

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL
UNIVERSITARIO

“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



“CÁNCER DE PRÓSTATA, 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN
CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICA REGIONAL”

POR

DR. RIGOBERTO PALLARES MÉNDEZ

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

FEBRERO 2023

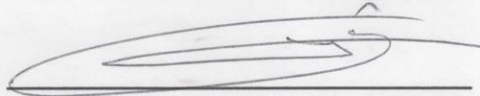
Lauro Salvador Gómez-Guerra; José Antonio Zapata-González; José Gustavo Arrambide-Gutiérrez; Daniel Eduardo Cervantes-Miranda; Victor Molgado-Garza; Katherine Lyn Hernández-Aranda; Carlos Eduardo Salazar-Mejía; Adrián Gutiérrez-González; David Hernández-Barajas; Oscar Vidal-Gutiérrez; Omar Zayas-Villanueva

“CÁNCER DE PRÓSTATA, 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN
CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICA REGIONAL”

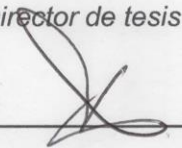
APROBACIÓN DE LA TESIS:



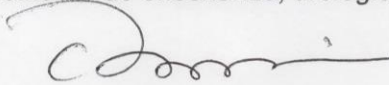
Dr. med. Adrián Gutiérrez González
Jefe del departamento de Urología



Dr. med. Lauro Salvador Gómez Guerra
Director de tesis



Dr. Rodolfo Jaime Dávila
Coordinador de enseñanza, urología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de estudios de posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Hace un poco más de 5 años busqué una sede con la especialidad de mi interés. Buscaba un hospital en donde se prestase atención a la enseñanza, las habilidades quirúrgicas pudieran ser exploradas y el ambiente laboral fuera adecuado. A través de referencias directas, información en internet y datos oficiales dados por el hospital, me interesé en esta casa de estudios y el nombre “Hospital Universitario” se convirtió en un objetivo. Solidifiqué mis estudios para el ENARM, me preparé para mi examen y entrevistas internas, y el objetivo se convirtió en una meta. Finalmente, una noche de octubre, recibí la esperada llamada. Estaba feliz de haber sido aceptado, un gran hospital-escuela, una gran ciudad y lo que me hacía sentir más cómodo, una cultura nortea. Para un Tijuaneño, llegar a una ciudad como Monterrey me parecía cómodo, la sensación era de cercanía, en el norte somos cálidos, francos y alegres.

A partir de marzo de 2018, comenzando el programa de especialidad, comencé a experimentar un gran sentido de pertenencia a la institución. Me llenaba de satisfacción estar en un programa que cumplía con mis expectativas. No tuvo que pasar mucho tiempo para que esta satisfacción se convirtiera en agradecimiento. El Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” ha sido una gran plataforma para mi desarrollo personal, profesional y académico. Una gran institución para quién busca trabajar y trascender. Un canal para hacer proyectos posibles. Un lugar para desarrollar la academia de la mejor manera posible.

En esta institución encontré compañeros con un alto nivel de competitividad, algunos que se convirtieron en hermanos a lo largo de los años. Durante este camino, fue importante disfrutar del proceso con paciencia, ya que parte importante de la meta, también es el camino; durante

este recorrido se acumuló gran aprendizaje y logros, pero igual de importante que los logros: también se acumularon fracasos, estos últimos son el mejor maestro, una gran oportunidad para aprender y mejorar, volverse a situar, planear una estrategia y salir adelante. No me queda más que agradecer a los maestros que forman parte de este programa y que hacen posible que funcione, maestros que se convirtieron en mentores dentro y fuera de la sala de quirófano, en particular al Dr. Gustavo Arrambide Gutiérrez y al Dr. med Adrián Gutiérrez González, con quienes estaré agradecido por sus enseñanzas y su confianza.

Por último, es importante reconocer el apoyo incondicional de mi familia. Mi esposa Paola Maccioni, por su paciencia, comprensión, espacio, apoyo e impulso durante más de 5 años. A mis padres y hermana, Gabriela Méndez de la Rocha, Rigoberto Pallares Aceves y Gabriela Pallares Méndez, gracias a ellos estoy aquí, las oportunidades que he tenido en la vida son gracias a ellos. Como narra Gladwell en su libro "Outliers", el trabajo duro y el talento no son suficientes, es necesario un trasfondo de apoyo, que permita la germinación de oportunidades. Este trasfondo de apoyo es la familia, la cultura, el círculo de apoyo y también un poco de suerte. Por esto y muchas otras razones, estoy profundamente agradecido.

Se termina una etapa importante en mi vida, pero comienzan otras más emocionantes. Mantener los pies en la tierra, recordar de dónde venimos, representar los valores aprendidos en casa y la institución: los hechos dicen más que mil palabras. Espero seguir creciendo junto con mis compañeros de residencia, espero que esta institución siga dejando huella y solidificando su nombre. *Alere Flammam Veritatis.*

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 –	RESUMEN	pág. 7
CAPÍTULO 2 –	MARCO TEÓRICO	pág. 8
CAPÍTULO 3 -	HIPÓTESIS	pág. 13
CAPÍTULO 4 -	OBJETIVOS	pág. 14
CAPÍTULO 5 -	JUSTIFICACIÓN	pág. 15
CAPÍTULO 6 -	MATERIALES Y MÉTODOS	pág. 16
CAPÍTULO 7 -	RESULTADOS	pág. 21
CAPÍTULO 8 -	DISCUSIÓN	pág. 33
CAPÍTULO 9 -	CONCLUSIONES	pág. 38
CAPÍTULO 10 -	BIBLIOGRAFÍA	pág. 40

Capítulo I

Resumen

Objetivo: Comparar factores perioperatorios entre prostatectomía radical abierta y prostatectomía radical laparoscópica

Materiales y métodos: Estudio ambispectivo, observacional y analítico, casos y controles. Se incluyeron pacientes con cáncer de próstata localizado intervenidos por prostatectomía radical como elección de tratamiento primario. Se incluyeron 72 pacientes, 30 intervenidos con cirugía abierta y 42 intervenidos con cirugía laparoscópica.

Resultados: Se observó una muestra homogénea, con grupos de edad de 65.42 ± 6.02 y 65.20 ± 5.7 años para el grupo de prostatectomía radical abierta (PRA) y prostatectomía radical laparoscópica (PRL) respectivamente. El tiempo quirúrgico fue mayor para la cirugía abierta 259.51 ± 51.99 minutos en comparación con 241.23 ± 25.97 minutos observado en el grupo de PRL ($p < 0.001$). De la misma forma el sangrado fue menor en el grupo de PRL en comparación con PRA, 367.85 ± 97.16 ml y 1630 ± 704.11 minutos, respectivamente ($p < 0.001$). La estancia hospitalaria fue menor en el grupo PRL 2.92 ± 1.42 días en comparación con 4.51 ± 1.85 días en el grupo de PRA ($p < 0.001$). Se observó una mayor tasa de márgenes quirúrgicos positivos en el grupo de PRA, 58.1% en comparación con 28.6% en el grupo laparoscópico ($p = 0.011$). Al comparar el estadio T clínico con el patológico, se observó un “upstaging” en 50.7% de los casos, 45.2% se mantuvieron igual y 4.1% tuvieron un “downstaging”. Aún con estas diferencias, el tiempo de recidiva bioquímica fue igual para ambos grupos.

Conclusiones: Se observa superioridad en desenlaces perioperatorios en la prostatectomía radical laparoscópica en comparación con la cirugía radical abierta.

Capítulo II

Marco teórico

Introducción

El cáncer de próstata es el cáncer más común en hombres en todo el mundo, se estiman 1,600,000 casos y 366,000 muertes al año (1,2). La edad es un factor importante para su desarrollo, es infrecuente que se presente antes de los 50 años, pero su incidencia aumenta con la edad siendo los 66 años la edad media de aparición, es más frecuentemente diagnosticado entre hombres de 65 a 74 años (3). Si bien la etiología que condiciona su desarrollo aún no está bien dilucidada, los factores de riesgo que se asocian con mayor frecuencia son la edad avanzada, la raza, los antecedentes familiares positivos y factores ambientales, principalmente, la alta ingesta de grasa (4).

La zona periférica es el sitio más comúnmente afectado por el cáncer de próstata, originándose hasta en un 75% (5). Existen 3 tipos celulares, luminal, basal y neuroendócrino; en el cáncer de próstata se han observado dos fenotipos: luminal y basal. El fenotipo luminal ha mostrado ser más agresivo que su contraparte basal (6). Sin embargo, este es un área de investigación activa, que requiere más estudios para determinar su utilidad en el campo clínico.

La edad como factor de riesgo se establece principalmente por la acumulación de mutaciones genéticas y epigenéticas a lo largo de los años o por el incremento en la susceptibilidad de los adultos a las mutaciones oncogénicas (7). La etnicidad juega un papel importante en el cáncer de próstata, su prevalencia varía dependiendo de esta, siendo más común en hombres afroamericanos, en los cuales se han encontrado alteraciones asociadas a

cáncer de próstata en el cromosoma 8q24 (8). La susceptibilidad de las diferentes etnicidades a enfermedades puede atribuirse a la gran diversidad genómica (9). Sin embargo, cabe recordar que el desarrollo de cáncer es multifactorial y deben considerarse otros aspectos.

Se ha observado una asociación entre obesidad e incidencia de cáncer de próstata. Una respuesta reducida del tejido adiposo a la insulina, la cual tiene propiedades de crecimiento de tejido y es un factor de riesgo posible para desarrollo y progresión de enfermedad. El índice de masa corporal es un factor de riesgo bien establecido para mayor progresión de cáncer de próstata (10).

El tabaquismo es un factor de riesgo conocido para desarrollo de cáncer en general. Se ha observado que fumadores poseen niveles elevados de androsterona y testosterona, lo cual incrementa el riesgo de cáncer de próstata, ya que se trata de un tumor hormono-dependiente. El índice tabáquico posee una relación importante con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (RR 1.09, 95%, CI=1.02-1.16), esto observado por un estudio de Huncharek y colaboradores, mostrando la existencia de hasta un 30% de mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata en comparación con pacientes no fumadores (11).

Las profesiones con exposiciones a sustancias como cadmio, herbicidas, pesticidas y los especialistas en tratamientos de belleza presentan mayor riesgo para cáncer de próstata (12). El estatus socioeconómico no influye directamente en el desarrollo de cáncer de próstata, pero la falta de recursos para servicios de salud hace menos factible el acceso a pruebas de tamizaje para la detección oportuna. También es un factor para la supervivencia, la población que cuenta con mayor atención de salud reporta menor tasa de mortalidad por cáncer.

Actualmente la mayoría de los casos de los cánceres de próstata se detecta en pacientes asintomáticos, esto debido al empleo de tamizajes para la detección precoz. La próstata presenta 3 zonas distintivas; periférica, central y de transición. Estas zonas anatómicas se ven afectadas por distintos procesos neoplásicos, siendo la zona periférica, el sitio donde se originan gran parte de los carcinomas prostáticos. La presencia de síntomas obstructivos (chorro urinario intermitente, chorro débil, interrupción del chorro) u irritativos, suelen reflejar una enfermedad localmente avanzada que afecta la luz uretral o el cuello de la vejiga. Con frecuencia estos síntomas son atribuibles a hiperplasia prostática benigna concomitante.

Existe mayor probabilidad de detección de cáncer de próstata cuando los niveles de PSA se incrementan. El Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) mostró que 15% de hombres con un PSA menor de 4 ng/ml y tacto rectal normal tienen cáncer de próstata diagnosticado en 20% con PSA entre 2-4 ng/ml (13), además cerca del 67% de hombres con PSA mayor de 10 ng/ml tendrán diagnóstico de cáncer de próstata (14,15). El PSA es ampliamente recomendado para hombres de entre 55-69 años de edad, hombres con antecedente familiar de cáncer de próstata o ascendencia africana (16,17). El PSA medido a los 40 años es el mejor parámetro para obtener un punto basal del valor medido para futuro análisis de riesgo y toma de decisiones, ya que aquellos con un valor arriba de 10% para su grupo de edad representan casi de la mitad de todas las muertes por cáncer de próstata 30 años después. Hombres mayores de 70 años son aptos a tamizaje, siempre y cuando su expectativa de vida sea mayor a 10 años. En general, los intervalos de medición ideal deben de ser 1 a 2 años máximo (18).

El cáncer en general tiene un componente familiar, puede desarrollarse por genes compartidos o por exposición compartida a agentes carcinógenicos. Tener un familiar de primer

grado con cáncer de próstata incrementa entre 2 y 2.5 veces el riesgo, este riesgo aumenta si hay más familiares afectados (19). Alrededor de 10% de los cánceres de próstata tienen un componente hereditario y este se presenta en edades más tempranas y en estadios avanzados.

Se han observado mutaciones de reparación de ADN (DNA repair mutations) en el desarrollo de cáncer de próstata, cerca del 12% de hombres muestran alteraciones de reparación de ADN. Además, se han observado más de 100 variantes genéticas (SNPs) que se asocian a cáncer de próstata identificados por estudios GWAS (Genome-Wide Association Study) (20). Genes de particular importancia en el desarrollo de cáncer de próstata incluyen BRCA2, CHEK2, ATM, BRCA1, PALB2, GEN1, RAD51D, todos tienen funciones de reparación de ADN (21,22). Las mutaciones en el BRCA1/2 forman aproximadamente el 2% de los casos de cáncer de próstata (23). Actualmente la NCCN recomienda análisis genético en pacientes con Gleason 8-10 y en pacientes con afectación linfática (24).

Se considera cómo la principal causa de muerte relacionada con cáncer de próstata. Los sitios de drenaje linfático directo son los principales sitios de metástasis (25). Las metástasis óseas se presentan cómo lesiones osteoblásticas o con patrón mixto osteolítico. Las metástasis suelen afectar el hueso, en la columna se relacionan con signos de compresión medular que incluyen debilidad en las extremidades y dolor intenso, además las metástasis óseas pueden ser causa de fracturas patológicas (26). Se ha observado que las células cancerígenas de la próstata experimentan un estado de transición endotelial-mesotelial (EMT – Endothelial mesothelial transition), que les permite circular en el torrente sanguíneo cómo células tumorales circulantes (CTC) y de esta manera “sembrarse” en tejidos a distancia, cómo hueso (27).

La información correspondiente a las características clínicas del cáncer de próstata en la población que acude a nuestro centro de referencia oncológica y en nuestro país es aún escasa, lo que podría limitar en algunos casos el acceso a las mejores opciones terapéuticas disponibles. El presente estudio tiene como objetivo describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer de próstata en nuestra población, así como evaluar el papel de variables como edad, nivel de capacidad funcional, grado histológico y comorbilidades asociadas en su desenlace terapéutico.

Capítulo III

Hipótesis

Hipótesis Alternativa

La prostatectomía radical laparoscópica muestra mejores desenlaces perioperatorios y supervivencia libre de recurrencia en comparación con la prostatectomía radical abierta.

Hipótesis Nula

La prostatectomía radical laparoscópica no muestra mejores desenlaces perioperatorios y supervivencia libre de recurrencia en comparación con la prostatectomía radical abierta.

Capítulo IV

Objetivos

Objetivo Primario

- 1- Comparar factores perioperatorios entre prostatectomía radical abierta y prostatectomía radical laparoscópica.

Objetivo Secundario

- 1- Comparar desenlaces oncológicos entre ambos procedimientos
- 2- Comparar factores de riesgo para bordes positivos
- 3- Comparar factores de riesgo para recidiva
- 4- Comparar correlación entre grado T y Gleason en biopsia y pieza quirúrgica

Capítulo V

Justificación

Aproximadamente 12% de los hombres serán diagnosticados con cáncer de próstata en su vida, la mortalidad por cáncer de próstata es de 3%. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública, ocurren 9.8 muertes debidas a cáncer de próstata por cada 100,000 hombres. Es la causa número 1 de muerte por tumores en la población masculina.

Existe evidencia contrastante respecto a la superioridad en diversos desenlaces perioperatorios y oncológicos de prostatectomía radical laparoscópica en comparación con prostatectomía radical abierta.

Capítulo VI

Material y Métodos

6.1 Población de Estudio

Estudio ambispectivo, observacional y analítico, casos y controles en el cual los sujetos de estudio serán obtenidos de la población de pacientes que asistieron a la consulta del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” Desde enero 2015 hasta diciembre 2021.

6.2 Criterios de Inclusión

- Pacientes con cáncer de próstata localizado
- Prostatectomía radical como elección de tratamiento curativo primario
- Hombres detectados con PSA y/o tacto rectal

6.3 Criterios de exclusión

- Segundo tumor primario
- Cáncer de próstata avanzado-metastásico
- Discrasias sanguíneas
- Radioterapia previa
- Terapia de privación androgénica previa a tratamiento

6.4 Tamaño de Muestra

Se incluyeron 72 pacientes:

- 30 intervenidos con cirugía abierta
- 42 intervenidos con cirugía laparoscópica

6.5 Variables de estudio

Se incluyeron características generales de la muestra: Edad, clasificación ASA, clasificación ECOG, índice de masa corporal, estado de anticoagulación, cirugía abdominal previa, RTUP previa, IPSS prequirúrgico, APE previo a cirugía, volumen prostático, densidad de APE, ISUP por biopsia, estadio T clínico, estado N clínico, AUA risk stratification.

Se incluyeron variables perioperatorias: Tiempo quirúrgico, presencia de lesiones quirúrgicas, sangrado, realización de linfadenectomía, templete de linfadenectomía, abordaje capsular prostático, estancia hospitalaria, hemoglobina preoperatoria, hemoglobina postoperatoria, requerimiento de transfusión, número de paquetes transfundidos.

Características postoperatorias de pieza quirúrgica: ISUP patológico, estadio T patológico, estadio N patológico, número de ganglios resecados, número de ganglios positivos, ganglio de mayor tamaño, peso de la próstata, márgenes quirúrgicos positivos, localización de márgenes quirúrgicos positivos, presencia de invasión linfovascular, presencia de invasión perineural, extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales, volumen de tumor, porcentaje de tumor, disminución de APE a niveles terapéuticos.

6.6 Descripción Procedural

Se revisó en la base de datos hospitalaria todos aquellos pacientes que se sometieron a prostatectomía radical abierta o laparoscópica en el período de tiempo establecido. Se revisaron los expedientes y se incorporó la información a la base de datos creada. El procedimiento realizado, prostatectomía radical abierta o laparoscópica se realizó al azar de acuerdo con la preferencia del paciente y sus posibilidades.

Se realizó prostatectomía radical laparoscópica y linfadenectomía pélvica por la técnica de preferencia del cirujano, de la misma forma, la linfadenectomía pélvica se realizó de acuerdo con el templete de preferencia de cirujano.

Se realizó seguimiento postoperatorio con medición de antígeno prostático específico al mes, y posteriormente cada 6 meses.

6.6.1 Procedimiento

Mediante el sistema electrónico de nuestro centro, se accederá a la base de datos de pacientes de primera vez y subsecuentes que contaron con diagnóstico de cáncer prostático en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2021.

6.6.2 Confidencialidad

Solamente el equipo de investigación tendrá acceso a la información obtenida del expediente clínico de los sujetos de estudio. Se identificará a los pacientes solo con su número de registro, no incluiremos sus nombres. En caso de publicar el presente estudio, no se incluirá el nombre de los pacientes.

6.7 Plan de Análisis Estadístico

Se determinó la normalidad de las variables a estudiar utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Variables con distribución normal serán descritas utilizando media \pm desviación estándar (DE); las variables con distribución no normal serán descritas con mediana y rango intercuartílico (RIC) de percentil 25 y 75. Las variables categóricas serán expresadas en números absolutos y porcentajes. Para el análisis se utilizará el paquete estadístico SPSS Statistics versión 20 de IBM.

Para el contraste de hipótesis de acuerdo con la naturaleza y distribución de las variables se procedió de la siguiente forma:

- Variables numéricas
 - T de Student
 - U de Mann-Whitney
- Variables categóricas
 - 2 grupos: Chi cuadrada
 - 3 o más grupos: ANOVA
- Correlación
 - P de Pearson
 - Índice de correlación intraclase
- Tiempo-efecto
 - Kaplan-Meier
 - Log-Rank
- Predicción con variables categóricas

- Modelo de regresión logística multivariado

6.8 Definiciones

Clasificación TNM de cáncer de próstata – De acuerdo con criterios NCCN 2021

Grupos de riesgo de cáncer de próstata – De acuerdo con criterios American Urology Association (AUA) 2021

Template quirúrgico de linfadenectomía pélvica – De acuerdo con criterios de la American Urology Association (AUA) 2021

Recidiva bioquímica posterior a cirugía – De acuerdo con criterios Phoenix.

6.9 Comité de ética

Se registró protocolo bajo el registro “UR21-00004”.

6.10 Pregunta de investigación

¿Es superior la cirugía radical laparoscópica en cuanto a desenlaces perioperatorios y recidiva bioquímica en comparación con la prostatectomía radical abierta?

Capítulo VII

Resultados

7.1 Perfil de la muestra

Se incluyeron 72 participantes, de los cuales 30 fueron intervenidos con prostatectomía radical abierta (PRA) y 42 con prostatectomía radical laparoscópica (PRL). Se observó

homogeneidad de los grupos en cuanto a edad, 65.42 ± 6.02 y 65.20 ± 5.7 años para el grupo de PRA y PRL, respectivamente ($p=0.873$). (Tabla 1)

Se observó homogeneidad para el grupo ASA determinado en la evaluación por anestesiología, se incluyeron pacientes con ASA 1-3, los cuales mostraron frecuencias similares en ambos grupos de tratamiento ($p=0.742$). (Tabla 1)

En cuanto al estado funcional del paciente, se observaron diferencias en la escala ECOG. Se observaron 28 sujetos (90.3%) con clasificación 0 en el grupo de PRA en comparación con 6 sujetos (6%) en el grupo de cirugía laparoscópica. Además, se observó que en el grupo de cirugía radical laparoscópica se incluyeron 30 sujetos (71.4%) en ECOG 1 en comparación con 9.7% en el grupo de PRA ($p<0.001$). (Tabla 1)

7.2 Estadíaje clínico y clasificación de riesgo preoperatorio

En relación con las características preoperatorias del tumor, la clasificación de diferenciación celular del tumor obtenido por biopsia mostró ISUP 1 en PRL de 28.6% ($n=12$) en comparación con 3.2% ($n=1$) del grupo de PRA; también la frecuencia de pacientes con ISUP 5 fue diferente entre ambos grupos, 19.4% ($n=6$) en el grupo PRA en comparación con 2.4 ($n=1$) en el grupo de PRL ($p=0.008$). (Tabla 2)

En cuanto a otras características preoperatorias y estadíaje preoperatorio del tumor no se observaron diferencias, mostrando una muestra homogénea. (Tabla 2).

7.3 Características perioperatorias

Al comparar las variables perioperatorias, la PRA mostró mayor tiempo quirúrgico 259.51 ± 51.99 minutos en comparación con 214.23 ± 25.97 en el grupo PRL ($p < 0.001$). Se observó menor cantidad de sangrado en PRL 367.85 ± 97.16 en PRL en comparación con 1630 ± 704.11 en PRA ($p < 0.001$). El abordaje capsular se realizó de forma intrafascial con mayor frecuencia en el grupo de PRL (81%, $p < 0.001$). La estancia hospitalaria fue de 4.51 ± 1.85 días y 2.92 ± 0.86 días para el grupo de PRA y PRL, respectivamente ($p < 0.001$). (Tabla 3)

En relación con el sangrado, la medición de hemoglobina posterior a la cirugía fue mayor en el grupo de PRL en comparación con PRA ($p = 0.005$), 14.22 ± 1.42 y 14.30 ± 1.21 , respectivamente. De la misma forma, los requerimientos de paquetes globulares fueron menores para el grupo PRL (2.4%) en comparación con 87.1% en el grupo de PRA ($p < 0.001$). (Tabla 3)

7.4 Estadaje clínico y clasificación de riesgo postoperatorio por histopatología

Al evaluar las características de las piezas quirúrgicas, se observó nuevamente que en relación con ISUP por análisis histopatológico hubo mayor frecuencia de grupo 1 en el grupo PRL con 26.2% ($n = 11$) en comparación con 3.2% ($n = 1$), por lo contrario, fue más frecuente ISUP 5 por análisis histopatológico en el grupo PRA (32.3%) en comparación con 2.4% ($n = 1$) en el grupo PRL ($p = 0.002$). (Tabla 4)

A diferencia del estadio T clínico, en el estadio T patológico se observaron diferencias entre ambos grupos, fue más frecuente un estadio $\geq T2c$ en el grupo PRL 16.7% ($n = 7$) en comparación con 9.7% en el grupo PRA ($p = 0.016$). No se observaron diferencias en el grupo N patológico. (Tabla 4)

7.5 Descripción histopatológica de piezas quirúrgicas

Entre otras variables histopatológicas, no se observaron diferencias entre ganglios resecaados al comparar ambos procedimientos, tampoco ganglios positivos. Es importante destacar que se observó menor frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos en el grupo PRL con 28.6% (n=12) en comparación con 58.1% (n=18) en el grupo PRA (p=0.011). Otras variables histopatológicas de interés no mostraron diferencias. (Tabla 5)

7.6 “Upgrading” y “downgrading” entre biopsia preoperatoria y análisis histopatológico postoperatorio

Se analizó la concordancia entre el grupo ISUP preoperatorio por biopsia y postoperatorio por resultado histopatológico, además del estadio T clínico y el estadio N. Se observó un coeficiente de correlación intraclase con una concordancia de 77.8% (p<0.001) en relación con ISUP; también se observó una concordancia de 61.5% en relación con estadio T (p<0.001). También se realizó una prueba de Spearman mostrando 77% de correlación entre el lóbulo positivo en biopsia y lóbulo positivo en patológico definitivo (p<0.001). (Tabla 6)

En relación con la concordancia en estadio T, 50.7% de los pacientes mantuvieron el mismo estadio T clínico después de la cirugía. 45.2% de los pacientes tuvieron un “upgrading” del estadio T después de la cirugía y 4.1% de los pacientes tuvieron un “downgrading” del estadio T después de la cirugía.

En relación con el estadio N, 86.3% de los pacientes mantuvieron el mismo estadio N después de la cirugía, 11% de los pacientes tuvieron un “upgrading” en el estadio N después de la cirugía.

Se observó una buena correlación en la localización de tumor al comparar biopsia y estudio patológico definitivo (Spearman 77%, $p < 0.001$). Se observó asociación entre ISUP e invasión extracapsular ($p = 0.014$) e invasión vascular ($p < 0.001$). No se observó asociación entre grupo ISUP y recidiva bioquímica entre ambos procedimientos ($p = 0.99$), no asociación entre templete de linfadenectomía y número de ganglios positivos ($p = 0.269$). No se observó asociación entre el tamaño de tumor y márgenes positivos ($p = 0.083$)

7.7 Predicción de complicaciones

Para analizar variables predictoras de complicaciones perioperatorias como sangrado, se realizó un modelo de regresión logística incluyendo las siguientes variables: Abordaje de la cápsula (intrafascial/extrafascial), templete de linfadenectomía (estándar/extendida), abordaje quirúrgico (abierto/laparoscópica), estadio T prequirúrgico, ISUP prequirúrgico. En este modelo, únicamente el abordaje quirúrgico fue una variable independiente predictora de sangrado $p < 0.001$. El modelo tuvo una $p < 0.0001$ y predijo correctamente el 65% de los casos cuando se analizaron de forma conjunta estas variables. (Tabla 7)

7.8 Recidiva bioquímica

Se realizó un seguimiento con una media de 20 meses, el evento de interés durante este seguimiento fue la recidiva bioquímica. Se realizó una curva de Kaplan-Meier con prueba de Log-

rank ($p=0.783$), no se observaron diferencias en cuanto a tiempo de recidiva bioquímica entre el procedimiento abierto y laparoscópico. (Figura 1)

Tabla 1. Características generales de la muestra

	Cirugía abierta (n=30)	Cirugía laparoscópica (n=42)	p
Edad	65.42 ± 6.02	65.20 ± 5.7	0.873
ASA			0.742
1	16.1% (5)	14% (6)	
2	71% (22)	78.6% (33)	
3	12.9% (4)	7.1% (3)	
ECOG			<0.001
0	90.3% (28)	14.3 (6)	
1	9.7% (3)	71.4% (30)	
2	0% (0)	14.3% (6)	
IMC	26 (24-27)	27.01 (24-30)	0.402
Anticoagulación	0% (0)	4.8% (2)	0.218
Cirugía abdominal previa	29% (9)	33.3% (14)	0.696
RTUP previa	3.2% (1)	7.1% (3)	0.467
IPSS prequirúrgico	9.41 (5-12)	9 (7-12)	0.868
APE PREVIO	11.40 (7-15)	9 (6-13)	0.102
Vol. Prostático (USG)	56.90 ± 40.25	47.73 ± 14	0.175
Densidad APE	21.6 (15-39)	19 (14-28)	0.369

Tabla 2. Estadaje clínico y clasificación de riesgo preoperatorio			
	Cirugía abierta (n=30)	Cirugía laparoscópica (n=42)	p
ISUP - Biopsia			0.008
1	3.2 (1)	28.6% (12)	
2	32.3% (10)	35.7% (15)	
3	9.7% (3)	11.9% (5)	
4	35.5% (11)	21.4% (9)	
5	19.4% (6)	2.4% (1)	
Estadio T clínico			0.366
T1a-c	29% (9)	35.7% (15)	
T2a	38.7% (12)	40.5% (17)	
T2b	12.9% (4)	11.9% (5)	
≥T2c	9.7% (3)	11.9% (5)	
Estadio N clínico			0.371
N0	100 % (0)	95.2% (40)	
N1	0% (0)	4.8% (2)	
AUA risk stratification			0.224
Muy bajo	3.2% (1)	11.9% (5)	
Bajo	0% (0)	7.1% (3)	
Intermedio	45.2% (14)	59.5% (25)	
Alto	51.6% (16)	9 (21.4%)	

Tabla 3. Características perioperatorias			
	Cirugía abierta (n=30)	Cirugía laparoscópica (n=42)	p
Tiempo quirúrgico (min)	259.51 ± 51.99	214.23 ± 25.97	<0.001
Lesiones quirúrgicas	3.2% (1)	0 (0)	0.24
Sangrado (ml)	1630 ± 704.11	367.85 ± 97.16	<0.001
Linfadenectomía	90.3% (28)	78.6% (33)	0.181
Templete			0.104
Extendida	54.8% (17)	35.7% (15)	
Estándar	45.2% (14)	64.3% (27)	
Abordaje capsular			<0.001
Intrafascial	3.2% (1)	81% (34)	
Extrafascial	96.8% (30)	19% (8)	
Estancia hospitalaria (días)	4.51 ± 1.85	2.92 ± 0.86	<0.001
Hemoglobina preoperatoria (gr/dl)	14.30 ± 1.21	15.22 ± 1.42	0.005
Hemoglobina postoperatoria (gr/dl)	11.64 ± 1.59	12.40 ± 1.49	0.04
Transfusiones	87.1% (27)	1 (2.4%)	<0.001
No. De paquetes	2.06 ± 1.54	1	<0.001

Tabla 4. Estadaje clínico y clasificación de riesgo postoperatorio por histopatología			
	Cirugía abierta (n=30)	Cirugía laparoscópica (n=42)	p
ISUP - Patológico			0.002
	1 3.2% (1)	26.2% (11)	
	2 38.7% (12)	42.9% (18)	
	3 12.9% (4)	14.3% (6)	
	4 12.9% (4)	14.3% (6)	
	5 32.3% (10)	2.4% (1)	
Estadio T patológico			0.016
	T1a-c 12.9% (4)	9.5% (4)	
	T2a 25.8% (8)	57.11% (24)	
	T2b 19.4% (6)	7.1% (3)	
	≥T2c 9.7% (3)	16.7% (7)	
Estadio N patológico			0.653
	N0 87.1% (27)	90.5% (38)	
	N1 12.9% (4)	9.5% (4)	

Tabla 5. Descripción histopatológica de piezas quirúrgicas

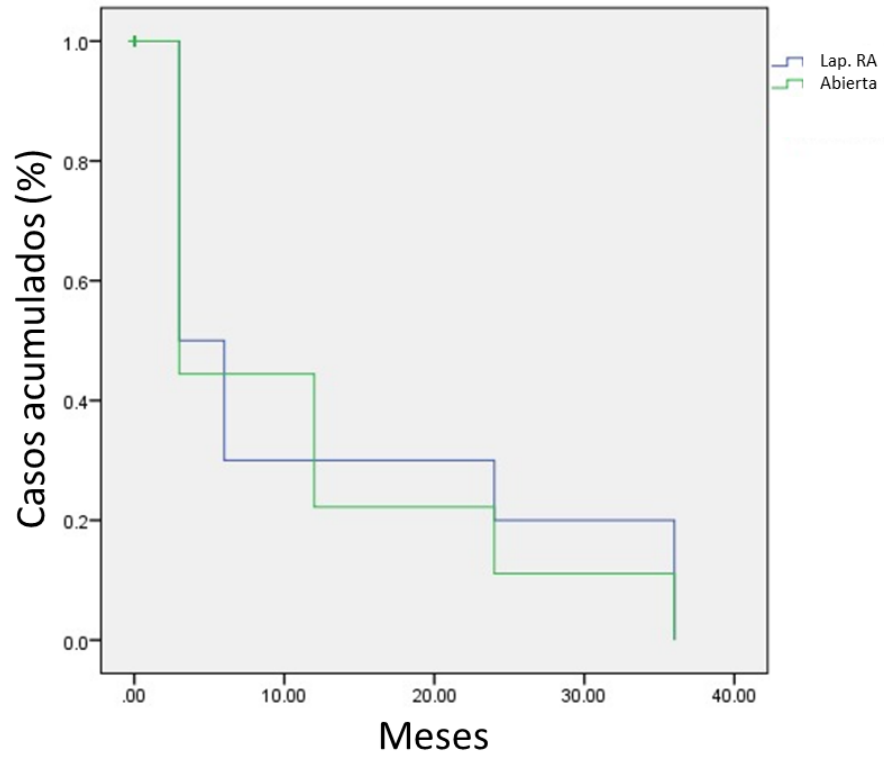
	Cirugía abierta (n=30)	Cirugía laparoscópica (n=42)	p
Ganglios reseca	12.93 ± 9.08	11.73 ± 3.51	0.404
Ganglios positivos	1.54 ± 4.26	0.23 ± 0.69	0.315
Ganglio de mayor tamaño	2.74 ± 6.69	2.33 ± 7.34	0.457
Peso de próstata	44 ± 19.87	53.47 ± 15.46	0.025
Márgenes quirúrgicos positivos	58.1% (18)	28.6% (12)	0.011
Localización de márgenes			0.055
Ninguno	41.9% (13)	69% (29)	
Apex	16.1% (5)	16.7% (7)	
Base	25.8%(8)	9.5% (4)	
Ambos	16.1% (5)	4.8% (2)	
Invasión linfovascular	51.6% (16)	33.3% (14)	0.117
Invasión perineural	64.5% (20)	64.3% (27)	0.984
Extensión extracapsular	48.4% (15)	52.4% (22)	0.736
Invasión de vesículas seminales	48.4% (15)	14.3% (6)	0.828
Volumen de tumor	13.09 ± 2.94	15.76 ± 7.49	0.355
Porcentaje de tumor	30.98 ± 24.35	30.35 ± 12.89	0.003
Redidiva bioquímica	29% (9)	23.8% (10)	0.615
Baja PSA niveles terapéuticos	80.6% (25)	90.5% (38)	0.227

Tabla 6. Upgrading y downgrading entre biopsia preoperatoria y análisis histopatológico postoperatorio

	Prequirúrgico	Posquirúrgico
ISUP		
1	17.8% (13)	16.4% (12)
2	34.2% (25)	41.1% (30)
3	11% (8)	13.7% (10)
4	27.4% (20)	13.7% (10)
5	9.6% (7)	15.1% (11)
Estadio T		
T1	32.9% (24)	11% (8)
T2a	39.7% (29)	43.8% (32)
T2b	12.3% (9)	12.3% (9)
T2c	11% (8)	13.7% (10)
>T3	4.1% (3)	19.2% (14)
Estadio N		
N0	97.3% (71)	89% (65)
N1	2.7% (2)	11% (8)

Tabla 7. Modelo de regresión predictor de complicaciones	
Variable	p
Abordaje de cápsula (intrafascial/extrafascial)	.940
Templete de linfadenectomía (estándar/extendida)	.292
Abordaje quirúrgico (abierta/laparoscópica robot-asistida)	.000
Estadio T prequirúrgico	.254
ISUP prequirúrgico	.660

Figura 1. Tiempo a recidiva. Prostatectomía radical abierta vs. Laparoscópica robot asistida



CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

Uno de los desenlaces oncológicos más importantes en el tratamiento quirúrgico de cáncer de próstata es la presencia de márgenes quirúrgicos negativos. Con el advenimiento de nuevas tecnologías y nuevas herramientas de abordaje terapéutico mínimamente invasivas, se ha cuestionado la superioridad de los métodos mínimamente invasivos en comparación con los métodos tradicionales de cirugía abierta en relación los márgenes quirúrgicos; sin embargo, este desenlace varía ampliamente y se cree que son dependientes de la enfermedad con mayores tasas en pacientes con enfermedad de estadio avanzado o alto grado, sin embargo, estas tasas también se creen que son dependientes del cirujano y por tanto modificables (28).

Es contrastante la evidencia en lo que concierne a la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y la presencia de recidiva bioquímica cuando se comparan los abordajes abiertos y mínimamente invasivos. En un estudio realizado por Chang y colaboradores se analizaron por medio de *propensity score matching* pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta y laparoscópica. El análisis se ajustó de acuerdo con estadio T clínico, estadio t patológico, grupo ISUP, puntaje Gleason, PSA preoperatorio, clasificación D'Amico, nivel hospitalario, estado de márgenes quirúrgicos. Se observó que el estadio T patológico (pT2-pT3b), Gleason >6, ISUP >2, concentración de PSA previa a cirugía > 5ng/ml y realización de cirugía en un centro no académico fueron factores relacionados con recidiva bioquímica. De la misma forma que en nuestro estudio, se observó que el grupo de cirugía laparoscópica mostró una asociación en cuanto a menor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos al comparar con prostatectomía radical abierta (OR: 1.25

[0.90-1.73] $p=0.18$), sin embargo, al analizar recurrencia bioquímica, no se encontraron diferencias significativas en este desenlace sin importar el método quirúrgico utilizado (29).

El estado de los márgenes quirúrgicos fue evaluado en un estudio multicéntrico multinacional de 14 instituciones que incluyó 9,778 pacientes intervenidos con prostatectomía radical abierta, 4,918 por prostatectomía radical laparoscópica y 7,697 por prostatectomía radical robot-asistida (28). Los datos no ajustados mostraron que las tasas de márgenes quirúrgicos positivos fueron mayores para prostatectomía radical abierta (22.8%) que para prostatectomía radical laparoscópica (16.3%) y robot-asistida (13.8%, $p<0.001$). Sin embargo, al ajustar los resultados, no hubo diferencias en estos resultados. Es importante tomar en cuenta que el grupo de cirugía abierta en este estudio subo cáncer de próstata de alto riesgo en mayor frecuencia.

Es importante destacar que en nuestro estudio se observó un mayor número de márgenes quirúrgicos en el grupo de cirugía abierta (58.1%) en comparación con cirugía laparoscópica (28.6%), sin embargo, el grupo de cirugía abierta mostró mayor frecuencia de grado ISUP de alto grado (ISUP 5: 32.3% vs. 2.4%, para PRA y PRL, respectivamente). El grupo de cirugía laparoscópica estaba conformado en su gran mayoría por ISUP de bajo grado (ISUP 1: 26.2%, ISUP 2: 42.9%) ($p=0.002$). Esto es contrastante con el estadio T patológico observado, ya que, aunque el grupo de cirugía abierta mostró mayor frecuencia de cánceres poco diferenciados, se observó una diferencia en la presencia de tumores que invadían la cápsula prostática ($\geq T2c$: 9.7% para PRA y 16.7% para PRL, $p=0.016$).

En relación con la disección de ganglios pélvicos, no se observaron diferencias en el número de ganglios resecados entre el abordaje abierto y laparoscópico, independientemente del templete utilizado ($p=0.404$), de igual forma, el número de ganglios positivos también fue similar en ambos abordajes. En relación con el sitio de localización de bordes quirúrgicos, en el grupo de prostatectomía radical abierta se observó una mayor frecuencia en la base (25.8%), en el grupo de cirugía laparoscópica, el sitio más común de recidiva fue el ápex prostático (16.7%).

La tasa de márgenes quirúrgicos positivos varía ampliamente, probablemente por el procesamiento por el departamento de histopatología, selección de pacientes y técnica quirúrgica, en general se han reportado tasas de 21% en registros de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) con variaciones hasta del doble (30). La localización posterolateral (25.8%) de márgenes positivos encontrada con mayor frecuencia en el grupo de prostatectomía radical abierta podría deberse a la dificultad en visualización y disección de la fascia de Denonvilliers en comparación con la visión y espacio en una cirugía laparoscópica.

En otro estudio realizado en China por Wugong (31) y colaboradores, con un total de 425 pacientes intervenidos con prostatectomía radical robot asistida, se encontró una tasa de márgenes quirúrgicos positivos de 34%, dentro de este porcentaje 71% pacientes fueron pT2 y 23% fueron pT3, sólo 7% fueron pT4. Las tasas de márgenes quirúrgicos positivos fueron 23%, 56% y 77% respectivamente. Respecto a la localización del tumor, la localización apical fue de 18%, 11% posterolateral, 17% basal y 37% en sitios múltiples. Al igual que en nuestra muestra, un factor de riesgo importante para márgenes quirúrgicos positivos fue el puntaje Gleason, medido por ISUP. En el estudio mencionado, se midió Gleason como 3+4 (ISUP 2), 4+3 (ISUP 3) y $\geq 4+4$ (\geq ISUP 4), el riesgo reportado fue 1.77 (IC95%: 0.80-3.88), 2.32 (IC95%:1.17-4.61) y 3.69

(IC95%:1.96-6.92), con un p valor de 0.163, 0.016 y <0.001, respectivamente. De forma similar en nuestro estudio, observamos que en el grupo de PRA, en el que fue mayor la frecuencia márgenes quirúrgicos positivos, se observó un porcentaje importante de ISUP 5 (32.3%), lo que pudiera explicar la alta tasa de márgenes quirúrgicos positivos encontrada en este grupo, en contraste el grupo intervenido con PRL, sólo contó con un caso (2.4%) ISUP 5.

Es importante considerar el contexto en el que se diagnostica el cáncer de próstata en México. En países desarrollados, 80% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican en etapas tempranas, con tumores localizados. En México, por lo contrario, 80% de los cánceres de próstata se diagnostican en etapas avanzadas (32). El grupo de cirugía abierta fue intervenido en su totalidad en un hospital público, donde la etapa de diagnóstico inicial es avanzada. Esta situación pudiera contribuir a la alta tasa de márgenes quirúrgicos positivos encontrada en el grupo de prostatectomía radical abierta.

Es importante discutir el “upgrading” observado en nuestra muestra, observado en 45.2% de los casos, independientemente del método quirúrgico utilizado. En un estudio realizado por Herlemann y colaboradores (33), similar a nuestros resultados, observaron un “upgrading” de 27.9%-46.6%, una mayor frecuencia de “upgrading” se relacionó con una edad ≥ 75 años en dicho estudio. También, similar a nuestro estudio, el “downgrading” fue de 15.1-19.5%; en nuestra muestra, el “downgrading” fue ligeramente menor, observándose en 4.1%. Estos hallazgos, llevan a cuestionar el subtratamiento, particularmente en paciente que inicialmente se diagnostican de forma clínica como bajo riesgo. Sin embargo, en nuestro estudio, el hecho de tener mayores estadios pT del diagnosticado de forma clínica (cT) no se relacionó con mayor recidiva bioquímica.

Los resultados observados en este estudio suman evidencia a los mejores resultados perioperatorios en prostatectomía radical laparoscópica en cuanto a sangrado, necesidad de paquetes globulares, disminución en hemoglobina postoperatoria, días de estancia hospitalaria y márgenes quirúrgicos libres de neoplasia. Sin embargo, a pesar de las ventajas previamente comentadas y de la mayor tasa de márgenes quirúrgicos positivos observada en la prostatectomía radical abierta, durante el seguimiento a largo plazo, no se observaron desenlaces en recidiva bioquímica, por lo cual este desenlace oncológico pudiera estar relacionado a otros factores como grado Gleason y estadio T patológico, invasión a vesículas seminales, y cáncer de próstata de alto riesgo (34). Este estudio cuenta con algunas limitaciones, no se realizó evaluación de otros desenlaces postoperatorios importantes, como la función de continencia a los 6 y 12 meses. El grupo intervenido de forma laparoscópica no contó con escalas objetivas de disfunción eréctil, por lo tanto, no se evaluó este desenlace. Entre las ventajas, se trata de un estudio ambispectivo, de grupos homogéneos, realizado en centros hospitalarios de referencia por cirujanos de alto volumen.

Es importante desarrollar programas de detección oportuna de cáncer de próstata en México, para diagnosticar esta entidad patológica en etapas tempranas, mejorar la supervivencia, resultados oncológicos, disminuir costos y morbilidad a los pacientes afectados.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIONES

El abordaje laparoscópico mostró superioridad en márgenes libres de tumor, no se observaron diferencias en cuanto a recidiva bioquímica entre el abordaje abierto y el laparoscópico, ambos grupos mostraron homogeneidad en la estratificación de grupos de riesgo de acuerdo con la “AUA risk stratification”. La cirugía laparoscópica muestra ser una herramienta útil para disminuir complicaciones perioperatorias y tiempo quirúrgico. La presencia de un “upgrading” de 45.2% de forma global, estos pacientes no se vieron afectados en cuanto a recidiva bioquímica.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;
2. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. &, Jemal A. Global cancer statistics,2012. *CA: A. Cancer Journal for Clinicians.* 2015;
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;
4. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Annals of Internal Medicine.* 1993.
5. Haffner J, Potiron E, Bouyé S, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, et al. Peripheral zone prostate cancers: Location and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *Prostate.* 2009;
6. Wang ZA, Mitrofanova A, Bergren SK, Abate-Shen C, Cardiff RD, Califano A, et al. Lineage analysis of basal epithelial cells reveals their unexpected plasticity and supports a cell-of-origin model for prostate cancer heterogeneity. *Nat Cell Biol.* 2013;
7. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Jane Henley S. Age and cancer risk: A potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med.* 2014;
8. Whitman EJ, Pomerantz M, Chen Y, Chamberlin MM, Furusato B, Gao C, et al. Prostate cancer risk allele specific for African descent associates with pathologic stage at prostatectomy. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2010;
9. Özdemir BC, Dotto GP. Racial Differences in Cancer Susceptibility and Survival: More Than the Color of the Skin? *Trends in Cancer.* 2017.
10. Parekh N, Lin Y, Dipaola RS, Marcella S, Lu-Yao G. Obesity and prostate cancer detection: Insights from three national surveys. *American Journal of Medicine.* 2010 Sep;123(9):829–35.
11. Huncharek M, Sue Haddock K, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 2010;
12. Ferrís-i-Tortajada J, Berbel-Tornero O, Garcia-i-Castell J, López-Andreu JA, Sobrino-Najul E, Ortega-García JA. Factores de riesgo ambientales no dietéticos en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2011;
13. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine.* 2004;

14. Catalona WJ, Richie JP, DeKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *Journal of Urology*. 1994;
15. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*. 2018.
16. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
17. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate cancer incidence and psa testing patterns in relation to uspstf screening recommendations. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;
18. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*. 2018.
19. Gallagher RP, Fleshner N. Prostate cancer: 3. Individual risk factors. *CMAJ*. 1998.
20. Lecarpentier J, Kuchenbaecker KB, Barrowdale D, Dennis J, McGuffog L, Leslie G, et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers using polygenic risk scores. In: *Journal of Clinical Oncology*. 2017.
21. Sartor O. Advanced prostate cancer update 2018. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14:9–12.
22. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;
23. Lecarpentier J, Kuchenbaecker KB, Barrowdale D, Dennis J, McGuffog L, Leslie G, et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers using polygenic risk scores. In: *Journal of Clinical Oncology*. 2017.
24. Mohler J, Armstrong A, Bahnson R, D'Amico A. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;
25. Wang G, Zhao D, Spring DJ, Depinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes and Development*. 2018.
26. Goldman L, Shafer I A. Cecil y Goldman Tratado de Medicina Interna. *Goldman's Cecil Medicine*. 2017.
27. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Clinical Investigation*. 2009.
28. Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, Stricker PD, Ahlering T, Eden CG, et al. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22 393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients. *Eur Urol*. 2014;66(3):450–6.
29. Chang SC, Chen HM, Wu SY. There Are No Differences in Positive Surgical Margin Rates or Biochemical Failure-Free Survival among Patients Receiving Open, Laparoscopic, or Robotic Radical Prostatectomy: A Nationwide Cohort Study from the National Cancer Database. 2020; Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13010106>

30. Meeks JJ, Eastham JA. Radical prostatectomy: Positive surgical margins matter. Vol. 31, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013. p. 974–9.
31. Qu W, Yu S, Tao J, Dong B, Fan Y, Du H, et al. Evaluating Incidence, Location, and Predictors of Positive Surgical Margin Among Chinese Men Undergoing Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Cancer Control*. 2021;28.
32. Gomez-Guerra LS, Martinez-Fierro ML, Alcantara-Aragon V, Ortiz-Lopez R, Martinez-Villarreal RT, Morales-Rodriguez IB, et al. Population based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer*. 2009 Mar 24;9.
33. Herlemann A, Buchner A, Kretschmer A, Apfelbeck M, Stief CG, Gratzke C, et al. Postoperative upgrading of prostate cancer in men ≥ 75 years: a propensity score-matched analysis. *World J Urol*. 2017 Oct 1;35(10):1517–24.
34. Murata Y, Tatsugami K, Yoshikawa M, Hamaguchi M, Yamada S, Hayakawa Y, et al. Predictive factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2018 Mar 1;25(3):284–9.