml, mediana (RIC)*	16.1 (13.1-19.2)	12 (10.5-13.5)	0.036
Extensión tumoral de la prostatectomía pT, n(%)			0.00
pT2	27 (38%)	68 (86.1%)	
pT3a	23 (32.4%)	4 (5.1%)	
pT3b	20 (28.2%)	7 (8.9%)	
pT4	1 (1.4%)	0 (0%)	
Histopatología de la prostatectomía radical			
Involucro apical en la pieza, n(%)	53 (74.6%)	24 (30.4%)	0.00
Involucro apical bilateral en la pieza, n(%)	24 (33.8%)	4 (5.1%)	0.00
Extensión tumoral en porcentaje de la pieza, mediana (RIC) *	37.7 (32.8-42.6)	25.5 (22-29.1)	0.00
ISUP en pieza patológica, n(%)			0.001
1	3 (4.2%)	20 (25.3%)	
2	18 (25.4%)	25 (31.6%)	
3	19 (26.8%)	18 (22.8%)	
4	12 (16.9%)	5 (6.3%)	
5	19 (26.8%)	11 (13.9%)	

Desenlace

Persistencia bioquímica al mes de la cirugía APE > 0.1 ng/ml, n(%)	31 (43.7%)	15 (19%)	0.01
Sin persistencia bioquímica al mes de la cirugía APE<0.1 en ng/ml, n(%)	40 (56.3%)	64 (81%)	0.01
Recurrencia bioquímica a 6 meses de cirugía, n(%)	21 (29.6%)	10 (12.7%)	0.015
Sin recurrencia bioquímica a 6 meses de cirugía, n(%)	50 (70.4%)	69 (87.3%)	0.015

Los resultados de la recurrencia bioquímica de la enfermedad a los 6 meses de seguimiento posterior a la cirugía, expresada en la tabla 3 se encontró que el número de cores positivos para cáncer en la biopsia para los que presentaron recurrencia fue de 5.6 vs 4.2 para los que no la presentaron; el involucro apical en la biopsia para recurrencia fue de 87.1% vs 61.3% para no recurrencia; así como para tumor apical bilateral en biopsia fue de 32.3% para recurrencia vs 15.1% para no recurrencia. Lo anterior también se encontró como una constante cuando se analizó la presencia de tumor apical en la pieza patológica, en los pacientes con tumor apical en la pieza patológica se encontró recurrencia en 61.3% vs 48.7% de no recurrencia, y cuando el tumor apical fue bilateral la recurrencia se encontró en 32.3% y la no recurrencia en 15.1%.

Los pacientes que tuvieron márgenes positivos presentaron recurrencia en 67.7%, y 42% no presentaron recurrencia; y de los pacientes sin márgenes presentaron recurrencia bioquímica en 32.3%, y 58% de pacientes no presentó recurrencia. De los pacientes recurrencia 77.4% presentaba persistencia de la enfermedad al mes y 22.6% no la presentaba; y de los pacientes sin recurrencia a los 6 meses 18% presentaba persistencia al mes y 81.5% no la presentaba. Todos los datos representados en la tabla 3.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON RECURRENCIA BIOQUÍMICA VS NO RECURRENCIA BIOQUÍMICA A LOS 6 MESES DE CIRUGÍA (N=150)

	SIN RECURRENCIA (N=119)	RECURRENCIA (N=31)	<i>p</i>
Edad en años, mediana(RIC)*	66 (65-67)	65 (63-67)	0.415
RTUP previa, n(%)	8 (6.7%)	5 (16.1%)	0.144
Grupo de riesgo preoperatorio, n(%)			0.159
Muy bajo	2 (1.7%)	1 (3.2%)	
Bajo	15 (12.6%)	1 (3.2%)	
Intermedio favorable	22 (18.5%)	3 (9.7%)	
Intermedio desfavorable	48 (40.3%)	13 (41.9%)	
Alto	22 (18.5%)	6 (19.4%)	
Muy alto	10 (8.4%)	7 (22.6%)	
Tacto rectal, n(%)			0.006
T1c	17 (14.3%)	2 (6.5%)	
T2a	51 (42.9%)	6 (19.4%)	
T2b	28 (23.5%)	7 (22.6%)	
T2c	21 (17.6%)	15 (48.4%)	
T3	2 (1.7%)	1 (3.2%)	
Número de cores positivos en biopsia, mediana (RIC)*	4.2 (3.7-4.7)	5.6 (4.5-6.7)	0.017
Involucro del ápex en biopsia, n(%)	73 (61.3%)	27 (87.1%)	0.009



Involucro bilateral del ápex en biopsia, n(%)	18 (15.1%)	10 (32.3%)	0.039
ISUP en biopsia, n(%)			0.003
1	45 (37.8%)	7 (22.6%)	
2	40 (33.6%)	6 (19.4%)	
3	16 (13.4%)	12 (38.7%)	
4	11 (9.2%)	1 (3.2%)	
5	7 (5.9%)	5 (16.1%)	
APE prebiopsia en ng/ml, mediana (RIC)*	10.9 (9.8-12.1)	18.2 (12.6-23.9)	0.024
APE máximo prebiopsia en ng/ml, mediana (RIC)*	12.2 (11-13.4)	20.6 (14.3-26.9)	0.009
Extensión tumoral de la prostatectomía pT, n(%)			0.098
pT2	81 (68.1%)	14 (45.2%)	
pT3a	18 (15.1%)	9 (29%)	
pT3b	19 (16%)	8 (25.8%)	
pT4	1 (0.8%)	0 (0%)	
Histopatología de la prostatectomía radical			
Involucro apical en la pieza, n(%)	58 (48.7%)	19 (61.3%)	0.232
Involucro apical bilateral en la pieza, n(%)	18 (15.1%)	10 (32.3%)	0.039
Extensión tumoral en porcentaje de la pieza, mediana (RIC)*	29 (25-32)	40 (32-47)	0.006
ISUP en pieza patológica, n(%)			0.011
1	22 (18.5%)	1 (3.2%)	
2	39 (32.8%)	4 (12.9%)	
3	25 (21%)	12 (38.7%)	
4	11 (9.2%)	6 (19.4%)	
5	22 (18.5%)	8 (25.8%)	
Desenlace			
Márgenes positivos, n(%)	50 (42%)	21 (67.7%)	0.015
Sin márgenes positivos, n(%)	69 (58%)	10 (32.3%)	0.015
Persistencia bioquímica al mes de cirugía, n(%)	22 (18.5%)	24 (77.4%)	0.00
Sin persistencia bioquímica al mes de cirugía, n(%)	97 (81.5%)	7 (22.6%)	0.00

Se estudió la persistencia bioquímica de la enfermedad al mes de la cirugía, caracterizada por APE>0.1 ng/ml, encontrando mayor presencia de persistencia bioquímica tanto en enfermedad clínica como patológica avanzada (ver tabla 4).

El involucro apical de la biopsia presentó persistencia en 80.4% de los pacientes y cuando el involucro fue bilateral se presentó persistencia en el 34.8% vs 11.5% de pacientes que no presentaron persistencia; la mediana de extensión tumoral para los pacientes con persistencia bioquímica fue de 37% contra 29% en los pacientes sin persistencia. El comportamiento del tumor apical y apical bilateral en la pieza patológica fue consistente a los encontrado en la biopsia para tumor apical se encontró persistencia en 63% y para tumor apical bilateral de 34.8%

Finalmente, en los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos se encontró persistencia bioquímica en 67.4%, y sin persistencia bioquímica en 38.5%, en los pacientes sin márgenes positivos se encontró persistencia en el 32.6% y sin persistencia en 61.5%. La recurrencia a los 6 meses se encontró en 52.2% de los pacientes con persistencia y en

6.7% de los pacientes sin persistencia; y de los pacientes que no presentaron recurrencia a los 6 meses, 47.8% se encontraba con APE > a 0.1 ng/ml al mes de la cirugía y 93.3% con APE < a 0.1 ng/ml al mes de la cirugía. Datos mostrados en la tabla 4.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON PERSISTENCIA BIOQUÍMICA VS NO PERSISTENCIA BIOQUÍMICA AL MES DE LA CIRUGÍA (N=150)

	SIN PERSISTENCIA (N=104)	PERSISTENCIA (N=46)	<i>p</i>
Edad en años, mediana(RIC)*	66 (65-67)	66 (64-67)	0.523
RTUP previa, n(%)	8 (7.7%)	5 (10.9%)	0.539
Grupo de riesgo preoperatorio, n(%)			0.001
Muy bajo	2 (1.9%)	1 (2.2%)	
Bajo	14 (13.5%)	2 (4.3%)	
Intermedio favorable	22 (21.2%)	3 (6.5%)	
Intermedio desfavorable	41 (39.4%)	20 (43.5%)	
Alto	20 (19.2%)	8 (17.4%)	
Muy alto	5 (4.8%)	12 (26.1%)	
Tacto rectal, n(%)			0.02
T1c	13 (12.5%)	6 (13%)	
T2a	46 (44.2%)	11 (23.9%)	
T2b	22 (21.2%)	13 (28.3%)	
T2c	23 (22.1%)	13 (28.3%)	
T3	0 (0%)	3 (6.5%)	
Número de cores positivos en biopsia, mediana (RIC)*	4.2 (3.7-4.7)	5.3 (4.4-6.1)	0.043
Involucro del ápex en biopsia, n(%)	63 (60.6%)	37 (80.4%)	0.024
Involucro bilateral del ápex en biopsia, n(%)	12 (11.5%)	16 (34.8%)	0.001
ISUP en biopsia, n(%)			0.00
1	44 (42.3%)	8 (17.4%)	
2	37 (35.6%)	9 (19.6%)	
3	11 (10.6%)	17 (37%)	
4	8 (7.7%)	4 (8.7%)	
5	4 (3.8%)	8 (17.4%)	
APE prebiopsia en ng/ml, mediana (RIC)*	11.6 (9.8-13.3)	14.4 (11.4-17.4)	0.028
APE máximo prebiopsia en ng/ml, mediana (RIC)*	12.8 (10.9-14.8)	16.6 (13.4-19.7)	0.009
Extensión tumoral de la prostatectomía pT, n(%)			0.00
pT2	76 (73.1%)	19 (41.3%)	
pT3a	16 (15.4%)	11 (23.9%)	
pT3b	11 (10.6%)	16 (34.8%)	
pT4	1 (1%)	0 (0%)	
Histopatología de la prostatectomía radical			
Involucro apical en la pieza, n(%)	48 (46.2%)	29 (63%)	0.076
Involucro apical bilateral en la pieza, n(%)	12 (11.5%)	16 (34.8%)	0.001
Extensión tumoral en porcentaje de la pieza, mediana (RIC)*	29 (25-32)	37 (31-44)	0.016



ISUP en pieza patológica, n(%)			0.001
1	20 (19.2%)	3 (6.5%)	
2	36 (34.6%)	7 (15.2%)	
3	23 (22.1%)	14 (30.4%)	
4	6 (5.8%)	11 (23.9%)	
5	19 (18.3%)	11 (23.9%)	
Desenlace			
Márgenes positivos, n(%)	40 (38.5%)	31 (67.4%)	0.001
Sin márgenes positivos, n(%)	64 (61.5%)	15 (32.6%)	0.001
Recurrencia bioquímica a los 6 meses de cirugía n(%)	7 (6.7%)	24 (52.2%)	0.00
No recurrencia bioquímica a los 6 meses de cirugía, n(%)	97 (93.3%)	22 (47.8)	0.00

DISCUSIÓN

De acuerdo a la revisión de la literatura se encontró que en promedio un 28% de los pacientes postoperados de prostatectomía radical presentaron márgenes quirúrgicos positivos [27], y del 20 al 40% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos presentaban tumor apical [38]. Dentro de nuestro estudio ese porcentaje se encontró en 47.3% márgenes quirúrgicos positivos, y de este grupo se encontraban 71.8% de pacientes con tumor apical biopsia y márgenes positivos. Así como 33.8% de los que presentaron tumor apical bilateral por biopsia presentaron márgenes quirúrgicos positivos, lo cual no se encuentra reportado anteriormente. En la pieza de patología de los pacientes con márgenes positivos 74.6% presentaron tumor apical y de los que presentaron tumor apical bilateral 33.8% presentaron márgenes positivos.

Entre el 5 y el 20 % de los hombres siguen teniendo APE persistente después de la prostatectomía radical, definido en la mayoría de los estudios como APE detectable posterior a la prostatectomía radical de $>0,1$ ng/mL dentro de las 4 a 8 semanas posteriores a la cirugía [33]. Presentando en este estudio un 30.7% de pacientes con APE $>$ de 0.1 ng/ml a las 4 semanas de la cirugía.

La recurrencia bioquímica del paciente con cáncer de próstata, entre pacientes que se han sometido a prostatectomía radical para su tratamiento, es de aproximadamente del 25% [32] en lo reportado en la bibliografía, y que para nuestro estudio fue de 20.7%.

Entre los pacientes con margen quirúrgico positivo después de la prostatectomía radical, los que solo tenían el ápice prostático mostraron una menor recurrencia bioquímica que otras ubicaciones, independientemente del abordaje quirúrgico [38]. Lo cual contrasta con nuestros resultados ya que la recurrencia bioquímica fue de 61.3% y la persistencia bioquímica fue de 63% cuando el tumor involucraba al ápex prostático.

Existen debilidades en la evaluación del tumor apical, debido a que si el tumor apical es detectado por tacto rectal el evaluador debe ser una persona experta, y si el tumor apical es detectado por biopsia debemos confiar en que la persona realmente realizó la biopsia en el ápex prostático.

El mejor parámetro para pensar que nuestros resultados tienen cierto nivel de congruencia es que la afección apical en la pieza de la prostatectomía radical, sobretodo si el tumor es bilateral, sigue siendo consistente con un peor pronóstico en los pacientes (recurrencia, persistencia y márgenes quirúrgicos positivos).

Una solución parcial a la subjetividad de la detección preoperatoria del tumor apical sería la utilización de la resonancia magnética multiparamétrica de próstata (RNMmp). Sin embargo, en la RNMmp el objetivo principal es la detección inicial de pacientes con lesiones sospechosas de cáncer de próstata, y deja de lado como factor importante la localización del tumor, limitándose solo a decir si hay una sospechosa o no. Una vez que se detecta una lesión sospechosa pareciera ser que la localización no es importante y no se describe, por lo que si se encuentra tumor en el ápex no se describirá; Y que no exista una lesión importante por RNMmp no significa que no haya tumor.

Nuestra serie tiene un inconveniente adicional, los paciente que se operan de prostatectomía radical laparoscópica tiene el hándicap de pertenecer a una institución de seguridad social, donde es primordial ofrecer el tratamiento más contundente para curar al paciente aunque el paciente perdiera su seguimiento, por lo que muchos de estos pacientes pudieran no ser candidatos solo a prostatectomía radical, pero en el entendido del pensamiento previo se someten a prostatectomía radical laparoscópica.

En todos los demás datos analizados como objetivos secundarios hay una congruencia con la literatura, ejemplo de ello es que a mayor antígeno mayor es la probabilidad de márgenes quirúrgicos positivos, a mayor ISUP mayor probabilidad de recurrencia, también observamos a manera exploratoria un comportamiento similar de los pacientes con ISUP 1 y 2 de la misma de la misma forma que los ISUP 3,4 y 5, lo que habla de dos grandes grupos que seguramente está catalogado así por la gran variabilidad interobservador de los médicos patólogos.

Un análisis comparativo de pacientes con características similares sometidos a radioterapia versus prostatectomía radical resolvería los inconvenientes de nuestro estudio. La comparativa de un estudio similar, pero con pacientes tratados con radioterapia nos ayudaría a responder si los pacientes con tumores apicales tienen mayor beneficio con radioterapia o con prostatectomía.

CONCLUSIONES

Pareciera que el tumor apical en la próstata sobretodo cuando es bilateral, independientemente de los otros parámetros es un factor de riesgo de márgenes positivos y recurrencia bioquímica, lo que con estudios futuros que comparen las series de cirugía contra radioterapia nos haría repensar si en este tipo de pacientes con tumor apical la cirugía es mejor opción.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad / Mes	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Sept 2023	Oct 2023
Identificar el problema a estudiar	X				
Búsqueda de la información	X				
Elaboración del protocolo	X				
Presentación al Comité de Investigación		X			
Recolección de la información		X	X	X	
Análisis de la información				X	X
Presentación final					X
Envío para publicación					X

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

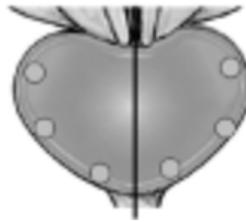


"Influencia del tumor apical en los márgenes quirúrgicos positivos y la persistencia bioquímica inmediata en pacientes operados de prostatectomía radical laparoscópica"

Nombre: _____
 Edad: _____
 NSS: _____

Folio biopsia: _____
 Folio patología: _____

Antecedentes	
APE máximo prequirúrgico:	
APE postbiopsia	
# Cores positivos:	
Grupo de riesgo:	
T Patológico:	



RTUP previa	SI	NO
Tumor Apical	SI	NO
Postoperatorio		
Márgenes quirúrgicos positivos	SI	NO
APE:		

-Seleccionar grado de ISUP y puntuación de Gleason de acuerdo a reporte de patología

Sistema Gleason modificado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)		
Grado ISUP	Puntuación de Gleason	Definición
1	2-6	Solo glándulas individuales, discretas y bien formadas
2	3+4=7	Predominantemente glándulas bien formadas con un menor componente de glándulas cribriformes, fusionadas o pobremente formadas
3	4+3=7	Predominantemente glándulas cribriformes, fusionadas y mal formadas con un menor componente de glándulas bien formadas
4	4+4=8 3+5=8 5+3=8	-Solo glándulas cribriformes, mal formadas, fusionadas -Predominantemente glándulas bien formadas y un menor componente sin glándulas o con necrosis -Predominantemente ausencia de diferenciación glandular o necrosis y un menor componente de glándulas bien formadas.
5	9-10	Ausencia de diferenciación glandular o necrosis con o sin glándulas cribriformes, mal formadas o fusionadas



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Dec;9(4):217-222.
2. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines (Basel)*. 2019 Jul 30;6(3).
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
4. Murray TBJ. The Pathogenesis of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. *Prostate Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 May 27. Chapter 3.
5. Roberts MJ, Teloken P, Chambers SK, Williams SG, Yaxley J, Samarantunga H, Frydenberg M, Gardiner RA. Prostate Cancer Detection. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Jun 11, 2018.
6. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development*. 2017;144(8):1382–98.
7. Alizadeh M, Alizadeh S. Survey of clinical and pathological characteristics and outcomes of patients with prostate cancer. *Glob J Health Sci*. 2014;6(7):49.
8. Barakzai MA. Prostatic Adenocarcinoma: A Grading from Gleason to the New Grade-Group System: A Historical and Critical Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):661–6.
9. Leslie SW, Soon-Sutton TL, R I A, et al. Prostate Cancer. [Updated 2023 Mar 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
10. Jain MA, Leslie SW, Sapra A. Prostate Cancer Screening. [Updated 2022 Nov 7]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
11. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate*. 1988;12(1):29-38.
12. David MK, Leslie SW. Prostate Specific Antigen. [Updated 2022 Nov 10]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
13. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25;324(17):1156-61.
14. Leal J, Welton NJ, Martin RM, Donovan J, Hamdy F, Neal D, Noble S, Lane A, Wolstenholme J. Estimating the sensitivity of a prostate cancer screening programme for different PSA cut-off levels: A UK case study. *Cancer Epidemiol*. 2018 Feb;52:99-105.
15. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Mar;16(2):149-154.
16. Farrell, C., et al. Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. *Urol Pract*, 2018. 5: 165.

17. Zigeuner, R., et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*, 2003. 62: 883.
18. Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*, 2017. 71: 517.
19. Wegelin, O., et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 582.
20. Gandaglia, G., et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 506
21. Shen, G., et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 2014. 43: 1503.
22. Kesch, C., Heidegger, I., Kasivisvanathan, V., Kretschmer, A., Marra, G., Preisser, F., Tilki, D., Tsaur, I., Valerio, M., Van Den Bergh, R. C., Fankhauser, C., Zattoni, F., & Gandaglia, G. (2021). Radical Prostatectomy: Sequelae in the Course of Time. **Frontiers in Surgery**, *8*.
23. Rondorf-Klym LM, Colling J. Quality of life after radical prostatectomy. *Oncol Nurs Forum*. 2003 Mar-Apr;30(2):E24-32. doi: 10.1188/03.ONF.E24-E32. PMID: 12692667.
24. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4.
25. González Serrano A. Evaluación de los márgenes quirúrgicos tras la prostatectomía radical asistida por robot. *Revista Mexicana de Urología*. 2017 Jan 9;77(1).
26. Smith JA, Chan RC, Chang SS, Herrell SD, Clark PE, Baumgartner R, et al. A Comparison of the Incidence and Location of Positive Surgical Margins in Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy and Open Retropubic Radical Prostatectomy. *Journal of Urology*. 2007 Dec;178(6):2385–90.
27. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, et al. Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Contemporary Update. *European Urology*. 2014 Feb;65(2):303–13.
28. Calvo A, A. González Piñeiro, F. Domínguez Freire, A. Alonso Rodrigo, B. Rodríguez Iglesias, J. Benavente Delgado. Implicaciones pronósticas de los márgenes positivos de las piezas de prostatectomía radical. 2005 Jan 1;29(7):641–56.
29. Van Oort IM, Bruins HM, Kiemeny LALM, Knipscheer BC, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA. The length of positive surgical margins correlates with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology*. 2010 Mar;56(4):464–71.
30. Wright JL, Dalkin BL, True LD, Ellis WJ, Stanford JL, Lange PH, et al. Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy Predict Prostate Cancer Specific Mortality. 2010 Jun 1;183(6):2213–8.
31. Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez AV, Klein EA, Kattan MW, Wood DP, et al. Do Margins Matter? The Influence of Positive Surgical Margins on Prostate Cancer-Specific Mortality. *European Urology*. 2014 Apr;65(4):675–80.



32. Iremashvili V, Pelaez L, Jorda M, et al. Prostate sampling by 12-core biopsy: comparison of the biopsy results with tumor location in prostatectomy specimens. *Urology*. 2012;79(1):37–42.
33. Sazuka T, Imamoto T, Namekawa T, Utsumi T, Yanagisawa M, Kawamura K, et al. Analysis of Preoperative Detection for Apex Prostate Cancer by Transrectal Biopsy. *Prostate Cancer*. 2013;2013:1–6.
34. Beckmann KR, O'Callaghan ME, Vincent AD, Moretti KL, Brook NR. Clinical outcomes for men with positive surgical margins after radical prostatectomy—results from the South Australian Prostate Cancer Clinical Outcomes Collaborative community-based registry. *Asian Journal of Urology* [Internet]. 2022 Sep 29 [cited 2023 Jun 22]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214388222001060#:~:text=Positive%20surgical%20margins%20\(PSMs\)%20after](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214388222001060#:~:text=Positive%20surgical%20margins%20(PSMs)%20after)
35. Cruz-Martínez F, Trujillo-Hernández B. Métodos diagnósticos utilizados en la predicción de recurrencia en cáncer de próstata tras prostatectomía radical. *Revista Mexicana de Urología*. 2015 Jul;75(4):185–6.
36. APCCC 2019: Management of Men with PSA Recurrence or Persistence after Prostatectomy [Internet]. www.urotoday.com. [cited 2023 Jun 22]. Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/apccc-2019/114603-apccc-2019-management-of-men-with-psa-recurrence-or-persistence-after-prostatectomy.html#:~:text=Between%205%2D20%25%20of%20men>
37. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF and van der Kwast TH et al (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 24:26-38.
38. Kato M, Yamamoto A, Ishida R, Kimura T, Sano T, Takayuki Owaki, et al. Risk of recurrence in patients with positive surgical margin at apex only versus other locations after radical prostatectomy. 2019 Mar 1.