



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores influyentes en el tiempo hasta la progresión bioquímica después de prostatectomía radical

J. Barba*, X. Brugarolas, E. Tolosa, A. Rincón, L. Romero, D. Rosell, J.E. Robles, J.J. Zudaire, J.M. Berian y J.I. Pascual

Departamento de Urología, Clínica Universidad de Navarra, Navarra, España

Recibido el 27 de abril de 2010; aceptado el 3 de agosto de 2010

PALABRAS CLAVE

Prostatectomía radical;
Factores de pronóstico;
Progresión bioquímica

Resumen

Introducción: Se han evaluado los factores clínico-patológicos influyentes en el tiempo hasta la progresión bioquímica en una serie homogénea de una única institución.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 278 pacientes con progresión bioquímica tras prostatectomía. Se consideró progresión bioquímica PSA > 0,4 ng/ml. Se realizó estudio mediante modelo de Cox (univariado y multivariado) y «t» de Student para comparación de medias.

Resultados: Con una media de seguimiento de 4 años (\pm 3 DE) el estudio univariado reveló una media hasta la progresión para el score Gleason 2-6 en la biopsia de 824 días y 543 para Gleason 7-10 ($p=0,003$). Para los márgenes quirúrgicos negativos la media fue 920 días y 545 para los márgenes positivos ($p=0,0001$). En el caso del score Gleason del espécimen 2-7 la media fue 806 días y 501 para el Gleason 8-10 ($p=0,001$). Por último, la media para los casos con Ki-67 negativo en el espécimen (< 10%) fue de 649 días y 345 para Ki-67 positivo (> 10%) ($p=0,003$). En el estudio multivariado Ki-67 (OR 1,028; IC 95% 1-1,01; $p=0,0001$) y Gleason 8-10 (OR 1,62; IC 95% 1,05-2,45; $p=0,026$) en el espécimen, y PSA inicial > 10 ng/ml (OR 1,02; IC 95% 1,01-1,04; $p=0,0001$) fueron variables independientes. Utilizando estas variables se diseña un modelo predictivo con tres grupos. El tiempo hasta la progresión en cada grupo fue de 1.081, 551 y 218 días respectivamente.

Conclusión: El Gleason 7-10 en la biopsia prostática, la presencia de Ki-67, los márgenes positivos y el Gleason 8-10 en el espécimen y el PSA inicial >10 ng/ml son factores influyentes en el tiempo hasta la progresión bioquímica. Gleason patológico 8-10, PSA > 10 ng/ml y Ki-67 son factores independientes.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiferbar@hotmail.com (J. Barba).

KEYWORDS

Radical
prostatectomy;
Prognostic factors;
Biochemical
progression

Time-influencing factors for biochemical progression following radical prostatectomy**Abstract**

Introduction: We assessed the time-influencing clinical-pathological factors for biochemical progression of an equal series of patients from a single institution.

Materials and methods: Retrospective analysis of 278 patients with biochemical progression following prostatectomy. We considered biochemical progression to be PSA > 0.4 ng/ml. We performed the trial using the Cox model (univariate and multivariate) and using the Student's t-test to compare averages.

Results: With a mean follow-up of 4 (± 3 DE) years, the univariate study showed a mean until progression for the Gleason score 2-6 in the biopsy of 824 days and 543 for the Gleason score 7-10 ($p = 0.003$). For negative surgical margins, the mean was 920 days and 545 for positive margins ($p = 0.0001$). In the case of a Gleason score 2-7 in the specimen, the mean was 806 days and 501 for a Gleason score 8-10 ($p = 0.001$). Lastly, the mean for the cases with Ki-67 negative in the specimen (< 10%) was 649 days and 345 for Ki-67 positive (> 10%) ($p = 0.003$). In the multivariate study, Ki-67 (OR 1.028; IC 95% 1-1.01; $p = 0.0001$) and Gleason score 8-10 (OR 1.62; IC 95% 1.5-2.45; $p = 0.026$) in the specimen, and initial PSA > 10 ng/ml (OR 1.02; IC 95% 1.01-1.04; $p = 0.0001$) were independent variables. Using these variables, we designed a predictive model with three groups. The time until the progression of each group was 1,081, 551 and 218 days respectively. *Conclusion:* The Gleason score 7-10 in the prostate biopsy, the presence of Ki-67, the positive margins and the Gleason score 8-10 in the specimen, and the initial PSA > 10 ng/ml are time-influencing factors until biochemical progression. Pathological Gleason score 8-10, PSA > 10 ng/ml and Ki-67 are independent factors.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad las opciones terapéuticas del cáncer de próstata localizado incluyen la prostatectomía radical y la radioterapia. Aunque ambas presentan altas tasas de curación, en ocasiones la enfermedad avanza después del tratamiento. La recidiva bioquímica del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical se sitúa en torno al 25-30% de los pacientes. Esta progresión es un indicador de la persistencia o progresión de la enfermedad después de la cirugía, y puede derivar en una progresión clínica¹.

Habitualmente se han estudiado factores pronósticos basados en criterios clínicos, analíticos como el PSA y anatomopatológicos como la cantidad de tumor en la biopsia preoperatoria, el Gleason, el estadio según la clasificación TNM o la invasión perineural y vascular². Todos estos estudios valoran la influencia de estos factores sobre la progresión del PSA, pero hay pocos escritos que valoren su influencia en el tiempo hasta la recidiva bioquímica. Es importante poder predecir qué pacientes progresarán tras una prostatectomía radical, pero todavía es más preciso poder determinar cuánto tiempo tardará en producirse el citado evento.

Este estudio se centra sobre un grupo de pacientes con progresión bioquímica tras haber recibido tratamiento mediante prostatectomía radical. Nuestro objetivo es evaluar los factores clínico-patológicos influyentes en el tiempo hasta esta progresión bioquímica, tratando así de mejorar el modelo pronóstico.

Material y métodos

Analizamos retrospectivamente una serie de 1.026 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y localmente

avanzado (T1-T3) que han recibido tratamiento mediante prostatectomía radical en nuestro centro entre 1988 y 2009. Todos ellos fueron tratados exclusivamente con cirugía, excluyendo del estudio a los pacientes que recibieron tratamiento complementario con bloqueo hormonal o radioterapia.

Previamente a la cirugía a todo paciente se le realizó una historia clínica detallada con exploración física (incluyendo tacto rectal), PSA y biopsia prostática. La estadificación clínica se completó con resonancia magnética o tomografía computarizada para evaluar la afectación extracapsular y ganglionar. En los casos con PSA superior a 20 ng/ml se realizó gammagrafía ósea para evaluación de metástasis óseas. En todos los casos se realizó prostatectomía radical retropúbica anatómica con linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral en caso de presentar PSA mayor de 20 ng/ml o Gleason clínico superior a 6. Posteriormente a la cirugía el seguimiento analítico se realizó mediante determinaciones de PSA a los 3, 6 y 12 meses de finalizar el tratamiento; después, cada 6 meses hasta un total de tres años y, posteriormente, cada año. Siguiendo las directrices del *PSA Working Group* definimos la recidiva bioquímica de PSA como aquella determinación de PSA $\geq 0,4$ ng/ml (Hybritech®) obtenida al menos 30 días tras la cirugía, y confirmada posteriormente con un valor igual o superior³.

De los 1.026 pacientes con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical 278 (26,6%) presentaron progresión bioquímica mas allá de los 30 días del postoperatorio. Realizamos un análisis retrospectivo de estos pacientes y se evaluaron aquellos factores clínico-patológicos con posible valor pronóstico independiente en el tiempo hasta esta progresión bioquímica. Las variables estudiadas fueron el Gleason clínico previo a la

Tabla 1 Variables clínico-patológicas en pacientes con y sin progresión bioquímica

	Progresión bioquímica		p (*)
	No	Sí	
<i>Gleason biopsia</i>			
2-6	78,5%	21,5%	< 0,001
7-10	60,1%	39,9%	
<i>Estadio clínico (TNM)</i>			
T1c	81,3%	18,7%	< 0,001
Resto	60,7%	39,3%	
<i>Grupos de riesgo de D'Amico</i>			
Bajo	91,1%	8,9%	< 0,001
Intermedio	74,2%	25,8%	
Alto	45,7%	54,3%	
<i>Ki 67(% en pieza quirúrgica)</i>			
0-10%	69,0%	31,0%	<0,001
> 10%	58,2%	41,8%	
<i>Lóbulos afectados en biopsia punción</i>			
Un lado	82,8%	17,2%	< 0,001
Dos lados	70,6%	29,4%	
<i>Presencia de márgenes quirúrgicos</i>			
Negativos	83,6%	16,4%	< 0,001
Positivos	54,3%	45,7%	
<i>Gleason espécimen</i>			
2-7	78,2%	121,8%	< 0,001
8-10	54,4%	45,6%	
<i>PSA prequirúrgico</i>			
< 15 ng/ml	81,3%	18,7%	< 0,001
> 15 ng/ml	46,5%	53,5%	
<i>Resonancia magnética</i>			
Normal	86,9%	13,1%	< 0,001
Afectación extracapsular	71%	29%	
Afectación de vesícula seminal	51,1%	48,9%	
<i>Estadio patológico (TNM)</i>			
pT2	84,0%	16,0%	< 0,001
pT3a	57,4%	42,6%	
pT3b	36,7%	63,3%	
<i>% Expresión de ki67. Media (DE)</i>	7,47 (8,19)	10,25 (13,58)	0,014 (**)
<i>PSA (ng/ml) Media (DE)</i>	10,07 (7,52)	19,02 (15,6)	< 0,001(**)

(*): Comparación de proporciones (Chi cuadrado de Pearson); (**): comparación de medias («t» de Student).

intervención, el estadio clínico según la clasificación TNM, los grupos de riesgo pronóstico según la clasificación de D'Amico, el número de lóbulos afectados en la biopsia preoperatoria, la presencia de Ki 67 en la pieza, el porcentaje de expresión de Ki 67, la presencia de márgenes afectados en la pieza, el Gleason patológico, el estadio patológico según el sistema TNM (sexta edición, 2002 UICC), el PSA previo a la intervención, así como la afectación extracapsular y de vesículas seminales en la resonancia magnética.

Para hallar las variables cualitativas con valor pronóstico independiente sobre el tiempo hasta la progresión bioquímica se han realizado pruebas Chi cuadrado y tablas de contingencia. Para las variables cuantitativas se utilizó la

«t» de Student para la comparación de medias. Se realizó un estudio estadístico univariado y multivariado usando los modelos de Cox para hallar las variables con influencia sobre el tiempo hasta la progresión bioquímica. Con las variables de influencia independiente halladas en el modelo multivariado se crearon tres grupos de riesgo, en función del número de variables presentes en cada paciente (de 0 a 3).

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS (*Statistical Product and Services Solutions*, version 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.). Todos los datos se presentan como media \pm desviación estándar. Un valor de $p < 0,05$ fue exigido para determinar la significación estadística.

Tabla 2 Factores influyentes en el tiempo hasta la progresión bioquímica (estudio univariado)

	OR	IC 95%	p (*)
Gleason biopsia 7-10	1,6	1,2-2,08	0,01
Presencia Ki 67 en la pieza	1,03	1,01-1,04	0,001
Ki 67 > 10%	1,82	1,16-2,8	0,009
Márgenes afectados en la pieza	1,6	1,23-2,09	0,0001
Gleason espécimen 8-10	1,64	1,23-2,18	0,001
PSA inicial > 10 ng/ml	1,01	1 – 1,01	0,015

(*): Modelo de Cox.

Resultados

De los 1.026 pacientes con cáncer de próstata (T1-T3) que han recibido tratamiento mediante prostatectomía radical, 278 (26,6%) presentaron progresión bioquímica más allá de los 30 días del postoperatorio. La media de seguimiento de todo el grupo fue de 4 años (± 3) y la mediana de seguimiento 3,5 años (0,2-15). La edad media de la muestra fue 63 años ($\pm 6,4$). La media de seguimiento del grupo con progresión bioquímica fue 5,7 años ($\pm 2,7$) y la mediana 5,4 años (0,2-15). La edad media de los pacientes con progresión bioquímica fue 64 años ($\pm 6,1$).

Al analizar las variables cualitativas en tablas de contingencia mediante pruebas de Chi-cuadrado encontramos en el grupo de pacientes con progresión bioquímica peor Gleason clínico y patológico, y peor estadificación tumoral según las clasificaciones TNM y de D'Amico. Las variables expresión de Ki 67 > 10% en la pieza, afectación bilateral en la biopsia, presencia de márgenes quirúrgicos, afectación extracapsular en la resonancia y PSA previo a la intervención > 10 ng/ml también se encontraron con más frecuencia en este grupo de pacientes. En cuanto a las variables cuantitativas la expresión de ki 67 (porcentaje de expresión) y el PSA sérico preoperatorio también fueron mayores en los pacientes con progresión bioquímica. Estas variables clínico-patológicas estudiadas entre los grupos de pacientes con y sin progresión bioquímica quedan descritas en la tabla 1.

Análisis de los factores influyentes en el tiempo hasta la progresión bioquímica

Realizamos un estudio univariado (modelos de Cox) en el grupo de pacientes con progresión bioquímica (n=278) de los posibles factores influyentes en el tiempo hasta la progresión. El Gleason clínico entre 7 y 10, la presencia de Ki-67 en la pieza, la presencia de Ki-67 en un porcentaje mayor al 10%, los márgenes afectados en la pieza, el Gleason patológico entre 8 y 10, y el PSA previo a la intervención mayor de 10 ng/ml fueron los factores influyentes en el tiempo hasta la recidiva bioquímica (tabla 2).

Si comparamos las medias de los días transcurridos hasta la progresión bioquímica, según los grupos de los factores influyentes detectados en el estudio univariado, encontramos que existen diferencias significativas entre Gleason clínico (2-6 vs. 7-10), el porcentaje de Ki-67 (> 0 < 10%), la presencia de márgenes positivos posquirúrgicos y el Gleason patológico (2-7 vs. 8-10) (tabla 3).

Tabla 3 Comparación del tiempo hasta la progresión para variables influyentes en el estudio univariado

	Media hasta la progresión (X/DE) días	p (*)
Gleason biopsia 2-6	824 (720)	< 0,001
Gleason biopsia 7-10	543 (410)	
Ki 67 < 10%	649 (571)	0,01
Ki 67 > 10%	345 (335)	
Márgenes (–)	920 (827)	< 0,0001
Márgenes (+)	545 (604)	
Gleason espécimen 2-7	806 (801)	< 0,001
Gleason espécimen 8-10	501 (507)	

(*): comparación de medias («t» de Student).

Tabla 4 Factores con valor pronóstico independiente en el tiempo hasta la progresión bioquímica (estudio multivariado)

	OR	IC 95%	p (*)
Presencia de Ki 67 (> 10%)	1,028	1 – 1,01	0,001
Gleason espécimen 8-10	1,62	1,05-2,45	0,026
PSA inicial > 10 ng/ml	1,02	1,01-1,04	0,0001

(*): Modelo de Cox.

En el grupo de pacientes que progresaron el estudio multivariado de las variables influyentes en el tiempo hasta la progresión bioquímica pone de manifiesto que la presencia de Ki-67 en la pieza, el Gleason patológico 8-10 y el PSA previo a la intervención mayor de 10 ng/ml son las variables con valor pronóstico independiente (tabla 4).

Utilizando las variables independientes halladas en el estudio multivariado hemos diseñado un modelo predictivo que nos permitirá calcular el tiempo hasta la progresión bioquímica. Este modelo permite clasificar a los pacientes en tres grupos en función del número de variables con valor pronóstico independiente que presenten: grupo I (ninguna variable); grupo II (1-2 variables) y grupo III (3 variables). Tal y como se observa en la tabla 5 el tiempo hasta la progresión va disminuyendo a medida que se suman las diferentes variables.

Discusión

La era del PSA ha supuesto una disminución drástica del cáncer de próstata metastásico, pero a pesar de estos beneficios

Tabla 5 Modelo predictivo del tiempo hasta la progresión bioquímica

	N.º de variables presentes	Tiempo hasta progresión (días)	OR	IC 95%
Grupo I	0	1081	1	-
Grupo II	1-2	551	2,1	1,2-4
Grupo III	3	218	5,2	2,2-12,4

evidentes otorgados por el cribado de la enfermedad, tan sólo el 55% de los tumores están clínicamente localizados en el momento del diagnóstico⁴. Por esta razón, aunque la prostatectomía radical supone hoy uno de los principales tratamientos del cáncer de próstata localizado en la glándula, que proporciona excelentes resultados oncológicos, el 25-30% de los pacientes intervenidos presentarán elevaciones del PSA en los siguientes 15 años^{5,6}. No todos los pacientes con enfermedad residual tienen el mismo riesgo de muerte por cáncer de próstata, y sólo unos pocos desarrollarán enfermedad metastásica o síntomas a lo largo de sus vidas. La progresión del PSA puede preceder a otros signos clínicos de progresión en meses o años, pudiendo llegar incluso a fallecer por otras causas sin haberlos presentado⁷.

Aunque existe un debate en cuanto a su influencia sobre la supervivencia cáncer-específica, es fundamental conocer cuáles son los factores clínico-patológicos que la determinan, ya que estos nos permitirán seleccionar pacientes de alto riesgo susceptibles de recibir tratamiento adyuvante. Existen trabajos que muestran que los pacientes que progresan en los dos primeros años post-prostatectomía tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia⁵. Por ello, calcular y predecir el tiempo hasta la progresión bioquímica es más preciso que calcular únicamente la probabilidad de progresión. Hemos decidido utilizar el punto de corte de 0,4 ng/ml para determinar la progresión, porque un número no despreciable de pacientes con elevaciones de PSA inferiores al mismo no lo harán de forma continuada ni lo sobrepasarán. En cambio, el 100% de los pacientes con PSA mayor de 0,4 ng/ml tienen evidencia clínica de recurrencia de enfermedad entre los 6 y 49 meses post-prostatectomía^{8,9}.

Diversos factores clínico-patológicos se han relacionado con la progresión post-prostatectomía. El *score* de Gleason es un factor influyente, tanto en la biopsia prequirúrgica como en el espécimen de prostatectomía¹⁰⁻¹². El estadio clínico y el PSA previo a la intervención son también factores influyentes^{12,13}. Estas tres variables (PSA, Gleason de la biopsia y estadio clínico) se han utilizado en numerosos casos para construir nomogramas que permitan predecir el estadio patológico y la progresión bioquímica¹⁴⁻¹⁹. Desde luego que el estadio histopatológico es otro factor influyente clave. El estadio pT3 se ha considerado tradicionalmente un factor de mal pronóstico. La afectación extracapsular, la infiltración de vesículas seminales, la afectación de los ganglios linfáticos y los márgenes quirúrgicos afectados son factores que aumentan el riesgo de progresión bioquímica en numerosos estudios^{11,12,20-25}.

Por otro lado, la biología molecular se ha sumado a la búsqueda de nuevos factores influyentes de supuesto poder pronóstico, como factores de proliferación celular y de apoptosis, genes supresores y oncogenes. Las alteraciones en la expresión de p53 y ki-67 han sido las más estudiadas, aunque los resultados publicados al respecto son diversos y contradictorios. Parece existir una relación clara entre la sobreexpresión de Ki-67 y p53 con peor pronóstico^{26,27}. Zudaire et al, en 2005, analizaron la relación entre Ki-67 en 67 piezas de prostatectomía con los datos clínico-patológicos y la evolución de los pacientes. Encontraron una correlación entre la expresión de Ki-67, p53, estadio clínico y recidiva bioquímica. La expresión de Ki67 se relacionó con peor estadio, mayor probabilidad

de presentar recidiva bioquímica y menor supervivencia libre de recidiva en el análisis univariante²⁸. Otros estudios que han valorado la influencia del Ki-67 en la biopsia preoperatoria han llegado a la conclusión de que esta variable aporta poco a los factores pronósticos clásicos (PSA, Gleason o estadio anatomopatológico) en cuanto a la predicción de la progresión bioquímica tras prostatectomía radical¹.

En los últimos años se han desarrollado múltiples modelos predictivos con variables clínico-patológicas que se han plasmado en una gran variedad de nomogramas, llegando a su máxima expresión con el desarrollo de complejas redes neurales artificiales. Todos estos modelos están encaminados a facilitar la selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento quirúrgico o tratamientos adyuvantes después del mismo.

El primer modelo estadístico que predecía la probabilidad de progresión bioquímica de un paciente fue desarrollado por Partin et al, y clasificaba a los pacientes en tres grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo) de progresión. En este modelo las variables predictivas fueron el Gleason del espécimen, una transformación sigmoidea del PSA y la presencia de márgenes²⁹. Otro modelo estadístico es el de Moul et al, que incluye factores como la raza, el Gleason del espécimen, la evolución del PSA y el estadio patológico³⁰. Bauer et al consideraron también la información derivada de marcadores moleculares (p53, bcl-2)³¹. D'Amico empleó para predecir la probabilidad de supervivencia variables prequirúrgicas (PSA, Gleason de la biopsia y estadio clínico según *American Joint Committee on Cancer*)¹⁴. Roberts et al desarrollaron un modelo multivariante basado en variables clínicas y patológicas como afectación ganglionar, afectación de vesículas seminales, márgenes quirúrgicos y *score* Gleason³². Por último, las redes neurales artificiales suponen un escalón más avanzado y complejo a la hora de predecir la probabilidad de progresión bioquímica. Porter et al utilizaron variables clínicas y patológicas para construir una red neuronal artificial con un 74% de sensibilidad, 78% de especificidad, 71% VPP y 81% VPN³³.

En fin, existen numerosos estudios con multitud de variables clínico-patológicas que permiten predecir el comportamiento del PSA tras una prostatectomía radical. Sin embargo, también es importante conocer en aquellos pacientes que progresarán cuánto tiempo tardará en producirse esa recidiva bioquímica. Creemos que este es un concepto interesante y más preciso que la predicción de la «probabilidad de progresión», puesto que el «tiempo de progresión» elimina el carácter cualitativo y aleatorio de la anterior variable y permite determinar en el grupo de pacientes que progresan tras prostatectomía el tiempo exacto en el que se presentará la elevación del PSA por encima de 0,4 ng/ml.

Las variables detectadas en el estudio univariado y multivariado de nuestro trabajo (Gleason de biopsia 7-10, presencia de Ki-67 en espécimen, presencia de márgenes positivos en espécimen, Gleason del espécimen 8-10 y PSA previo a la intervención > 10 ng/ml) entran dentro del grupo de factores clínico-patológicos habituales y nos permiten predecir la probabilidad de progresión. No sólo son útiles para identificar a los pacientes que progresan, sino también para determinar el tiempo que tardará en producirse la recidiva bioquímica. Este hecho puede tener implicaciones

terapéuticas de cara a iniciar hormonoterapia u otros tratamientos adyuvantes.

En resumen, conocer los factores influyentes en el tiempo hasta la progresión bioquímica nos permitirá ser más precisos en la toma de decisiones. En los pacientes con progresión bioquímica los factores con valor pronóstico independiente sobre el tiempo hasta la progresión son el Gleason patológico 8-10, el PSA inicial > 10 ng/ml y la presencia de Ki 67 en la pieza. No obstante, es necesario seguir investigando y analizando el efecto de una progresión bioquímica precoz sobre la supervivencia cáncer específica, y para ello se necesitan mayor número de estudios multicéntricos aleatorizados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ojea Calvo A, Mosteiro Cerviño MJ, Domínguez Freire F, Alonso Rodrigo A, Rodríguez Iglesias B, Benavente Delgado J. The usefulness of Ki67 expression in the biopsy specimens, to predict the biochemical progression of the prostate cancer after radical prostatectomy. *Actas Urol Esp.* 2004;28:650–60.
- Wilkinson BA, Hamdy FC. State-of-the-art staging in prostate cancer. *BJU Int.* 2001;87:423–30.
- Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, et al. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol.* 2004;22:537–56.
- Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, Van Poppel H, et al. *Guidelines on Prostate Cancer. Guidelines, European Association of Urology.* Arnhem: EAU Guidelines Office; 2006.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281:1591–7.
- Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 2):1837–42.
- Djavan B, Moul JW, Zlotta A, Remzi M, Ravery V. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium. *Eur Urol.* 2003;43:12–27.
- Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determination before and after radical prostatectomy. *J Urol.* 1989;141:873.
- Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point? *J Urol.* 2001;165:1146.
- Rioja Zuazu J, Zudaire Berbera JJ, Rincón Mayans A, Rosell Costa D, Robles García JE, Berian Polo JM. Gleason score 8-10 prostatic adenocarcinoma: prognostic influence in the biochemical progression free survival. *Actas Urol Esp.* 2008;32:792–8.
- Khan MA, Partin AW. Management of patients with an increasing prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Curr Urol Rep.* 2004;5:179.
- Zudaire Bergera JJ, Martín-Marquina Aspiunza A, Sánchez Zalabardo D, Arocena García-Tapia J, Sanz Pérez G, Díez Caballero F, et al. Radical prostatectomy in clinically localized prostatic adenocarcinoma. Factors influencing biochemical progression free survival. *Actas Urol Esp.* 1999;23:333–41.
- Egawa S, Suyama K, Arai Y, Matsumoto K, Tsukayama C, Kuwano S, et al. A study of pretreatment nomograms to predict pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically resectable prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31:74–81.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen M-H, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:168–72.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969–74.
- Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:766–71.
- Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993;150:110–4.
- Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA.* 1997;277:1445–51.
- Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti Jr JC, Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology.* 1995;46:205–12.
- Gil Martínez P, Gil Sanz MJ, Allepuz Losa C, Borque Fernando A, Valdivia Navarro P, Rioja Sanz LA. Stage pT3 prostatic cancer after radical prostatectomy. Results in progression and survival. *Actas Urol Esp.* 2000;24:400–5.
- Zudaire Bergera JJ, Martín-Marquina Aspiunza A, Sánchez Zalabardo D, Arocena García-Tapia J, Sanz Pérez G, Díez Caballero F, et al. Radical prostatectomy in clinically localized prostatic adenocarcinoma. Study of patients with positive margins and their impact on survival free from biochemical progression. *Actas Urol Esp.* 1999;23:835–42.
- Zudaire Bergera JJ, López Ferrándiz J, Sánchez Zalabardo D, Arocena García-Tapia J, Sanz Pérez G, Díez Caballero F, et al. Radical prostatectomy in stage pT3C stage prostatic adenocarcinoma. *Actas Urol Esp.* 2000;24:468–74.
- Lowe BA, Liebermann SF. Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. *J Urol.* 1997;158:1452–6.
- Paulson DF. Impact for radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol.* 1994;152:1826–30.
- Stein JB, De Kernion, Dorey F. Prostate specific antigen related to clinical status 1 to 14 years after radical prostatectomy. *J Urol.* 1991;67:626–31.
- Bubendorf L, Tapia C, Gasser TC, Casella R, Grunder B, Moch H, et al. Ki67 labeling index in core needle biopsies independently predicts tumor-specific survival in prostate cancer. *Human Pathol.* 1998;29:949–54.
- Bokemeyer C, Kuczyk MA, Hartmann JT, Serth J, Bathke W, Graubner M, et al. Overexpression of p53 oncoprotein predicts local recurrence and long-term survival following radical prostatectomy. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol.* 1997;16:A1122.
- Zudaire Bergera JJ, Sánchez Zalabardo D, Arocena García-Tapia J, Sanz Pérez G, Díez Caballero F, López Ferrándiz J, et al. P53 and Ki67 expression in specimens of radical prostatectomy. Relationship with clinico-pathologic data and survival. *Actas Urol Esp.* 2000;24:307–13.
- Partin AW, Piantadosi S, Marshall FF. Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant

- therapy following radical prostatectomy. *Urology*. 1995;45:831.
30. Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP, Bauer JJ, Sun L, Falders SC, et al. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the center for prostate disease research and cancer of the prostate strategic urologic research endeavor database. *J Urol*. 2001;166:1322–7.
31. Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA, Bettencourt MC, McLeod DG, Srivastava S, et al. Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 1997;79:952.
32. Roberts WW, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Carducci M, Han M, et al. Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2001;57:1033–7.
33. Porter CP, O'Donnell C, Crawford ED, Gamito EJ, Errejon A, Genega E, et al. Artificial neural network model to predict biochemical failure following radical prostatectomy. *Mol Urol*. 2001;5:159.