



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

FACTORES DE RIESGO PARA RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON  
PROSTATECTOMÍA RADICAL

TESIS QUE PRESENTA  
**DR. CRISTOBAL CASTRO CHÁVEZ**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
**UROLOGÍA**

ASESOR: **DR. GUILLERMO MONTOYA MARTÍNEZ**



---

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**DR. EDUARDO ALONSO SERRANO BRAMBILA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**DR. GUILLERMO MONTOYA MARTÍNEZ**  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 31/01/2014

**DR. EDUARDO ALONSO SERRANO BRAMBILA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FACTORES DE RIESGO PARA RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON PROSTATECTOMÍA RADICAL**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2014-3601-17
----------------

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## AGRADECIMIENTOS

A Linda por todo el apoyo brindado desde inicios de la residencia, por su amor y paciencia para culminar este objetivo.

A Catherine y Joshua por ser el motivo para superarme.

A mis padres por darme la vida y el apoyo incondicional durante toda mi vida profesional.

A mis maestros por todas sus enseñanzas y consejos, en especial al Dr. Eduardo Serrano Brambila, Dr. Guillermo Montoya Martínez y el Dr. Jorge Moreno Palacios para la culminación de este trabajo.

Al IMSS por su noble tarea de formar urólogos de calidad en especial al Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI.

### 1. Datos del alumno (Autor)

---

Apellido paterno: Castro  
Apellido materno: Chávez  
Nombre: Cristobal  
Teléfono: 53583666  
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad: Facultad de Medicina  
Carrera: Urología  
No. de cuenta: 509217046

### 2. Datos del asesor

---

Apellido paterno: Montoya  
Apellido materno: Martínez  
Nombre: Guillermo

### 3. Datos de la tesis

---

Título: Factores de riesgo para recurrencia bioquímica en pacientes con prostatectomía radical  
No. de páginas: 26  
Año: 2014  
No. de registro: R-2014-3601-17

## ÍNDICE

---

Resumen	7
Abstract	9
Introducción	10
Material y métodos	15
Resultados	16
Discusión	19
Conclusiones	21
Bibliografía	22

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los factores de riesgo para recurrencia bioquímica en los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo y observacional en un grupo de pacientes con cáncer de próstata clínicamente organoconfinado sometidos a prostatectomía radical en el periodo de enero de 2004 a agosto de 2013.

**Resultados:** Se analizaron 59 expedientes de pacientes sometidos a prostatectomía radical realizadas en el periodo de Enero del 2004 a Agosto del 2013, la mediana de edad fue de 62.7 años ( $\pm$  5.9 años). Siete pacientes presentaron recurrencia bioquímica, a un tiempo de seguimiento promedio de 21 meses (1-75), de los cuales 1 paciente tuvo bajo riesgo, 5 tuvieron riesgo intermedio y 1 riesgo alto. Veintitrés pacientes tuvieron bordes quirúrgicos positivos y solo 1 de ellos presentó recurrencia bioquímica. Dieciocho pacientes presentaron Gleason menor de 6 de los cuales 4 presentaron recurrencia, 21 pacientes tuvieron suma de Gleason de 7, de los cuales 3 presentaron recurrencia y ninguno de los 17 pacientes con suma de Gleason de 8 o mayor presentaron recurrencia. Diez pacientes tuvieron estadio patológico pT2a de los cuales 3 presentaron recurrencia bioquímica, ninguno de los 4 pacientes con pT2b tuvieron recurrencia, de los 23 pacientes con pT2c 4 tuvieron recurrencia bioquímica, ninguno de los pacientes con pT3 presentaron recurrencia bioquímica. Tres pacientes tuvieron reporte histopatológico de hiperplasia prostática. La invasión perineural se encontró en 45 pacientes. Se realizó un análisis bivariado de grupos de riesgo, suma de Gleason postoperatorio, estadio patológico, invasión perineural y no se encontró relación con recurrencia bioquímica.



**Conclusiones:** Los factores analizados en este estudio no representaron riesgo para recurrencia bioquímica debido en gran parte a las limitaciones en el tamaño de muestra especialmente.

**Palabras clave:** cáncer de próstata, recurrencia bioquímica.

## ABSTRACT

**Objective:** Evaluate the risk factors for biochemical recurrence after radical prostatectomy.

**Methods:** A retrospective, observational and descriptive cohort study was realized among a group of patients with organ-confined prostate cancer, who underwent radical prostatectomy between January 2004 to August 2013.

**Results:** 59 charts of patients who underwent radical prostatectomy since January 2004 to August 2013 were analyzed, the median age was 62.7 ( $\pm$  5.9) years. Seven patients presented with biochemical recurrence in an average follow up of 21 (1-75), months, of which 1 patient was low risk, 5 intermediate risk and 1 high risk stratification. Positive margins were observed in 23 patients and just 1 relapsed biochemically. For the Gleason score 18 patients had less than 6 of whom 4 relapsed, 21 patients had Gleason score of 7 with 3 relapses and for Gleason score of 8 or more none of the 17 patients had relapse. For pathological state pT2a, 10 patients were observed of which 3 had biochemical recurrence, none of the 4 patients with pathological state pT2b presented relapse. For the pT2c stage, 4 out of 23 patients had relapse. None of the pT3 patients had relapse. Three patients were reported with prostatic hyperplasia on the histopathological report. Perineural invasion was found in 45 patients. A Bivariate analysis for risk groups was realized, postoperative Gleason score, pathological state and perineural invasion. No relation was found between biochemical recurrence and the analyzed factors.

**Conclusions:** The risk factors analyzed in this study did not represent risk for biochemical recurrence largely due to limitations in sample size specially.

**Key words:** prostate cancer, biochemical relapse.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor maligno de órganos sólido más frecuente en hombres mayores de 50 años. En México ocupa el primer lugar como causa de muerte por cáncer, su prevalencia entre los 50 y 60 años de edad es del 44%.<sup>1</sup> En Estados Unidos se estima que 1 de cada 6 hombres será diagnosticado durante su vida con esta enfermedad.<sup>2</sup>

En países desarrollados hasta 90% de los pacientes con cáncer de próstata son detectados en una etapa inicial: organoconfinado. Esto posibilita ofrecer tratamiento con intención curativa a la mayor parte de los pacientes en este grupo.<sup>3</sup>

La sobrevida global aproximada a 5, 10 y 15 años es de 85%, 75% y 65% respectivamente con la prostatectomía radical y la radioterapia.<sup>4</sup>

El diagnóstico de CaP se realiza generalmente mediante la toma de biopsia transrectal de próstata por niveles elevados de antígeno prostático específico o alteraciones en las características normales de la próstata al tacto rectal, o ambos.<sup>5</sup>

El Antígeno Prostático Específico (APE) es una glicoproteína de 237 aminoácidos, pertenece a la familia de las calicreínas, tiene un peso molecular de 30000 D, es producido por las células epiteliales de ductos y acinos prostáticos, la concentración más alta de APE en el organismo se encuentra en el lumen de las glándulas prostáticas. El APE total consta de dos fracciones: APE libre y APE unido a proteínas, por arriba de 4ng/dL en sangre, tiene una sensibilidad que oscila entre 67.5% – 80% y especificidad de 60 a 80% para el cáncer de próstata; sin embargo, la fracción libre se reduce selectivamente en patologías tumorales malignas cuando el APE total oscila entre 4 y 10 ng/mL en sangre, brindando la relación %PSA libre/PSA total < de 21% una sensibilidad de 69.7 y 92.7% de especificidad para

cáncer de próstata. En la práctica clínica el APE es un marcador sérico utilizado en todos los aspectos del manejo del CaP incluyendo diagnóstico, etapificación, seguimiento, monitorización post-tratamiento y como factor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata.<sup>6,7</sup>

Los hallazgos anormales al tacto rectal incluyen nódulos, cambios en la consistencia, movilidad y bordes, en el carcinoma existe aumento de la consistencia pudiendo ser hasta pétreo en estadios avanzados, una vez que avanza el carcinoma puede fijarse a las estructuras vecinas quitándole movilidad a la próstata, en estadio III de la enfermedad los bordes se pueden palpar indentados, cualquier anomalía en el tacto rectal es indicativa de biopsia prostática, el valor predictivo positivo del tacto rectal es del 40%, tiene una sensibilidad del 52% y una especificidad del 81%.<sup>8</sup>

En 1966, el Dr. Donald F. Gleason publicó el primer sistema de clasificación histológica para el adenocarcinoma prostático, se basa en el patrón glandular del tumor identificado con un aumento relativamente bajo (debe iniciarse con aumentos bajos y posteriormente aumentar en caso de duda). Se identifican patrones estructurales primario (predominante) y secundario (segundo más prevalente) y se le asigna un grado de 1 a 5, una suma 2 a 6 se considera como bien diferenciado, suma de 7 moderadamente diferenciado y suma de 8 o más como poco diferenciado, a mayor suma mayor agresividad del tumor. Se deberá especificar de haber un patrón terciario en una nota adjunta debido a que esto cambia el comportamiento histológico del tumor y el pronóstico, esta escala fue modificada en 2005 para mejorar la reproducibilidad entre patólogos.<sup>9,10,11</sup>

La prostatectomía radical consiste en la extirpación completa de la próstata junto con las vesículas seminales, separándola de los haces neurovasculares encargados de la erección

para posteriormente realizar la anastomosis vesico-uretral, en los pacientes con riesgo de más del 4% de invasión a ganglios linfáticos está recomendada la linfadenectomía pélvica bilateral. La PR reduce la mortalidad por cáncer de próstata y riesgo de metástasis en pacientes con enfermedad organoconfinada, es un procedimiento que por su eficacia se considera el tratamiento de elección contra la cual se compara el resto de las terapias actualmente disponibles.<sup>12, 13, 14, 15</sup>

Los márgenes quirúrgicos positivos en su mayoría se dan a nivel posterolateral y en el ápex, se observa una tasa de 34%, entre un 1.3% y un 71% de los casos con margen quirúrgico positivo pueden ser debidos a incisión capsular, es decir, sección a través del tumor sin que exista realmente compromiso extraprostatico por el mismo y en las diferentes series en estos casos no hay afectación en la sobrevida global, 31% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos presentan recurrencia a 7 años, el número y la magnitud de los márgenes quirúrgicos positivos influyen significativamente en el riesgo de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical.<sup>16,17</sup>

Las posibilidades de que aparezcan márgenes quirúrgicos positivos son directamente proporcionales al estadio clínico, con el volumen tumoral, extensión extraprostática, con el porcentaje de cáncer en la biopsia, con la suma de Gleason, con la cifra del antígeno prostático específico preoperatorio e incluso con la experiencia del cirujano. La localización apical o basal del margen quirúrgico positivo parece aumentar el riesgo de recidiva tumoral y recurrencia bioquímica, observando una sobrevida a 10 años que varía entre el 54% y 80% en diferentes series.<sup>18, 19, 20</sup>

La invasión perineural se puede encontrar entre el 18% y 38% de las series de biopsia y se ha utilizado para predecir el estadio patológico y se reconoce con un factor de riesgo independiente para recurrencia bioquímica.<sup>21, 22, 23, 24</sup>

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>25</sup> 2012 estadifica los pacientes con CaP de acuerdo al riesgo de recurrencia en 4 grupos. Muy bajo riesgo de recurrencia: Incluye a pacientes con T1c, Gleason menor de 6, tumor en menos de tres núcleos de la biopsia, menos de 50% de tumor en algún núcleo de la biopsia y una densidad de PSA menor de 0.15 ng/mL/g. En pacientes con expectativa de vida menor a 20 años, está recomendada la vigilancia activa debido al riesgo beneficio secundario a los tratamientos, en pacientes con expectativa de vida mayor a 20 años es viable indicar tratamiento con fines curativos.

Grupo de bajo riesgo son aquellos con tumores estadio T1 o T2a, Gleason <6, y antígeno prostático por debajo de 10 ng/mL. La mortalidad en este grupo es muy baja, aquellos que tienen una expectativa menor a 10 años la vigilancia activa es recomendada, la crioterapia ofrece una tasa libre de recurrencia bioquímica a 5 años del 65% a 92%, sin embargo no se tienen resultados a largo plazo con esta técnica por lo que la radioterapia y la prostatectomía radical están recomendadas.

Grupo de riesgo intermedio de recurrencia: Incluye pacientes con algún T2b a T2c, Gleason de 7 o valor de PSA de 10 a 20 ng/mL. Para aquellos pacientes que tienen una expectativa de vida menor a 10 años la vigilancia activa es una opción viable.

Para los pacientes con expectativa mayor de 10 años está indicada la radioterapia y la prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral, esta última ofrece mejoría

significativa en la sobrevida global, riesgo de metástasis, en la progresión local y en la mortalidad cáncer específica.

Grupo de alto riesgo de recurrencia: Incluye pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado estadio T3a, Gleason 8 a 10, PSA mayor de 20 ng/mL.

Se define como recurrencia bioquímica a la elevación del antígeno prostático por arriba de 0.2 ng/mL, seguido de cualquier cantidad por arriba de esta.<sup>26</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo y observacional en expedientes de pacientes con cáncer de próstata clínicamente órganoconfinado sometidos a prostatectomía radical en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero de 2004 a agosto de 2013.

Pacientes sin ningún tratamiento previo para el cáncer de próstata.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de los factores preoperatorios: Antígeno prostático específico preoperatorio, tacto rectal, suma de Gleason de la biopsia prostática transrectal y grupo de riesgo.

De la misma manera se analizaron los resultados postoperatorios: estadio patológico, bordes quirúrgicos. Gleason del producto de la prostatectomía.

Se utilizaron medidas de tendencia central y se realizó un análisis bivariado para evaluar los factores de riesgo relacionados a la recurrencia bioquímica.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 21 (Chicago, Illinois) para el análisis de los resultados.



## RESULTADOS

Se analizaron 59 expedientes de pacientes sometidos a prostatectomía radical realizadas en el periodo de Enero del 2004 a Agosto del 2013, la mediana de edad fue de 62.7 años ( $\pm$  5.9 años), Tabla 1. Siete pacientes presentaron recurrencia bioquímica con seguimiento promedio de 21 meses (1-75), de los cuales uno tuvo bajo riesgo, cinco tuvieron riesgo intermedio y otro riesgo alto. Veintitrés pacientes tuvieron bordes quirúrgicos positivos y solo uno de ellos presentó recurrencia bioquímica. Dieciocho pacientes presentaron suma de Gleason 6 o menor, de los cuales cuatro presentaron recurrencia, de veintiún pacientes con suma de 7, tres presentaron recurrencia y ninguno de los diecisiete con suma de 8 o mayor. Tres de diez pacientes con estadio patológico pT2a presentaron recurrencia bioquímica, ninguno de cuatro pacientes con pT2b, cuatro de veintitrés pacientes con pT2c y ninguno de los pacientes con pT3. Tres pacientes tuvieron reporte histopatológico de hiperplasia prostática, Tabla 2. Se realizó un análisis bivariado de grupos de riesgo, suma de Gleason postoperatorio, estadio patológico, invasión perineural y no se encontró relación con recurrencia bioquímica.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas

N=59		N	(%)
Edad		62	
APE ng/mL		9	
Diagnóstico por			
BPTR		58	(98.3)
RTUP		1	(1.6)
Gleason BPTR			
<6		31	(52.5)
7		15	(25.4)
8 o >		13	(22)
Estadio clínico			
T1		7	(11.9)
T2a		21	(35.6)
T2b		18	(30.5)
T2c		12	(20.3)
T3		1	(1.7)
Grupo de riesgo			
Bajo		10	(16.9)
Intermedio		35	(59.3)
Alto		14	(23.7)

APE: Antígeno prostático específico  
 BPTR: Biopsia prostática Transrectal  
 RTUP: Resección transuretral de próstata

Tabla 2. Resultados oncológicos

N	Con recurrencia	(%)
	7	(11.9)
Grupos de riesgo		
Bajo	1	(14.2)
Intermedio	5	(71.4)
Alto	1	(14.2)
Bordes quirúrgicos		
Positivos	1	(14.2)
Negativos	6	(85.7)
Gleason definitivo		
Menor de 6	4	(57.1)
Gleason de 7	3	(42.8)
Gleason de 8 a 10	0	
Benigno		
Estadio patológico		
pT2a	3	(42.8)
pT2c	4	(57.1)
Invasión perineural	45	(76.3)

## DISCUSIÓN

Los factores de riesgo reconocidos para recurrencia bioquímica son la extensión extraprostática, la suma de Gleason preoperatorio, márgenes quirúrgicos positivos, el antígeno prostático específico, la extensión extracapsular, la invasión a vesículas seminales y el estadio patológico.<sup>27</sup>

La edad promedio de los pacientes sometidos a prostatectomía radical nuestra serie es similar a la mayoría de los reportes. Si bien se presentaron casos por encima de los 70 años, la tendencia histórica de la serie es a que los pacientes sean cada vez de menor edad.

En una serie de 2001 pacientes sometidos a prostatectomía radical en 2003 en el John Hopkins Institute encontraron 17% de recurrencia bioquímica,<sup>28</sup> similar a lo encontrado en nuestro estudio.

Walz y colaboradores han tratado de determinar el riesgo de recurrencia con modelos predictivos preoperatorios tomando en cuenta factores de riesgo individuales como el estadio clínico, Gleason de la biopsia prostática y niveles de APE preoperatorios (D'Amico) usados en las guías clínicas internacionales.<sup>29</sup>

Chan y cols del grupo del Hospital John Hopkins, encontraron que de una serie de 2.390 pacientes a quienes se les practicó una prostatectomía radical, 570 (23,8%) tuvieron un valor de Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical; de estos, 80% correspondieron al patrón 3+4, y 20% al patrón 4+3, observándose mayor riesgo de recurrencia o progresión que el patrón 3+4. Se obtuvieron resultados similares en nuestra serie.<sup>30</sup>

En series modernas, la frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos es de 11-38% para todos los estadios patológicos, aunque no necesariamente implica que existan células

malignas sobre el lecho quirúrgico, su presencia se asocia con un mayor riesgo de recurrencia bioquímica,<sup>31,32</sup> en nuestra serie la presencia de márgenes quirúrgicos positivos fue ligeramente más alta pero no tuvo influencia en la recurrencia bioquímica

Se ha reportado que la presencia de invasión perineural en las biopsias es predictiva de invasión extraprostática, extensión a vesículas seminales, de mayor estadio patológico, así como una de las variables más sensible para predecir recurrencia bioquímica.<sup>33</sup>

En nuestra serie no se encontró una implicación pronóstica de la invasión perineural en la recurrencia bioquímica, claramente nos falta seguimiento y tamaño de la muestra mayor.

## CONCLUSIONES

Los factores analizados en este estudio no representaron riesgo para recurrencia bioquímica debido en gran parte a las limitaciones en el tamaño de muestra y seguimiento pequeños.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística e Informática (2011). Nota descriptiva de tumores malignos:

<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?c=2781&ep=51>.

2. International Agency for Research on Cancer 2008. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Globocan: <http://globocan.iarc.fr/>

3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.

4. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013;16-19.

5. Ukimura O, Coleman AJ, de la Taille A, Emberton M, Epstein IJ, Freedland JS, et al. Contemporary Role of Systematic Prostate Biopsies: Indications, Techniques, and Implications for Patient Care. European Association of Urology. 2013;63;214-230.

6. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. J Urol. 2013;190:419–426.

7. Zivkovic S. Correlation between prostate-specific antigen and histopathological difference of prostate carcinoma. Arch Oncol. 2004;12(3):148-151.

8. Huland H, Hammerer P, Henke RP, Huland E. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. *J Urol*. 1996 Apr;155(4):1344-7.
9. Epstein IJ, Allsbrook CW, Amin BM, Egevad LL, and the ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-1242.
10. Kvale R, Moller B, Wahlqvist R, Fossa DS, Berner A, Busch C, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU International*. 2008; 103:1647-1654.
11. Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the International Society of Urological Pathology Modified Gleason Grading System. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:426-434.
12. Santana RZ, Fulda GS, Hernández CV, Camarena RH, Pérez BR, Urdiales OA, et al. Morbilidad de la prostatectomía radical, complicaciones quirúrgicas tempranas y sus factores de riesgo; experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Rev Mex Urol*. 2010;70(5):278-282.
13. Cansino AJR, Álvarez MM, Cabrera CPM, Martínez-Piñeiro LL, Tabernero PA, De la Peña BJJ. Prostatectomía radical laparoscópica. Revisión de la literatura. Nuestra experiencia. *Actas Urol Esp*. 2006;30(5):517-530.



14. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010 dec;58(6):803-815.
15. Toohar R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Comparative Studies. *J Urol*. 2006;175(6):2011-2017.
16. Ramos CG, Roehl KA, Antenor JA, Humphrey PA, Catalona WJ. Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically organ confined prostate cancer. *J Urol*. 2004 Jul;172(1):137-40.
17. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, et al. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2009 Oct;182(4):1357-63.
18. Gao X, Mohideen N, Flanigan RC, Waters WB, Wojcik EM, Leman CR. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. *J Urol*. 2000 Dec;164(6):1982-6.
19. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:1–15.

20. Sofer M, Kara L, Hamilton N, Schlesselman JJ, Soloway SM. Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2002;1:20(7):1853-1858.
21. Kuroda K, Horiguchi A, Asano T, Tasaki S, Yoshii H, Sato A, Asakuma J, et al. Prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy using peritumoral lymphatic vessel density in biopsy specimens in patients with localized prostate cancer. *Urol Int.*2012;88(1):18-24.
22. Wheeler TM, Dilliogluligil Ö, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama M, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998; 29:856-861.
23. O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology* 2002; 59:85-90.
24. De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathological state. *Urology* 1999; 54:1039-1043.
25. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer Early Detection. 2013.
26. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3973-8.

27. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am.* 2001 Aug;28(3):555-65.
28. Han M1, 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 Feb;169(2):517-23.
29. Walz J, Chun FK, Klein EA, Reuther A, Saad F, Graefen M, et al. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2009 Feb;181(2):601-7.
30. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology.* 2000 Nov 1;56(5):823-827.
31. Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology.* 1999 Oct;54(4):682-8.
32. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology.* 1996 Feb;47(2):225-31.
33. Ozcan F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol.* 2001 Sep;40(3):308-12.