



FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SERVICIO DE UROLOGÍA

**“FACTORES PREDICTORES DE RECURRENCIA BIOQUIMICA
EN PACIENTES POSTOPERADOS DE PROSTATECTOMIA
RADICAL”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA: **DR. DANIEL ARIAS LOPEZ**

TUTOR DE TESIS:

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA





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.

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGIA

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA
TUTOR DE TESIS

Título

**FACTORES DE RIESGO PARA RECURRENCIA
BIOQUIMICA EN PACIENTES CON CANCER DE
PROSTATA SOMETIDOS A PROSTATECTOMIA
RADICAL**

INDICE

MARCO TEORICO	-----	1
1. EPIDEMIOLOGIA	-----	6
2. SITUACION EN MEXICO	-----	6
3. HISTORIA NATURAL DEL CANCER	-----	6
4. DIAGNOSTICO.	-----	7
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO.	-----	7
PARÁMETROS DEL APE SOBRE LA BASE DEL VOLUMEN	-----	8
VELOCIDAD DE ASCENSO DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO	-----	8
FRACCION LIBRE DEL ANTIGENO PROSTATICO	-----	8
BIOPSIA TRANSRECTAL.	-----	8
REPORTE HISTOPATOLOGICO.	-----	9
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA.	-----	10
RESONANCIA MAGNETICA.	-----	10
5. FACTORES PRONOSTICOS.	-----	11
ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO.	-----	11
SUMA DE GLEASON	-----	12
INVASION EXTRACAPSULAR	-----	13
INVASION DE LAS VESICULAS SEMINALES.	-----	13
MARGENES QUIRURGICOS	-----	14
INVASION PERINEURAL	-----	14
ETAPA CLINICA.	-----	14
6. GRUPOS DE RIESGO.	-----	16
7. TRATAMIENTO.	-----	17
8. NOMOGRAMAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA.	-----	17
NOMOGRAMAS DIAGNÓSTICOS	-----	17
NOMOGRAMAS DE ESTADIFICACIÓN	-----	18
NOMOGRAMAS PRONÓSTICOS	-----	18
CARACTERISTICAS DE LOS NOMOGRAMAS	-----	18

DISCRIMINACIÓN	-----	18
CALIBRACIÓN	-----	18
ANALISIS	-----	19
UTILIDAD CLÍNICA	-----	19
9. NOMOGRAMA DE KATTAN.	-----	19
10. PREDICCIÓN DE RECIDIVA BIOQUÍMICA	-----	20
ANTES DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL	-----	20
DESPUÉS DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL	-----	20
12. FALLA DEL TRATAMIENTO.	-----	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	-----	22
HIPOTESIS.	-----	22
OBJETIVO.	-----	22
JUSTIFICACION	-----	22
METODOLOGIA	-----	23
CRITERIOS DE INCLUSION	-----	23
CRITERIOS DE EXCLUSION.	-----	23
CRITERIOS DE ELIMINACION	-----	23
MATERIAL Y METODOS	-----	23
DETERMINACION DE LAS VARIABLES.	-----	24
PROCEDIMIENTO PARA RECABAR LA INFORMACION.	-----	25
ANALISIS ESTADISTICO	-----	26
RESULTADOS	-----	26
TABLAS DE RESULTADOS	-----	27
DISCUSION	-----	32
CONCLUSIONES	-----	33
BIBLIOGRAFIA	-----	34

DEDICATORIA.

-Dedico este trabajo a todas y cada una de las personas que han colaborado directa o indirectamente en mi formación.

-Este trabajo lo dedico en especial al Dr. Hugo Arturo Manzanilla García quien ha formado parte muy importante en mi formación como Urólogo y a quienes debo lo que soy como profesionalista.

-Lo dedico a mi esposa e hijo quienes a pesar de mis ausencias continúan brindándome su amor y apoyo en todo momento.

-A mis padres y hermanos que a pesar de estar lejos de mí siempre están a mi lado, nunca los olvido y siempre los tengo presentes.

-Sinceramente digo a todos ellos que espero ser digno de la confianza que han depositado en mí y que siempre les estaré agradecido.

ATENTAMENTE

DANIEL ARIAS LÓPEZ

MARCO TEORICO

CANCER DE PROSTATA

1. EPIDEMIOLOGIA

El Cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente en el sexo masculino en todo el mundo, su incidencia varía mucho entre los países y poblaciones étnicas, las tasas de incidencia anuales más bajas se presentan en Asia y las más altas en los Estados Unidos y Escandinavia especialmente en afroamericanos.

La OMS reporto 679,023 nuevos casos en el mundo (2004) con 221,002 muertes anuales. Es el cáncer más diagnosticado en hombres y segunda causa de muerte por cáncer. (10%) En EUA se reportaron 192,280 casos nuevos y 27,360 muertes (14.2%)

La unión europea reporta que es la neoplasia sólida más frecuente y que es la 2a causa de muerte con 214 / 1000 casos anuales.

El cáncer de próstata ha sido la neoplasia maligna visceral más frecuente en los hombres en Estados Unidos desde 1984 y en la actualidad representa un tercio de todos esos canceres.

2. SITUACION EN MEXICO.

En México, de acuerdo con el registro histopatológico de neoplasias del 2008, el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte en los hombres después del cáncer de pulmón y es responsable en promedio de 12.5% de todas las muertes por cáncer. De 1990 al 2008 se observa un aumento de la tasa de incidencia que va de 14.6 a 19.5 por 100,000 habitantes, lo que representa un incremento del 33.5%. A partir del 2008 la frecuencia aumenta a partir de los 55 años, incrementándose conforme avanza la edad. Ocupa el primer lugar de Cáncer entre los Hombres a pesar de que existe un Sub-Registro. En México, en 1999, las neoplasias malignas ocuparon el segundo lugar en la tabla de mortalidad general. El cáncer de próstata fue la segunda neoplasia más frecuente, en el hombre en edad pos-productiva, con 3 766 defunciones y tasa de 71.7 por 100 mil en el grupo de 65 años y más. Es un cáncer hormonodependiente.

Las entidades con mayor número de casos son: Distrito Federal, Jalisco y Veracruz.

3. HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE PROSTATA.

Se considera un proceso multifactorial en el que tiene especial importancia el componente hereditario y la base genética. En los estadios iniciales del cáncer de próstata, normalmente no existen signos ni síntomas evidentes.

LOCALIZACION. Es multifocal y con frecuencia afecta la capsula glandular. Predomina en la periferia de la próstata.

DISEMINACION. Los tumores de bajo grado pueden permanecer localizados por periodos largos de tiempo, puede diseminarse por tres vías: extensión directa, linfática y hemática. La capsula es una barrera natural, sin embargo se puede extender directamente hacia arriba y penetrar en vesículas seminales y en el suelo de la vejiga. La propagación linfática aparece en orden decreciente en los ganglios obturadores,

ilíacos internos, ilíacos comunes, presacros y paraaórticos. El tejido óseo es el que con más frecuencia se ve afectado por las metástasis siendo en orden de frecuencia vertebras lumbares, vertebras dorsales y costillas, las metástasis en vísceras son menos frecuentes pudiendo afectarse: pulmón, hígado, glándulas suprarrenales y cerebro.

El cáncer de próstata pocas veces produce síntomas al comienzo de la evolución por que la mayoría de los adenocarcinomas se origina en la periferia de la glándula, alejados de la uretra. La presencia de síntomas sistémicos como dolor óseo, insuficiencia renal o anemia sugiere una enfermedad localmente avanzada o ampliamente metastásica. El crecimiento del cáncer de la próstata en la uretra o el cuello vesical puede conducir a síntomas miccionales obstructivos e irritativos como dificultad para iniciar la micción, disminución de la fuerza del chorro, intermitencia poliaquiuria, nocturia, urgencia miccional, incontinencia de urgencia. La invasión local del cáncer de próstata puede afectar el trigono de la vejiga y conducir a obstrucción ureteral que si es bilateral, puede producir insuficiencia renal. La progresión local de la enfermedad y la obstrucción de los conductos eyaculadores puede producir hematospermia y al hallazgo de una disminución del volumen de eyaculación, la impotencia puede ser una manifestación del cáncer de próstata que se ha propagado fuera de la cápsula prostática para afectar las ramas del plexo pelviano (haz neurovascular) responsable de la inervación de los cuerpos cavernosos. La enfermedad metastásica que afecta el esqueleto axial o apendicular puede producir dolor óseo o anemia por remplazo de la médula ósea o microfracturas. El edema de las extremidades inferiores puede ser resultado de la afectación cancerosa de los ganglios linfáticos pelvianos y de la compresión de las venas ilíacas o linfáticas. Los hallazgos menos frecuentes de la enfermedad metastásica incluyen fibrosis retroperitoneal maligna por diseminación de las células cancerosas a lo largo de los linfáticos periureterales, síndrome paraneoplásicos por producción ectópica de hormonas y coagulación intravascular diseminada. El paciente con cáncer de próstata puede presentarse con síntomas miccionales sugestivos de enfermedad prostática, y signos y síntomas relacionados con la enfermedad metastásica en más del 80% de los hombres en los que en la actualidad se diagnostica un cáncer de próstata la enfermedad se sospecha en un principio sobre la base de las anomalías del tacto rectal o las elevaciones del APE en suero. ⁽¹⁾

4. DIAGNOSTICO

ANTIGENO PROSTATICO ESPECÍFICO.

Es una glucoproteína con acción serinaproteasa. Es específico de órgano pero no es específico de cáncer. La mayor parte del APE sérico está fijado o forma complejos con las antiproteasas ACT y la macroglobulina. Su vida media es de 2-3 días. En pacientes sin hiperplasia prostática el índice de cambio del APE es de 0.04ng/ml por año, en comparación con 0.07 a 0.27 ng/ml por año en individuos con HPB entre la edad de 60 y 85 años.

La mayor parte del APE sérico está fijado o forma complejos con las antiproteasas ACT y la macroglobulina. Su vida media es de 2-3 días. En pacientes sin hiperplasia

prostática el índice de cambio del APE es de 0.04ng/ml por año, en comparación con 0.07 a 0.27 ng/ml por año en individuos con HPB entre la edad de 60 y 85 años.

Se desconoce el umbral de APE que conduce con mayor eficacia a la detección de los cánceres potencialmente fatales, mientras evita la realización de pruebas innecesarias y un sobrediagnóstico. El uso de un umbral de 4 ng/ml en los hombres mayores de 50 años ha sido aceptado como un equilibrio razonable entre estas opciones. Morgan y cols.⁽¹⁾ han mostrado que el valor de corte del APE que conduce a una sensibilidad del 95% es cercano a 4 ng/ml en los hombres de 50-70 años y de 2.5 ng/ml en los hombres de 40-50 años.

PARÁMETROS DEL APE SOBRE LA BASE DEL VOLUMEN.

Es difícil distinguir entre los hombres que presentan elevaciones del APE producidas por HPO o cáncer por que el APE no es específico de cáncer y la prevalencia de la primera en la población es alta en comparación con el cáncer de próstata. Se ha propuesto una densidad del APE de 0.15 o mayor como umbral para recomendar la biopsia de próstata en sujetos con concentraciones de APE entre 4-10 ng/ml y sin sospecha de cáncer en el tacto rectal o la ecografía⁽¹⁾.

VELOCIDAD DE ASCENSO DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECÍFICO.

Carter y colaboradores⁽¹⁾ mostraron que un ritmo de cambio en el APE de más de 0.75 ng/ml por año es un marcador específico de cáncer de próstata y

que los pacientes con cáncer tienen ritmos de elevación más rápidos de APE que aquellos sin cáncer de próstata.

FRACCION LIBRE DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECÍFICO

Los pacientes con cáncer de próstata tienen una fracción mayor de APE en suero que forma complejos con inhibidores de la proteasa y menor porcentaje de APE total que esta libre que aquellos sin cáncer de próstata. El porcentaje de APE libre puede ser utilizado para asesorar a los hombres con elevaciones del APE entre 4-10 ng/ml con relación a su riesgo de cáncer y la necesidad de una mayor evaluación para excluir su enfermedad. Un valor de corte del porcentaje de APE libre del 25% detectó el 95 % de los cánceres mientras evitaba el 20 % de las biopsias innecesarias.

BIOPSIA TRANSRECTAL.

El cáncer de próstata rara vez causa síntomas hasta que se encuentra en una etapa avanzada. Por lo tanto la sospecha de cáncer de próstata es una recomendación para realizar una biopsia prostática sobre todo si se encuentran anomalías en el examen rectal o en el APE.

El ultrasonido transrectal es el método más seguro en la actualidad para obtener un muestreo más preciso del tejido prostático en hombres.

Dentro de la preparación del paciente se debe de evitar la presencia de materia fecal por lo que se indica un enema evacuante, se solicita al paciente que se coloque en decúbito lateral izquierdo aunque algunos médicos prefieren la posición de litotomía y profilaxis antibiótica. La infiltración periprostatica con lidocaína al 1% o 2% es la

forma recomendada para control del dolor durante la biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal.

Aparte de las complicaciones infecciosas y el dolor, la mayoría de las quejas se centran sobre los problemas de sangrado uretral y rectal, así como hematospermia.

Recientemente existe un aumento interesante en definir esquemas de biopsias más eficientes para diagnosticar el cáncer de próstata. Intuitivamente aumentando las biopsias a las áreas prostáticas no muestreadas por el esquema de sextantes deberá incrementarse la tasa de detección de cáncer de próstata. Muchos estudios han demostrado que las biopsias extendidas son superiores al protocolo en sextantes para la detección del cáncer de próstata sin morbilidad significativa y sin incremento en el número de casos de cáncer insignificante

La adición de biopsias laterales ha demostrado tener un aumento en el rendimiento y en la sensibilidad del 5 al 35%. Considerando los hallazgos en la literatura así como las simulaciones por computadora y los modelos matemáticos parece razonable recomendar: 1. Tomar por lo menos 10 núcleos durante la biopsia; 2. Enfocar la biopsia lateralmente y áreas por encima de esta y 3. Ajustar el número de muestras de acuerdo al volumen prostático.

La biopsia de la zona de transición no se recomienda de forma inicial aunque debe de ser considerada en los hombres que se someten a una segunda biopsia y para quienes la sospecha de cáncer es alta.

La biopsia por saturación, en donde se toman más de 20 muestras, no ofrece más beneficios que una técnica de biopsias inicial y tal vez sirve como estrategia de seguimiento en pacientes con hallazgos negativos en una primera biopsia. ⁽²⁾

REPORTE HISTOPATOLOGICO

Una vez que se obtiene la biopsia transrectal esta es enviada a patología para su estudio. Aunque existen numerosos sistemas de estadificación para evaluar el adenocarcinoma prostático el sistema de Gleason es el más utilizado. El sistema de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor identificado predominantemente. Las características citológicas no inciden en la estadificación del tumor. Se identifica patrones estructurales primario (predominante) y secundario (segundo más prevalente) y se le asigna un grado de 1 a 5, con 1 como el más diferenciado y 5 el menos diferenciado. Las sumas de Gleason varían desde 2 (1+1) que representan tumores compuestos por un tumor con patrón de Gleason 1 uniforme hasta 10 (5+5) que representan tumores totalmente indiferenciados. ⁽¹⁾

CLASIFICACION DE GLEASON



1 GLANDULAS UNIFORMES.

2 MAS ESPACIO ENTRE LAS GLANDULAS.

3 INFILTRACION DE CELULAS EN LOS MARGENES DE LAS GLANDULAS.

4 MASAS IRREGULARES DE CELULAS CON POCAS GLANDULAS.

5 AUSENCIA DE GLANDULAS, CAPAS DE CELULAS.

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA.

La tomografía no puede diferenciar el tejido prostático benigno del maligno, por lo que la especificidad para diferenciar recidivas tumorales de lesiones benignas en la próstata se limita. Para la estadificación ganglionar la TC también ha mostrado una sensibilidad limitada (36 % en un metaanálisis).

Las imágenes por TC no han tenido un papel importante en el diagnóstico de cáncer de próstata primario. El uso de la TC está recomendado para pacientes de alto riesgo con un nivel de APE mayor a 20 ng/ml, un Gleason mayor de 7 y/o un estadio clínico T3 o mayor o para la detección de metastasis de nódulos linfáticos. ⁽³⁾

RESONANCIA MAGNETICA.

Para la detección, localización y definición de la extensión local del cáncer de próstata la resonancia magnética se utiliza cada vez. En la RM ponderada en T2, el tejido de cáncer de próstata normalmente se presenta con una intensidad de señal disminuida. ⁽⁴⁾

La tasa de detección de cáncer de próstata primario mediante resonancia magnética es superior en comparación con el tacto rectal y ecografía transrectal. Este resultado fue corroborado por Hricak et al. (2007) quien informó que la resonancia magnética se desempeña mejor que la TC, tacto rectal y ecografía transrectal en la evaluación de la enfermedad uni o bilateral de estadio T2 y T4 con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99% para la detección de la invasión de vesículas seminales. ⁽⁵⁾

La determinación de la etapa local del tumor se puede mejorar mediante el uso de RM endorrectal en espiral. Bloch et al. (2007) informó una sensibilidad de entre 75% y 89% para la determinación de la extensión extracapsular con una alta resolución espacial.

Wefer et al. comparó la precisión de la RM endorrectal y la RM espectroscópica (MRS) con la de la biopsia en sextante para la localización del cáncer de próstata. Para la localización del cáncer de próstata la MRI y MRS fueron más sensible pero menos específica que la biopsia en sextantes (67% y 76% versus 50%, y el 69% y 68% versus 82%, respectivamente). La sensibilidad de la biopsia por sextante fue

significativamente menor en el vértice de la próstata que en porción media de la próstata o de la base de la próstata (38% frente al 52% y 62%, respectivamente). Estos resultados muestran que la resonancia magnética tiene una precisión similar a la biopsia para la localización intraprostática de cáncer y que es más exacta que la biopsia en el vértice de la próstata ⁽⁶⁾.

Se informó que combinando la RM espectroscopica y la RM logran mejor diferenciación entre el cáncer de próstata y la prostatitis, especialmente en la zona periférica

5. FACTORES PRONOSTICOS

Los factores pronósticos en el cáncer de próstata reflejan la supervivencia después de la prostatectomía radical, entre estos factores se enumeran el antígeno prostático específico, el grado de Gleason, la invasión perineural, la invasión a la cápsula prostática, bordes quirúrgicos positivos e invasión a las vesículas seminales. A continuación se enumeran cada uno.

ANTIGENO PROSTATICO ESPECÍFICO.

Los valores del APE total (tAPE), el APE libre (l APE) y el complejo de APE con alfa1-antitripsina (APE-ACT) son todos factores pronósticos de la supervivencia del cáncer de próstata ⁽⁹⁾.

Los niveles de APE séricos son fuertes factores pronósticos de los resultados después de la radioterapia para el cáncer de próstata y parecen ser independientes de la etapa y el grado del tumor ⁽¹⁰⁾. Después de la prostatectomía radical, un aumento del nivel de APE casi siempre precede a la recidiva clínica del carcinoma.

La importancia clínica de las concentraciones séricas de APE pre-tratamiento fue estudiada por Kuriyama et al. ⁽¹¹⁾ quien reveló que los niveles séricos de APE pueden ser utilizados para predecir la etapa y el pronóstico del cáncer de próstata. En concreto, los niveles de APE preoperatorios son altamente predictivo de riesgo de recurrencia tras prostatectomía radical.

Un estudio realizado por D'Amico et al ⁽¹²⁾ reveló que los hombres cuyo nivel de APE aumenta en más de 2,0 ng por mililitro en el año antes del diagnóstico de el cáncer de próstata pueden tener un riesgo relativamente alto de muerte por el cáncer de próstata a pesar de haber sido sometido a prostatectomía radical. El APE pre-tratamiento de 20 ng / ml o superior, es de valor predictivo para la supervivencia de hombres con cáncer de próstata localizado y para la presencia de metástasis.

El APE pretratamiento es un factor pronóstico independiente para la evolución de la enfermedad después de RT primaria. La combinación de un APE pretratamiento adverso y un grado tumoral desfavorable identificó una cohorte de pacientes con alto riesgo de fracaso temprano del tratamiento en los cuales la terapia de modalidad combinada debe de investigarse adecuadamente.

Para los pacientes con las siguientes categorías de riesgo: bajo (APE favorable y tumor de bajo grado), intermedio (APE favorable y tumor de grado intermedio), y

alto (APE adverso y el tumor de alto grado) , las tasas actuariales de supervivencia libre de recidiva tumoral fuerón de 94%, 77% y 42% a los 3 años, respectivamente.

En un estudio realizado se encontró que el nivel nadir del APE después de la terapia hormonal puede ser el factor más exacto para predecir la progresión del cáncer de próstata hormono-dependiente y es un factor pronóstico independiente de supervivencia. Además, un límite inferior para el nivel nadir de PSA de 1,1 ng. / ml. da sensibilidad y especificidad óptimas.

SUMA DE GLEASON

El Dr. Donald Gleason ideó el método de clasificación de Gleason en la década de 1960 y 1970. La clasificación de Gleason es el método más utilizado y el más aceptado para proporcionar información sobre el pronóstico del cáncer de próstata. Análisis univariados y multivariados de pronóstico en el cáncer de próstata casi siempre identifican la clasificación de Gleason como uno de los predictores más significativos de la evolución de los pacientes (17). Es de considerable interés conocer la precisión del Gleason obtenido por biopsia con agujas en relación con el puntaje de Gleason obtenido a partir de las muestras de prostatectomía radical. Más del 30-40 % de los pacientes son sub o sobre-calificados por la biopsia con aguja.

Koksal et al encontró que el error de clasificación fue mayor en los tumores bien diferenciados. El error de clasificación disminuyó con el aumento de la puntuación de Gleason (18). Los tumores con puntuaciones de Gleason combinados entre 2 y 4 no son comúnmente reportados en el material de biopsia con aguja, ya que los tumores suelen ser de un grado superior.

Dos importantes estudios han demostrado una buena correlación entre el pronóstico de cáncer de próstata y las puntuaciones de Gleason. Incluso cuando un tumor de alto grado es órgano confinado, se asocia con un pronóstico relativamente desfavorable a corto plazo, resultado que no es predecible sobre la base de datos ya sea clinicopatológicos preoperatorios o información obtenida de resultados patológicos de la pieza de prostatectomía radical. El estudio por Cheng et al mostró que el porcentaje de los patrones de Gleason 4 y 5 son el mejor predictor de la progresión después de la prostatectomía radical. Esta es la razón por la cual el porcentaje de los patrones 4 y 5 debe ser informado en la evaluación histopatológica.

El grado histopatológico es considerado el método óptimo de graduación debido a que toma en cuenta la heterogeneidad inherente del cáncer de próstata y ha mostrado ser un factor pronóstico muy importante. En la siguiente tabla se muestra el sistema de graduación histopatológico de la AJCC 2012.

GRADO HISTOPATOLOGICO	
Gx	Grado que no puede ser valorado
G1	Bien diferenciado (Gleason 2-5)
G2	Moderadamente diferenciado (Gleason 5-6)
G3-4	Pobrementemente diferenciado o indiferenciado, anaplasia marcada (Gleason 7-10)

INVASION EXTRACAPSULAR

En el examen rectal la incidencia de penetración capsular en los tumores palpables clínicamente confinados es 20-38% o 40-66% (tumores unilaterales o bilaterales, respectivamente).

La penetración capsular se asoció con la progresión y la mayor tasa de reducción de la supervivencia. En consecuencia, se recomendó que los tumores con invasión capsular y los tumores con penetración capsular deben distinguirse. Ohori et al encontró que la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 7 años fue del 65% de los pacientes con extensión extracapsular y márgenes positivos y una puntuación de Gleason de 6 o menos, y del 40% de los pacientes con extensión extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos y una puntuación de Gleason de 7 o más.

Ciento treinta pacientes con un seguimiento de más de 10 años después de la prostatectomía radical fueron reestadificados con respecto a la extensión local del tumor en relación con la cápsula prostática. En los pacientes con penetración capsular, las tasas de supervivencia disminuyeron significativamente. Se encontró que la tasa de progresión global era significativamente mayor en los pacientes con tumores que se extienden a través de la cápsula prostática (46,2%), en comparación con aquellos con ausencia de compromiso capsular (21%, $p = 0,014$), así como a aquellos con invasión capsular sola sin penetración (25%, $p = 0,034$). (21)

INVASION DE LAS VESICULAS SEMINALES.

La invasión de las vesículas seminales se asocia con un alto fracaso en la reducción del APE después de la prostatectomía radical y con las subsiguientes metástasis a distancia ⁽²²⁾.

Débras et al, evaluaron la importancia pronóstica de la invasión de las vesículas seminales en pacientes sometidos a prostatectomía radical según el sitio proximal o distal de la invasión. Llegaron a la conclusión de que la importancia pronóstica de la invasión de las vesículas seminales no es constante y depende del sitio de la invasión. Cuando los pacientes tienen invasión que se extiende a la parte distal de las vesículas seminales tienen peor pronóstico que los pacientes con invasión que se limita a la parte proximal de las vesículas seminales. ⁽²³⁾

Theodorescu y cols. investigaron la importancia de la exeresis completa de las vesículas seminales mediante la comparación de la prostatectomía radical retropúbica con la prostatectomía radical perineal y llegaron a la conclusión de que la extirpación completa de las vesículas seminales durante la prostatectomía radical es esencial para el control del cáncer.

Epstein y cols. estudiaron 115 casos de penetración capsular, 16 de invasión periseminal de la vesícula, y 45 de invasión de vesículas seminales en pacientes sin metástasis en los ganglios linfáticos (1993). Llegaron a la conclusión de que los pacientes con invasión de las vesículas seminales tenían un peor pronóstico que los

que tienen penetración capsular y la invasión periseminal de la vesícula se asoció con un riesgo intermedio de progresión. Los resultados de Freedland et al revelaron que los pacientes con invasión de las vesículas seminales tenían valores de APE superiores, mayor estadio clínico, tumores de mayor grado y tuvieron más probabilidades de tener extensión extracapsular concomitante o un margen quirúrgico positivo. El estudio también identificó un subconjunto de los hombres con enfermedad de bajo grado, márgenes quirúrgicos negativos y edad avanzada, quienes a pesar de invasión de las vesículas seminales tuvieron una evolución clínica muy favorable. El estudio concluyó que la invasión de las vesículas seminales no sugiere consistentemente un pronóstico desfavorable. ⁽²⁴⁾

Un resultado positivo en la biopsia de la vesícula seminal es el predictor más importante de metástasis de ganglios linfáticos pélvicos en hombres con cáncer T1 o T2 de próstata. La invasión perineural también es un predictor independiente de enfermedad ganglionar. Los pacientes con cualquiera de estas características deben ser sometidos a disección de los ganglios linfáticos pélvicos antes de recibir terapia definitiva.

MARGENES QUIRÚRGICOS

Los márgenes quirúrgicos positivos se definen como la extensión del tumor dentro de la superficie de la pieza resecada. Entre los pacientes con tumores órgano confinados, las tasas libres de progresión a los 10 años, son aproximadamente del 85%, pero se reducen a alrededor del 55% entre aquellos con márgenes quirúrgicos positivos. ⁽²⁵⁾

INVASIÓN PERINEURAL

El significado clínico de la invasión perineural es controvertido. D'Amico et al demostraron que la invasión perineural es un factor pronóstico independiente para la recurrencia del cáncer de próstata. ⁽²⁶⁾

Sin embargo, Freedland et al informaron que la invasión perineural no se correlaciona con la extensión extracapsular o recurrencia bioquímica ⁽²⁷⁾.

En un estudio realizado por Jun Taik Lee et al, se encontró que la invasión perineural de la biopsia prostática tenía un valor limitado en la predicción de invasión perineural en el espécimen prostático (PNIp). La PNIp está significativamente relacionado con un patrón de tumor biológicamente más agresivo, pero no es un factor pronóstico para la recidiva bioquímica del APE o de la supervivencia específica al cáncer en pacientes con cáncer de próstata. El valor pronóstico de PNIp carece de significancia estadística para la recurrencia bioquímica del APE sérico y para la supervivencia específica del cáncer ⁽²⁸⁾.

ETAPA CLÍNICA.

Múltiples estudios avalan que la etapa clínica es un factor de riesgo muy importante que favorece la recidiva bioquímica.

Esta clasificación fue creada por la American Joint Comité on cáncer, es una clasificación que nos habla de la extensión del tumor prostático, sólo se aplica a los adenocarcinomas y debe de existir confirmación histológica de la enfermedad. Los

procedimientos para valorar la clasificación TNM son: exploración física, técnicas de imagen, biopsias y pruebas bioquímicas.

Clasificación TNM tomada de la JCCN 2012	
Tx	tumor primario que no puede ser valorado
T0	sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor inaparente, no palpable ni visible por imagen
T1a	Tumor incidental como hallazgo histológico en < 5% de tejido resecado
T1b	Tumor incidental como hallazgo histológico en > 5% de tejido resecado
T1c	Tumor identificado por biopsia
T2	Tumor confinado a la próstata
T2a	Tumor que involucra menos de la mitad de un lóbulo de la próstata
T2b	Tumor que involucra más de la mitad de un lóbulo
T2c	Tumor que involucra ambos lóbulos.
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula de la próstata
T3a	Extensión extracapsular uni o bilateral.
T3b	Tumor que invade la vesícula seminal.
T4	Tumor que esta fijo o invade estructuras adyacentes diferente a las vesículas como el Esfínter externo, recto, vejiga, músculo elevador o paredes de la pelvis.

PT	
pT2	Organo confinado
PT2a	unilateral , menos de la mitad de un solo lado
PT2b	Unilateral , involucra más de la mitad de un solo lado
PT2C	Enfermedad bilateral
PT3	Extensión extraprostática
PT3a	Extensión extraprostática o invasión del cuello de la vejiga.
PT3b	Invasión de las vesículas seminales
PT4	Invasión del recto, músculo elevador y/o pared pélvica.

N	
Nx	Nódulos Linfáticos regionales que no pueden ser valorados
N0	Metástasis a nódulos linfáticos no regionales
N1	Metástasis en nódulos linfáticos regionales

PN	
PNx	Sin nódulos linfáticos en la muestra
PN0	Nódulos regionales no positivos
pN1	Metástasis en nódulos regionales

M	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulos linfáticos no regionales
M1b	Hueso (s)
M1c	Otros sitios con o sin afectación ósea

Estados del Cáncer de próstata tomado de la AJCC 2012				
Estado I	T1a	N0	M0	G1
Estado II	T1a	N0	M0	G2 3-4
	T1b	N0	M0	cualquier G
	T1c	N0	M0	cualquier G
	T1	N0	M0	cualquier G
	T2	N0	M0	cualquier G
Estado III	T3	N0	M0	cualquier G
Estado IV	T4	N0	M0	cualquier G
	cualquier T	N1	M0	cualquier G
	cualquier T	cualquier N	M1	cualquier G

6. GRUPOS DE RIESGO.

Existen múltiples factores asociados al desarrollo de recurrencia, entre los que se encuentran el antígeno prostático específico (APE) preoperatorio, el estadio clínico, el grado de Gleason de la biopsia prostática, el estadio patológico, la suma de Gleason definitiva y los márgenes quirúrgicos. Diversos estudios han demostrado que tres de estos parámetros (APE, Gleason de la biopsia y estadio clínico) predicen en forma independiente la posibilidad de recurrencia y de acuerdo con esta información se han definido tres grupos de riesgo para recaída bioquímica. Estos tres grupos se clasifican como siguen: Bajo riesgo (Estadio de la AJCC T1c-T2a, APE de 10 ng/ml o menor y Gleason de la biopsia de 6 o menor) Riesgo intermedio (Estadio de la AJCC T2b, APE mayor de 10 ng/ml pero menor de 20 ng/ml y Gleason de la biopsia de 7) Riesgo alto (Estadio de la AJCC T2c, APE Mayor de 20 ng/ml y Gleason de la biopsia de 8 o mayor)

La sobrevida libre de recurrencia bioquímica a cinco años para los pacientes del grupo de riesgo bajo, intermedio y alto es de 85, 60 y 40%, respectivamente ⁽¹⁹⁾.

Estatificación por grupos de la AJCC2012			
Riesgo Bajo	T1c-T2a	Gleason 6	APE <10
Riesgo intermedio	T2b	Gleason 7	APE >1 <20
Riesgo Alto	T2c	Gleason 8	APE > 20

7. TRATAMIENTO.

En la actualidad, la prostatectomía radical retropúbica (PRR) es el tratamiento de elección para el manejo del cáncer de próstata (CaP) clínicamente localizado, ya que provee un excelente control de la enfermedad, junto con grandes probabilidades de curación. Sin embargo, el riesgo a 10 años de presentar recurrencia bioquímica después de tratamiento quirúrgico curativo es de 30 a 35%.⁽²⁰⁾

Con respecto a los resultados oncológicos y la morbilidad perioperatoria del cáncer de próstata, la prostatectomía radical (PR) ha mejorado los resultados del tratamiento quirúrgico. La PR Tiene dos enfoques: la prostatectomía abierta y el manejo mínimamente invasivo. La prostatectomía radical abierta incluye la vía retropúbica y la prostatectomía perineal. La prostatectomía mínimamente invasiva incluye la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) y la robótica (PRR). En comparación con los procedimientos abiertos, la prostatectomía radical mínimamente invasiva se ha incrementado en los últimos años. La PRL puede lograr excelentes resultados oncológicos y funcionales. La PRL pura tiene una curva de aprendizaje empinada y la PRR es más fácil de aprender y actualmente es el tratamiento quirúrgico de elección en la mayoría de los centros de excelencia en los Estados Unidos. En 2007, se estima que aproximadamente el 63% de las prostatectomías radicales para cáncer de próstata localizado se realizaron utilizando el enfoque asistido por robot, el 36% por vía abierta, y menos del 1% por la técnica laparoscópica pura. En la actualidad existe un importante cuerpo de literatura que compara los resultados de cáncer de próstata después de la prostatectomía abierta y la prostatectomía radical laparoscópica o robótica.

Para recomendar prostatectomía radical el paciente debe de tener una expectativa de vida de 10 años por lo menos, (el límite de edad superior aceptado es de 75 años) el tumor debe de ser significativo desde el punto de vista biológico y completamente resecable, localizado y sin comorbilidades importantes por parte del paciente para obtener mejores resultados. Las complicaciones tardías más frecuentes de la prostatectomía radical son : disfunción eréctil, incontinencia urinaria, hernia inguinal y estrechez uretral

8. NOMOGRAMAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Un nomograma es una representación gráfica que permite realizar con rapidez cálculos numéricos aproximados.

Son ininidad los nomogramas que se han diseñado para su aplicación en cáncer de próstata, con un crecimiento exponencial en los últimos años.

Podríamos clasificarlos en tres grandes grupos según su propósito:

NOMOGRAMAS DIAGNÓSTICOS

Entendemos por tales aquellos modelos predictivos de análisis multivariante que han pretendido estimar la probabilidad de que un determinado paciente padeciera cáncer de próstata o quizás el más conocido como nomograma de Viena⁽²⁹⁾ que pretende precisar el número de cilindros a tomar para obtener una mayor rentabilidad diagnóstica de la biopsia.

NOMOGRAMAS DE ESTADIFICACIÓN

En este campo hemos de citar el modelo predictivo conocido como “Tablas de Partin” tanto en su desarrollo inicial y más difundido del año 1997, como en su posterior actualización del año 2001 ⁽³⁰⁾. Pero estos trabajos, aún siendo los más conocidos no son ni mucho menos los únicos tal y como recogía una excelente revisión de Ross y cols. ⁽³¹⁾ que ya ha quedado algo trasnochada en el tiempo por la posterior aparición de múltiples nomogramas predictivos del estadio patológico con posterioridad y en la que se analizaban detalladamente 18 nomogramas predictivos del estadio patológico, el primero de ellos del año 1987, con diferente éxito.

NOMOGRAMAS PRONÓSTICOS

Es el grupo más reciente de este tipo de modelos predictivos en cáncer de próstata que es el referente a la estimación del resultado de la aplicación de diferentes tratamientos tras el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. Sin duda alguna el máximo representante de estos modelos predictivos es M. Kattan quien ya en 1998 publicó su primer nomograma sobre la evolución tras prostatectomía radical ⁽³²⁾. Como cabía esperar el mayor número de nomogramas predictivos de la evolución tras tratamiento del cáncer de próstata son los que evalúan el resultado tras prostatectomía radical, pero también los hay que estiman la progresión tras radioterapia externa o braquiterapia, o incluso tras castración o situación de andrógeno-independencia.

CARACTERÍSTICAS DE LOS NOMOGRAMAS

Se puede concluir que estos modelos deben de cumplir cuatro requisitos para su validación:

a) Discriminación

Una buena herramienta predictiva es capaz de discriminar entre los pacientes con o sin el resultado de interés. La discriminación se cuantificó usando el área bajo la curva (ABC) para los resultados binarios (por ejemplo, la presencia o ausencia de cáncer en la biopsia), el índice C para datos censurados (por ejemplo, la recurrencia después de la prostatectomía radical). Para el ABC y C-índice, 0,5 representa que no tienen capacidad de discriminar (cara o cruz), mientras que un valor de 1,0 representa la discriminación perfecta. Para determinar la validez de la discriminación de la herramienta de predicción, se requerirá la aplicación de la herramienta de predicción en poblaciones diferentes de la población utilizada en el desarrollo de la herramienta de predicción. Por lo tanto, la discriminación debe ser probada en una cohorte independiente; sin embargo, en ausencia de una cohorte externa, las herramientas de predicción son generalmente sometidos a una validación interna. La validación interna se puede hacer por bootstrapping (el conjunto de datos en desarrollo se utiliza para simular pruebas de la herramienta de predicción en condiciones nuevas) ⁽³³⁾.

b) Calibración

Mientras que la discriminación cuantifica la capacidad de una herramienta de predicción para distinguir entre pacientes, la calibración cuantifica la exactitud de una predicción para un paciente individual. Una herramienta está bien calibrada si cerca de x% de los pacientes que recibieron un riesgo x% tienen tal evento. Las curvas de

calibración ilustran gráficamente la relación entre las tasas predichas y las observadas de los resultados de interés. Lo ideal es que una herramienta de predicción bien calibrado exhiba una relación 1:1 entre predicho y lo observado, resultando en pendiente de 45 grados ⁽³³⁾.

c) Análisis

Mientras que la discriminación y la calibración son importantes, los métodos que incorporan las consecuencias clínicas son cruciales para la evaluación de las herramientas de predicción.

Este tipo de análisis permite comprender las consecuencias del uso de una prueba, de la herramienta de predicción o de un marcador clínico. Varios métodos están disponibles. El análisis de la curva de decisiones es un método que combina la sencillez con cálculos eficientes. En resumen, el método se basa en el principio de que los daños relativos de los falsos positivos (por ejemplo, biopsia innecesaria) y falsos negativos (por ejemplo el cáncer perdido) pueden ser expresados en términos de un umbral de probabilidad. Por ejemplo, si un hombre opta por la biopsias se le dice que su riesgo de CaP es del 20% o más, pero no opta por la misma si su riesgo es inferior al 20%, esto puede estar demostrando que él considera que los daños asociados con un retraso en el diagnóstico de cáncer con cuatro veces mayores que los daños asociados con una biopsia innecesaria. Esta probabilidad umbral por lo tanto puede ser utilizado para determinar si un resultado de prueba individual de cada paciente debe ser definido como positivo o negativo y ponderar las consecuencias clínicas de verdadero y falso ⁽³³⁾.

d) Utilidad Clínica

Que no es sino precisar cómo el nomograma mejora mi práctica clínica habitual. Este aspecto no es sino conocer los "puntos de corte" óptimos a partir de los parámetros de validez externa (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo) obtenidos en mi medio y que me permiten aplicarlo a mi trabajo asistencial en la toma de decisiones ⁽³³⁾.

9. NOMOGRAMA DE KATTAN.

En nuestro medio el nomograma de kattan constituye una herramienta desarrollada como predictor de que pacientes tendrán recurrencia bioquímica en los primeros 5 años del postoperatorio y es ampliamente utilizado junto con las tablas de Partin.

Los nomograma normalmente incorporan al menos dos variables, que pueden ser continuas o categóricas. El efecto de las variables sobre el resultado de interés está representado por los ejes y los puntos de riesgo se atribuyen de acuerdo a la importancia pronóstica de la variable de interés. Por ejemplo, en el nomograma en la Figura 1, a cada valor de APE se le asigna un único punto de valor que representa su importancia pronóstica. El Eje de los 'Puntos Totales' se utiliza para estimar el efecto combinado de todos los predictores de la probabilidad de recurrencia bioquímica.

No existe límite en el número de variables. Este formato distingue nomogramas de tablas de referencia o árboles de decisión, donde continuamente las variables codificadas no pueden ser procesadas y donde la disponibilidad de datos limita el

grado de estratificación. Los nomogramas están diseñados para extraer la máxima cantidad de información útil a partir de los datos ⁽³³⁾.

10. PREDICCIÓN DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

ANTES DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL

Antes de la Prostatectomía radical Kattan et al. desarrollaron la primera herramienta de predicción pre-tratamiento (n = 983), que predice la recidiva bioquímica a 5 años para los pacientes tratados con RP (34).

La validación externa dio precisiones de ~ 75% (rango: 65% -83%). Sin embargo, el punto final a 5 años es insuficiente para predecir la probabilidad de curación después de la PR, ya que los pacientes todavía están en riesgo de recurrencia. Por lo tanto, Stephenson actualizó recientemente la herramienta de predicción en el preoperatorio con probabilidad de recurrencia bioquímica a 10 años después de la PR. Una característica adicional de la herramienta es la capacidad para estimar la probabilidad de recurrencia en cualquier momento a partir del 1er año después de la RP, que representan el intervalo libre de enfermedad.

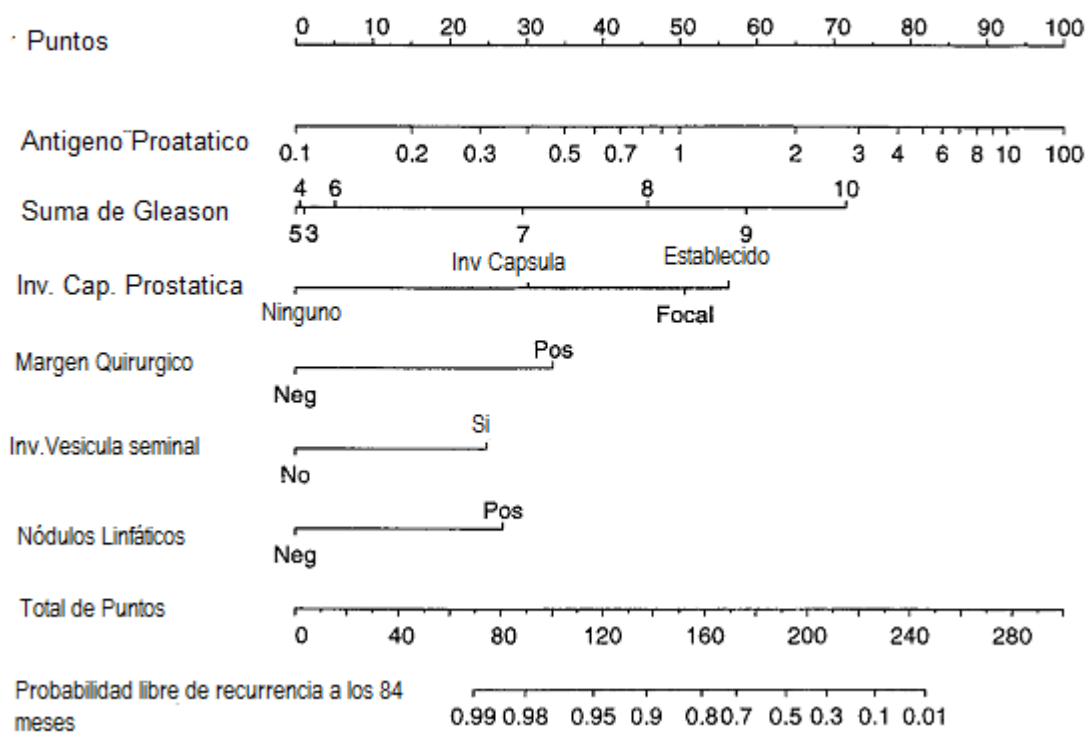
DESPUÉS DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL

Kattan et al. también desarrollaron una herramienta en el post-operatorio para la predicción de recurrencia bioquímica a 5 años a partir de datos de 996 hombres tratados con prostatectomía radical de CaP clínicamente localizado por un solo cirujano (73% de discriminación). La validación externa dio una precisión de 80% (rango: 77% -82%) en una cohorte internacional y el 83% en una cohorte de afro-americanos.

Stephenson et al. ha actualizado la herramienta del post-operatorio mediante la inclusión de los pacientes actuales y las predicciones se extienden hasta 10 años después de la prostatectomía radical. La validación externa produjo una discriminación del 78% al 81%.

Suardi et al. desarrollaron el más lejano alcance de la herramienta de predicción, que proporciona la probabilidad de recurrencia bioquímica hasta veinte años después de la prostatectomía radical. Su herramienta de predicción también es responsable de intervalo libre de enfermedad. La herramienta de predicción tiene una discriminación de (77-83%) que se confirmó en dos cohortes con validación externa.

NORMOGRAMA DE KATTAN



11. FALLA DEL TRATAMIENTO.

Se define como fracaso del tratamiento cuando existe una elevación del APE por encima de 0.4 ng / ml o más , confirmado por una segunda medición de APE. Así mismo se definió como falla al tratamiento a todos los pacientes que fueron sometidos a radioterapia o a hormonoterapia después de la cirugía ⁽³²⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Existen múltiples hallazgos histopatológicos y bioquímicos que pueden actuar como factores pronósticos de recurrencia en pacientes que son operados de prostatectomía radical por cáncer de próstata, estos factores histopatológicos y bioquímicos deben de ser tomados en cuenta debido a que existen pacientes que tienen recurrencia bioquímica a pesar de tener un solo hallazgo desfavorable; por el contrario existen pacientes con más de un hallazgo desfavorable y que sin embargo no presentan recurrencia bioquímica. Es importante identificar que factores y cuales son los más importantes para predecir la recurrencia bioquímica y poder aplicarlos en nuestra practica diaria.

HIPOTESIS.

Si empleamos el antígeno prostático específico preoperatorio, el grado de Gleason, la invasión perineural, la invasión a la capsula prostática, los bordes quirúrgicos positivos la invasión a las vesículas seminales y el valor pT como factores predictores de recurrencia entonces podremos predecir que pacientes presentaran recaída bioquímica con mayor precisión.

OBJETIVO.

Identificar los factores de riesgo que tienen correlación con la recurrencia bioquímica en pacientes con cáncer de próstata postoperados de prostatectomía radical.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Identificar el número de pacientes que han sido sometidos a prostatectomía radical.
2. Identificar a los pacientes que han presentado recidiva bioquímica.
- 3 Analizar los parámetros de laboratorio, en particular el antígeno prostático específico así como los parámetros de la pieza quirúrgica extraída y correlacionarlos con la presencia de recidiva bioquímica en los pacientes postoperados de prostatectomía radical.

JUSTIFICACION

Por la elevada incidencia y mortalidad del cáncer de próstata, su diagnóstico oportuno constituye unos de los principales retos sanitarios, para reducir los impactos personales, sociales y económicos que conlleva ⁽¹⁸⁾.

El estado patológico final por si solo es una variable problemática para juzgar una enfermedad como de alto riesgo por que algunos pacientes con cáncer aparentemente organoconfinado desarrollan recurrencia, y muchos pacientes con cáncer no órgano confinado permanecerán libres de enfermedad. No todos los pacientes con invasión de la capsula prostática o de las vesículas seminales están destinados a tener recurrencia después de la prostatectomía radical. El uso de características patológicas individuales parecen ser insuficientes para estimar el riesgo de recurrencia por lo que es necesario encontrar un método que combine estas y aplicarlo a nuestra población.

METODOLOGIA.

Se realiza estudio descriptivo, retroelectivo, observacional.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes postoperados de prostatectomía radical de enero del 2007 a enero del 2012.

Que tengan expedientes clínicos completos, APE preoperatorio y estadio clínico patológico.

Pacientes con seguimiento mínimo de 3 meses posterior a la prostatectomía radical.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Pacientes sometidos a linfadenectomía pélvica.

Pacientes con persistencia bioquímica de la enfermedad.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Muerte durante el seguimiento.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que fueron sometidos a prostatectomía radical en el periodo de 2007-2012, todos los pacientes fueron operados por médicos adscritos al servicio de Urología del Hospital general de México.

En un principio se identificó la edad de los pacientes, el antígeno prostático específico prequirúrgico y la fecha de cirugía, posteriormente se revisó el resultado de patología de la pieza quirúrgica en donde se identificó el grado de Gleason, si existía invasión a las vesículas seminales, si existía invasión perineural, bordes quirúrgicos positivos e invasión a la cápsula prostática, posteriormente se identificó si los pacientes habían presentado recurrencia bioquímica revisando el último antígeno prostático específico; el valor que se tomó para considerar recidiva bioquímica fue de 0.4 ng/ml por lo menos en dos cuantificaciones además de que al paciente se le hubiera dado quimioterapia o radioterapia, a los pacientes que no habían acudido a sus citas se les contactó vía telefónica y se les citó en el servicio para corroborar el último valor del antígeno. Se identificó a todos los pacientes que presentaron recidiva bioquímica y las características de cada una de las variables a estudiar y se realizó una correlación con prueba chi cuadrada.

DETERMINACION DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Operacionalización	Unidades de Medición	Tipo de Variable
Antígeno Prostático específico	Es una glucoproteína cuya acción es licuar el semen .Es órganoespecifica pero no cáncer especifica.	0-4 4.1-10 10.1-20 >20	ng/ml	Cuantitativa continua ordinal
Valor Pt	Es el grado histopatologico de extensión tumoral que se reporta en las piezas obtenidas por prostatectomia radical.	pT2a. < de la mitad de un lóbulo. pT2b.> de la mitad de un lóbulo pT2c.enfermedad bilateral pT3a.extensión extraprostática o invasión de cuello vesical. pT3b.invasión a vesículas seminales.	Valor pT	Cuantitativa discreta ordinal
Suma de Gleasón	Es el patrón histológico identificado. Se identifican patrones estructurales primario(predominante) y secundario (segundo más prevalente).	Bien diferenciado: 2-4 Moderadamente diferenciado: 5-7 Mal diferenciado: 8-10	Suma de Gleasón	Cuantitativa discreta ordinal
Invasión a la capsula	Es la presencia de células tumorales en la capsula prostática vistas con microscopio de alto aumento	Presente o ausente.	Positivo o negativo	dicotomica nominal
Invasión perineural	Es la extensión de células malignas extraprostáticas que abarca los componentes perineurales.	Presente o ausente	Positivo o negativo	dicotomica nominal
Invasión a las vesículas	Extensión de células malignas desde la próstata hasta las vesículas seminales valorado por microscopio de alto aumento.	Presente o ausente	Positivo o negativo	dicotomica nominal
Borde quirúrgico	Es la extensión del tumor dentro de la superficie de la pieza resecada	Presente o ausente	Positivo o negativo	dicotomica nominal

PROCEDIMIENTO PARA RECABAR LA INFORMACION.

1. Se solicita un permiso para revisar los expedientes ante las autoridades correspondientes.
2. Se revisan los expedientes de todos los pacientes sometidos a prostatectomía radical en los últimos 5 años en el servicio de Urología del hospital General de México.
3. Se miden las variables descritas en los expedientes de los pacientes seleccionados.
4. Se revisa el seguimiento de los pacientes contactando vía telefónica en caso de ser necesario para concluir el seguimiento.
5. Se somete a análisis estadístico la información, se sacan conclusiones y resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se describen en números totales. Se realizó prueba de X^2 para conocer la asociación entre las variables estudiadas y la recidiva bioquímica en nuestra población. Se realiza curva de Kaplan Meier para conocer la asociación entre la recidiva bioquímica y el tiempo de seguimiento. Para realizar el análisis estadístico se utilizó SPSS 20.0 para Mac.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 59 pacientes de los cuales 13 presentaron recidiva bioquímica.

Primero se clasificaron los pacientes de acuerdo al valor del APE obteniendo 3 pacientes con valor de 0-4; 37 pacientes con valor de 4.1-10; 18 pacientes con valor de 10.1-20 y un paciente con APE >20 (Tabla I). En seguida se clasificó por valor de pT quedando como sigue. Pacientes con valor pT2a, 33; pT2b, 4; pT2c, 15; pT3a, 3 y pT3b, 4 (Tabla II). En seguida se clasificaron los pacientes de acuerdo a la diferenciación del grado de Gleason obteniendo los siguientes resultados bien diferenciados (Gleason 2-4), moderadamente diferenciado (Gleason 5-6) y mal diferenciado (Gleason >7) (Tabla III). La siguiente clasificación fue la de la invasión a la capsula prostática obteniendo 54 pacientes sin invasión de la cápsula y 5 pacientes con invasión a la cápsula (Tabla IV). En seguida se obtuvo el número de pacientes con invasión perineural obteniendo 50 pacientes sin invasión perineural y 9 pacientes con invasión perineural (Tabla V). La siguiente variable determinada fue la invasión a las vesículas en donde se obtuvieron 55 pacientes sin invasión a las vesículas y 4 pacientes con invasión a las vesículas (Tabla VI).

La última clasificación que se realizó fue la de los bordes quirúrgicos positivos o negativos obteniendo 9 y 50 pacientes respectivamente (Tabla VII).

Al realizar la prueba de Chi cuadrada (Tabla XV) para establecer la asociación entre las diversas variables con la recidiva bioquímica se encontró que la única que tenía significancia estadística fue la invasión a las vesículas seminales ($p= 0.002$) (Tabla XIII) ya que las demás variables no mostraron tener significancia estadística ($P>0.05$).

También se presenta una tabla en donde se comparan las características de las variables de cada paciente y la relación que guardan con la recidiva bioquímica (Tabla XVI). No se realizó análisis de multivariadas debido a que no se evidencia significancia estadística de forma independiente entre cada una de las variables probablemente provocado por el número tan pequeño de la muestra además del número tan bajo de los pacientes que presentan recidiva bioquímica.

En la curva de Kaplan Meier (Gráfica I) se observa que existe un mayor riesgo de recidiva bioquímica conforme existe un mayor seguimiento en el tiempo, de tal forma que el mayor índice de recidiva bioquímica se presenta en los pacientes que tienen un mayor periodo de seguimiento.

Se considero en un principio trabajar con las diferentes variables para poder validar el nomograma de Kattan sin embargo no fue posible reproducir en su totalidad todas las características del nomograma además de contar con un número muy pequeño de

muestra por lo que decidimos realizar la correlación de cada una de las variables de forma independiente sin tomar en cuenta el nomograma.

TABLAS DE RESULTADOS

TABLA I. NÚMERO DE PACIENTES DE ACUERDO AL ANTÍGENO	
APE	n. pacientes
0-4 ng/ml	3
4.1-10 ng/ml	37
10.1-20ng/ml	18
>20ng/ml	1

Tabla 1. Se muestra la cantidad de pacientes con respecto al valor de antígeno prostático específico.

TABLA II. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE PACIENTES Y EL VALOR PT					
	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b
N	33	4	15	3	4

n: Número de pacientes

Tabla 2. Se muestra la cantidad de pacientes con respecto al valor pT

TABLA III. NÚMERO DE PACIENTES DE ACUERDO AL GRADO DE GLEASON			
	*BIEN DIFERENCIADO	**MODERADAMENTE DIFE.	***MAL DIFERENCIADO
n	1	56	2

*Gleason(2-4) **Gleason (5-6) ***Gleason >7

Tabla 3. Se muestra la cantidad de pacientes con respecto al grado de Gleason.

TABLA IV NÚMERO DE PACIENTES CON INVASIÓN A CÁPSULA		
Invasión cápsula		
	Si	No
n	5	54

Tabla 4. Se muestra el número de pacientes que presentan invasión a la cápsula prostática.

TABLA V NÚMERO DE PACIENTES CON INVASIÓN PERINEURAL		
Invasión perineural		
	Si	No
n*	9	50

Tabla 5. Se muestra el número de pacientes que presentan invasión perineural.

TABLA VI NÚMERO DE PACIENTES CON INVASIÓN A VESÍCULAS		
Invasión a las vesículas seminales		
	Si	No
n*	4	55

Tabla 6. Se muestra el número de pacientes que presentan invasión a vesículas seminales.

TABLA VII NÚMERO DE PACIENTES CON BORDES QUIRÚRGICOS POSITIVOS		
Bordes quirúrgicos (+)		
	Si	No
n*	9	50

Tabla 7. Se muestra el número de pacientes que presentan bordes quirúrgicos positivos.

TABLA VIII. NÚMERO DE PACIENTES CON RECIDIVA DE ACUERDO AL APE

		0-4	4.1-10	10.1-20	>20	TOTAL
RECIDIVA	NO	2	30	13	1	46
	SI	1	7	5	0	12
TOTAL		3	37	18	1	59

TABLA IX. RELACIÓN ENTRE RECIDIVA BIOQUÍMICA Y VALOR Pt

		pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b	TOTAL
RECIDIVA	NO	28	4	11	3	0	46
	SI	5	0	4	0	4	13
TOTAL		33	4	15	3	4	59

TABLA X.RELACIÓN ENTRE RECIDIVA BIOQUÍMICA Y GRADO DE GLEASON

	BIEN DIFERENCIADO	MOD.DIFERENCIADO	MAL DIFERENCIADO	TOTAL
RECIDIVA NO	0	44	2	46
SI	1	12	0	13
TOTAL	1	56	2	59

TABLA XI RELACIÓN ENTRE RECIDIVA BIOQUÍMICA E INVASIÓN A LA CÁPSULA

		INVASIÓN A LA CÁPSULA		TOTAL
		NO	SI	
RECIDIVA NO	NO	42	4	46
	SI	12	1	13
TOTAL		54	5	59

TABLA XII.RELACION ENTRE RECIDIVA BIOQUÍMICA E INVASIÓN PERINEURAL

		INVASIÓN PERINEURAL		TOTAL
		NO	SI	
RECIDIVA NO	NO	41	5	46
	SI	9	4	13
TOTAL		50	9	59

TABLA XIII.RELACIÓN ENTRE RECIDIVA BIOQUÍMICA E INVASIÓN A VESÍCULA

		INVASIÓN A VESÍCULAS		TOTAL
		NO	SI	
RECIDIVA NO	NO	46	0	46
	SI	9	4	13
TOTAL		55	4	59

TABLA XIV.RELACIÓN ENTRE RECIDIVA BIOQUÍMICA Y BORDES QUIRÚRGICOS

		BORDES QUIRÚRGICOS		TOTAL
		NO	SI	
RECIDIVA NO	NO	39	7	46
	SI	11	2	13
TOTAL		50	9	59

TABLA XV. GRADO DE SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA	
VARIABLE	SIGNIFICANCIA
APE PREOPERATORIO	0.743
VALOR Pt	0.00
GLEASON	0.302
INVASIÓN A CÁPSULA	0.698
INVASIÓN PERINEURAL	0.97
INVASIÓN A VEÍCULAS	0.002
BORDES QUIRÚRGICOS(+)	0.642

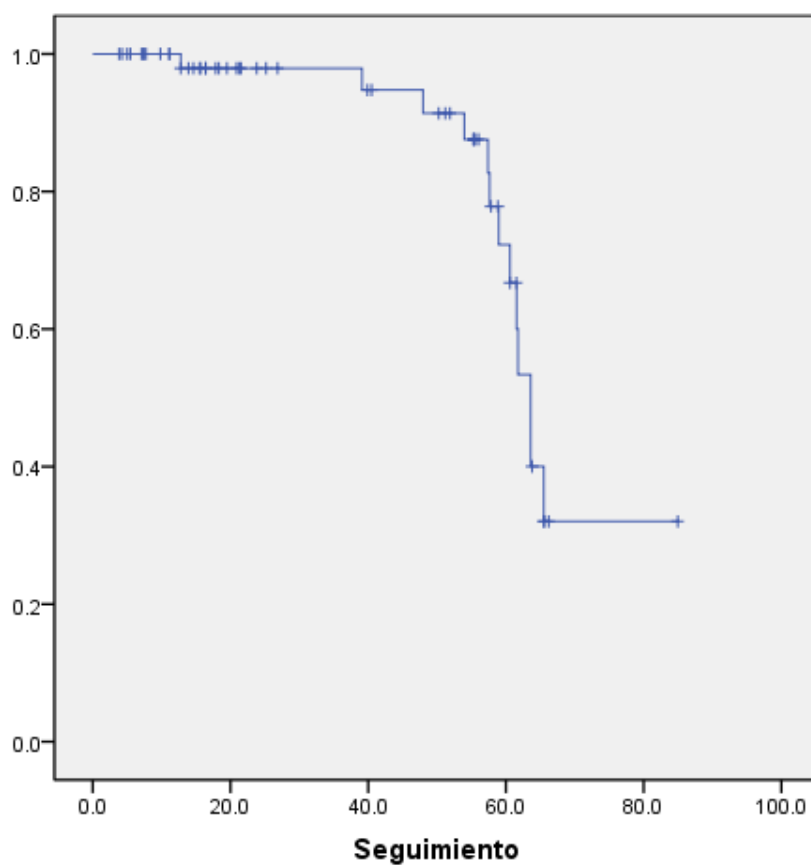
Se aplico prueba de X^2 con una $P < 0.05$ significativa.

TABLA XVI. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RECURRENCIA BIOQUÍMICA			
Mod. Diferenciado	Mod. Diferenciado	Mod. Diferenciado	Mod. Diferenciado
pTc2a 4	Inv. Cápsula (+)	Inv. Perineural (+)	Inv. Vesículas (+)
pT2c 3	pT2a	pT2c	pT3b
Total: 7	Total: 1	Total: 1	Total: 1
Mod. Diferenciado	Mal Diferenciado	Mal Diferenciado	
Inv. Vesículas	Inv. Vesículas (+)	Inv. Vesículas (+)	
Inv. Perineural (+)	Inv. Perineural (+)	Inv. Perineural (+)	
pT3b	pT3b	Bordes (+)	
Total: 1	Total: 1	pT3b	
		Total: 1	

RESUMEN DEL PROCESAMIENTO DE LOS CASOS

N° total	N° de eventos	Censurado	
		N°	Porcentaje
59	13	46	78.0%

Recaída Bioquímica



Grafica 1. Se muestra la relación que existe entre el riesgo de recaída bioquímica y su relación en el tiempo

DISCUSIÓN.

El cáncer de próstata es el cáncer más diagnosticado en hombres y la segunda causa de muerte por cáncer según datos de la OMS.

Existen múltiples publicaciones que relacionan las características histopatológicas de la pieza quirúrgica con el riesgo de recurrencia bioquímica.

En un estudio realizado por Jun Taik ⁽³⁵⁾ Lee se reporta que la invasión perineural en la pieza quirúrgica está asociado con el comportamiento más agresivo del Cáncer de próstata más sin embargo también encontraron que el grado invasión perineural no es un factor pronóstico para la recurrencia bioquímica del antígeno prostático, esto concuerda con los hallazgos encontrados en nuestro estudio.

En otro estudio realizado por serni et al ⁽³⁶⁾ se reporta que normalmente los pacientes que tienen un grado de diferenciación severo (Gleason >8) con T3b la recurrencia bioquímica es muy alta sin embargo la invasión a la capsula prostática en estadios tempranos de la enfermedad no es un factor de riesgo para la recurrencia bioquímica, en nuestro estudio reportamos que la invasión a la cápsula prostática no se asocia a la recurrencia bioquímica independientemente de el grado de diferenciación.

En estudios previos se documenta que la invasión a las vesículas seminales era uno de los factores de riesgo más importantes en el riesgo de recidiva bioquímica ⁽³⁷⁾. A pesar de una disminución en la frecuencia de la enfermedad pT3b, y menores tasas de márgenes quirúrgicos positivos y ganglios linfáticos, los pacientes con invasión de las vesículas seminales siguen teniendo una baja supervivencia libre de recurrencia bioquímica ⁽³⁸⁾, esto se encuentra acorde a los hallazgos encontrados por nosotros en donde se evidencia que el presentar invasión a las vesículas seminales (estadio pT3b) es un factor de muy importante para la recurrencia ya que de los 4 pacientes que presentaron estadio pT3b los 4 tuvieron recidiva bioquímica. En este estudio realizado por Pierorazio et al ⁽³⁸⁾ se concluye que el estadio clínico avanzado la suma de Gleason intermedio o alto y márgenes quirúrgicos positivos parecen predecir la recurrencia bioquímica y que la etapa clínica y la suma de Gleason parecen predecir la supervivencia libre de metástasis. En nuestro estudio nosotros no compartimos estos hallazgos.

La invasión linfovascular se puede identificar en aproximadamente un 20 % de los pacientes con Ca de próstata ⁽³⁹⁾ y al parecer es un factor de riesgo independiente para la recurrencia bioquímica sin embargo nosotros no estudiamos este factor ya que no se encuentran reportes de patología exactos por lo que tal vez sea necesario implementar la búsqueda de esta variable y correlacionarla con la recidiva bioquímica en la población de nuestro hospital para poder determinar la relación que existe entre estos dos factores.

Con respecto a los bordes positivos en una cohorte de 1589 pacientes ⁽⁴⁰⁾ se encontró que los bordes positivos están asociados con un pobre pronóstico en términos de sobrevida libre de recidiva bioquímica con una P de 0.001, lo que contrasta con nuestro estudio en donde encontramos que los bordes quirúrgicos positivos no tenían significancia estadística para la recurrencia bioquímica.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que la variable con significancia estadística para la recurrencia bioquímica fue la invasión a las vesículas seminales con una P significativa y que está acorde con la literatura internacional, el resto de las variables estudiadas no parecen tener relación con la recurrencia bioquímica lo cual contradice lo encontrado en la literatura internacional sin embargo debemos tomar en cuenta que la gran limitante de nuestro estudio es el tamaño de la población que es muy pequeño y que podría estar sesgando de una forma importante nuestros resultados, es necesario realizar más estudios con una población más grande y entonces compararlo con las grandes series internacionales. También se puede concluir que es necesario contar en nuestro medio con una base de datos fiable que nos permita tener un acceso rápido y sencillo a la información de nuestros pacientes ya que muchos se pierden durante el seguimiento lo cual dificulta aun más el poder realizar este tipo de estudios.

BIBLIOGRAFIA.

1. Alan J. Wein, et al Campbell- Walsh Urología , 9na edición, Buenos Aires : Medica Panamericana, 2008.
2. Shahrokh F. Shariat, Claus G. Roehrborn FACS Using Biopsy to Detect Prostate Cancer. *Reviews in urology* vol. 10 NO. 4 2008 p 262-280.
- 3 Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Prostate cancer imaging. *Acta Radiol.* 2008. Feb;49(1):107-20.
4. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Prostate cancer imaging. *Acta Radiol.* 2008. Feb;49(1):107-20.
5. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC. et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007;243:28–53.
6. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB. et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol.* 2000;164:400–4.
7. Papadopoulos I, Rudolph P, Wirth B, Weichert Jacobsen K: p53 expression, proliferation marker Ki-S5, DNA content and serum PSA: possible biopotential markers in human prostatic cancer. *Urology* 1996, 48:261-268.
8. Daher R, Beaini M: Prostate-specific antigen and new related markers for prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 1998, 36:671-681.
9. Björk T, Lilja H, Christensson A: The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *BJU Int* 1999, 84:1021-1027.
10. Zagars GK: Prostate-specific antigen as a prognostic factor for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23:47-53.
11. Kuriyama M, Obata K, Miyagawa Y, Nishikawa E, Koide T, Takeda A, *et al.*: Serum prostate-specific antigen values for the prediction of clinical stage and prognosis in patients with prostate cancer: an analysis of 749 cases. *Int J Urol* 1996, 3:462-467.
12. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004, 351:125-35.
13. Austin JP, Convery K: Age race interaction in prostatic denocarcinoma treated with external beam irradiation. *Am J Clin Oncol* 1993, 16:140-145.
14. Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE: Age-related prostate cancer metastases. *Urology* 1998, 51:985-990.
15. Obek C, Lai S, Sadek S, Civantos F, Soloway MS: Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999, 54(3):533-538.
16. Bostwick DG, Graham SD, Napalkov P, Abrahamsson PA, di Sant'agnese PA, Algaba F, *et al.*: Staging of early prostate cancer: a proposed tumour volume-based prognostic index. *Urology* 1993, 41:403-411.
17. Bostwick DG: Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994, 102(4 Suppl 1):S3.

18. Koksai IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M: Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2000, 37:670-674.
19. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB *et al.* Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001;166(6):2185-8.
20. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169(2):517-23.
- 21 Theiss M, Wirth MP, Manseck A, Frohmuller HG: Prognostic significance of capsular invasion and capsular penetration in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Prostate* 1995, 27:13-17.
22. Bloom KD, Richie JP, Schultz D, Renshaw A, Saegaert T, D'amico AV: Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. *Urology* 2004, 63(2):333-6.
23. Debras B, Guillonneau B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G: Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicle biopsies. *Eur Urol* 1998, 33:271-277.
24. Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC, Amling CL, Terris MK, Trock B, *et al.*: Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. *Cancer* 2004, 15;100(8):1633-8.
25. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *Journal of Urology*. 2004;172(3):910–914.
26. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001;165:126-9.
27. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002;167:516- 20.
28. Jun Taik Lee¹, Seungsoo Lee², Chang Jin Yun², Byung Joo Jeon⁴, Jung Man Kim², Hong Koo Ha^{2,3}, Wan Lee², Moon Kee Chung² Prediction of Perineural Invasion and Its Prognostic Value in Patients with Prostate Cancer *Korean J Urol* 2010;51:745-751.
29. Remzi m., fong y.k.; dobrovits, M. y cols.: "The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume". *J. Urol.*, 174: 1256, 2005.
30. Partin SP, Mangold LA.; Iamm, DM y cols.: "Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium". *Urology*, 58: 843, 2001.
31. Ross, P.L.; Scardino, P.T.; Kattan, M.W.: "A catalog of prostate cancer nomograms". *J. Urol.*, 165: 1562, 2001.
32. Kattan, M.W.; Eastham, J.A.; Stapleton, A.M. y cols.: "A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer". *J. Natl. Cancer Inst.*, 90: 766, 1998.

33. Shahrokh F. Shariat¹, Michael W. Kattan⁴, Andrew J. Vickers², Pierre I. Karakiewicz³, and Peter T. Scardino. Critical review of prostate cancer predictive tools. *future oncol.* 2009 december ; 5(10): 1555–1584.
34. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–71.
35. Jun Taik Lee, Seungsoo Lee, Chang Jin Yun, Byung Joo Jeon et al. Prediction of Perineural Invasion and Its Prognostic Value in Patients with Prostate Cancer. *Korean J Urol* 2010;51:745-751.
36. Sergio serni, L. Marcierni, Andrea minervini et al. Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables. *Urology* .Volume 67, Issue 2 , Pages 373-378.
37. Steven R Potter, Jonathan I Epstein, Alan W Partin, MD Seminal Vesicle Invasion by Prostate Cancer: Prognostic Significance and Therapeutic Implications. *Rev Urol.* 2000 Summer; 2(3): 190–195.
38. A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasion (pT3b) after radical prostatectomy. Pierorazio PM, Ross AE, Schaeffer EM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, Partin AW. *J Urol.* 2011 May;185(5):1691-7. Epub 2011 Mar 21.
39. Cheng L, Jones , Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, Koch MO. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2181-5
40. Guillaume Ploussard, Mohammad Ali Agamy, Olivier Alenda, et al Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU*