

# Diseño y explotación de un circuito de investigación traslacional en cáncer de próstata

**Ana Loizaga Iriarte**

Tesis doctoral

Programa doctorado: Medicina y Cirugía

Director: Arkaitz Carracedo Pérez

Mayo 2020

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea





# Diseño y explotación de un circuito de investigación traslacional en cáncer de próstata

Memoria del trabajo de organización e investigación para optar al grado de Doctora en Ciencias Médicas, correspondiente al Programa de Doctorado de Medicina y Cirugía de la Universidad del País Vasco. Este trabajo ha sido llevado a cabo por Ana Loizaga Iriarte en el Hospital Universitario Basurto en colaboración con el centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CICbioGUNE) bajo la dirección de Dr. Arkaitz Carracedo Pérez del departamento de Bioquímica y Biología molecular.

2020  
Ana Loizaga Iriarte



*“Dímelo en gerundio”*

Teresa Iriarte.

A mi gran apoyo, mi amatxu, tenaz, firme, sincera, sabia.

A mi aita, responsable, tranquilo, amigo de sus amigos, un aitite maravilloso.

A los que me han acompañado, apoyado y ayudado, Miguel y mis hijos.



# ÍNDICE

Resumen .....	29
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>33</b>
1.1 EI ROBOT DA VINCI Y CÁNCER DE PRÓSTATA .....	34
1.2 INVESTIGACIÓN CLÍNICA / BÁSICA / TRASLACIONAL .....	37
1.3 AGENTES RED VASCA I+D+i .....	41
1.3.1 BIOBANCO .....	41
1.4 CIC bioGUNE .....	42
1.5 AZTI .....	42
1.6 CÁNCER DE PRÓSTATA. FACTORES PRONÓSTICOS .....	43
1.6.1 FACTORES PRONÓSTICOS DEL PACIENTE .....	43
1.6.1.1 EDAD .....	43
1.6.1.2 HISTORIA FAMILIAR .....	44
1.6.1.3 RAZA .....	45
1.6.1.4 DIETA .....	45
1.6.1.5 HÁBITOS .....	46
1.6.1.6 ENFERMEDADES .....	47
1.6.1.7 TRATAMIENTOS .....	51
1.6.2 FACTORES PRONÓSTICOS: TÉCNICA QUIRÚRGICA .....	55
1.6.3 FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER .....	58
1.6.3.1 FACTORES PRONÓSTICOS PREVIOS AL TRATAMIENTO .....	58
1.6.3.2 RECIDIVA BIOQUÍMICA .....	59
1.6.4 OTROS FACTORES .....	60
1.6.4.1 CALIDAD DE VIDA .....	60
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>65</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>69</b>
3.1 OBJETIVO 1 .....	69
3.2 OBJETIVO 2 .....	70
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>73</b>
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	74
4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	75
4.3 COHORTE A ESTUDIO DEL OBJETIVO 2 .....	75
4.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	76
4.4.1 CONSENTIMIENTO DE BIOBANCO .....	76
4.4.2 CONSENTIMIENTO ESPECÍFICO DE PROYECTO .....	76
4.4.3 CONSENTIMIENTO DE DATOS CLÍNICOS .....	77
4.5 ROBOT DA VINCI: PROSTATECTOMÍA RADICAL ROBÓTICA .....	77

4.5.1	CIRUJANOS .....	77
4.5.2	TÉCNICA .....	78
4.5.2.1	TÉCNICAS ANTI-INCONTINENCIA.....	79
4.5.2.2	TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE BANDELETAS NEUROVASCULARES ...	79
4.6	. PROTOCOLO CLÍNICO CÁNCER DE PRÓSTATA.....	80
4.6.1	VIA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES AL ALTA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ROBÓTICA.....	80
4.6.2	VISITAS PREOPERATORIA Y DE SEGUIMIENTO .....	81
4.6.2.1	CONTROL DE FACTORES FUNCIONALES EN EL SEGUIMIENTO .....	84
4.6.2.2	CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA.....	89
4.6.2.3	CONTROL DE RESULTADOS ONCOLÓGICOS .....	89
4.6.2.4	PROGRESIÓN .....	90
4.6.3	DIAGNÓSTICO ANATOMO - PATOLÓGICO .....	90
4.7	VARIABLES Y SUS CODIFICACIONES.....	91
4.7.1	DATOS GENERALES DEL PACIENTE, ANTECEDENTES Y CODIFICACIÓN ..	92
4.7.1.1	DATOS FÍSICOS, EDAD .....	92
4.7.1.2	ANTECEDENTES FAMILIARES .....	92
4.7.1.3	ANTECEDENTES PERSONALES QUIRÚRGICOS .....	92
4.7.1.4	ANTECEDENTES PERSONALES MÉDICOS. HÁBITOS TÓXICOS.....	93
4.7.2	CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA PREVIO A LA CIRUGÍA Y CODIFICACIÓN .....	95
4.7.2.1	PSA Y DATOS DE PRÓSTATA .....	95
4.7.2.2	BIOPSIA .....	95
4.7.2.3	ESTADIO CLÍNICO TNM Y GRUPOS DE RIESGO .....	96
4.7.2.4	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR .....	97
4.7.2.5	VIGILANCIA ACTIVA.....	97
4.7.2.6	DATOS DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA Y CODIFICACIÓN .....	97
4.7.3	DATOS CLÍNICOS POST-CIRUGÍA Y CODIFICACIÓN .....	99
4.7.4	DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA Y CODIFICACIÓN .....	101
4.7.4.1	PIEZA DE PRÓSTATA.....	101
4.7.4.2	LINFADENECTOMÍA:.....	102
4.7.5	SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO Y FUNCIONAL Y CODIFICACIÓN .....	103
4.7.5.1	SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO.....	103
4.7.5.2	SEGUIMIENTO FUNCIONAL.....	103
4.7.6	PROGRESIÓN Y CODIFICACIÓN.....	107
4.7.6.1	PSA.....	107
4.8	DIGITALIZACIÓN DE LAS HISTORIAS .....	110
4.9	EQUIPO INVESTIGADOR.....	110
4.9.1	BIOBANCO DE TEJIDOS .....	110



4.9.2	INVESTIGADORES BÁSICOS.....	110
4.9.3	EQUIPO CLINICO-PATOLÓGICO.....	111
4.10	PLATAFORMA INFORMÁTICA.....	112
4.11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DESCRIPTIVO DE LA COHORTE.....	112
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS OBJETIVO 1 .....</b>	<b>115</b>
5.1	DESARROLLO Y FASES DE IMPLEMENTACIÓN DEL CIRCUITO EN CÁNCER DE PRÓSTATA.....	116
5.1.1	ENTORNO.....	116
5.1.2	DIRECCION DEL PROYECTO.....	117
5.1.3	RECURSOS HUMANOS.....	118
5.1.4	CONSULTA DE CÁNCER DE PRÓSTATA .....	119
5.1.5	PACIENTES Y MUESTRAS.....	120
5.1.6	CONSENTIMIENTOS INFORMADOS .....	120
5.1.7	SECUENCIA DE CITAS PARA LA PATOLOGÍA PROSTÁTICA QUIRÚRGICA.....	121
5.1.8	DEFINICIÓN DE TAREAS DE INVESTIGACIÓN A REALIZAR.....	121
5.1.9	EVOLUCIÓN DEL “PROCESO DE RUTINA DE INVESTIGACIÓN EN EL SERVICIO DE UROLOGÍA”.....	123
5.1.9.1	AÑO 2009-2011.....	124
5.1.9.2	AÑO 2012 .....	134
5.1.9.3	FASE INTERMEDIA. AÑO 2013 AÑO 2016 .....	149
5.1.9.4	AÑO 2017 – ACTUALIDAD. PROCESO RUTINA ACTUAL .....	162
5.1.9.5	RESUMEN DE CAMBIOS DESDE 2012 – ACTUALIDAD.....	182
5.2	EXTENSIÓN TRASLACIONAL DEL CIRCUITO A LA BÚSQUEDA EXPERIMENTAL DE MARCADORES NO INVASIVOS DE CÁNCER: .....	185
5.2.1	RELACIÓN UROLOGÍA - BIOBANCO - ANATOMÍA PATOLÓGICA - INVESTIGACIÓN BÁSICA.....	185
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS OBJETIVO 2 .....</b>	<b>193</b>
6.1	DESARROLLO DE BASE DE DATOS.....	193
6.1.1	AÑO 2009 - 2016.....	193
6.1.1.1	REGISTRO DE DATOS.....	194
6.1.2	AÑO 2017 - ACTUALIDAD .....	198
6.1.2.1	PROYECTO DE INVESTIGACION .....	199
6.1.2.2	CONSENTIMIENTOS INFORMADOS .....	200
6.1.2.3	DISEÑO DE BASE DE DATOS.....	202
6.2	MANUAL PARA COMPLETAR LA BASE DE PROSTATECTOMÍA RADICAL DE PROSTATA .....	205
6.3	EXPLOTACIÓN DE VARIABLES INCLUIDAS EN LA BASE DE DATOS.....	206
6.3.1	OBJETIVO .....	206
6.3.2	DISEÑO DE ESTUDIO COHORTE BASURTO .....	206

6.3.3	FACTORES RELATIVOS AL PACIENTE .....	208
6.3.3.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DATOS GENERALES DEL PACIENTE ANTECEDENTES.....	208
6.3.3.2	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES DEL PACIENTE EN RELACION A DFS Y MFS	211
6.3.4	FACTORES DEL CÁNCER PREVIO A LA CIRUGÍA .....	213
6.3.4.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE DATOS DEL CÁNCER .....	213
6.3.4.2	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES DEL CANCER PRECIRUGÍA EN RELACIÓN A DFS Y MFS .....	216
6.3.5	DATOS DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	225
6.3.5.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	225
6.3.5.2	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE TÉCNICA QUIRÚRGICA EN RELACIÓN A DFS Y MFS	228
6.3.6	DATOS CLÍNICOS POSTCIRUGÍA .....	232
6.3.6.1	DATOS CLÍNICOS POSTCIRUGÍA ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	232
6.3.6.2	DATOS CLÍNICOS POSTCIRUGÍA ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	234
6.3.7	DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA .....	235
6.3.7.1	DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS DE PIEZA QUIRÚRGICA ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	235
6.3.7.2	PIEZA QUIRÚRGICA ANÁLISIS UNIVARIANTE EN RELACIÓN A DFS Y MFS.	237
6.3.8	SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO Y FUNCIONAL .....	247
6.3.8.1	ANÁLISIS DESDRIPTIVO DEL SEGUIMIENTO.....	247
6.3.8.2	SEGUIMEINTO ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	258
6.3.9	ANALISIS COMPARATIVO FUNCIONAL Y ONCOLOGICO.....	268
6.3.10	PROGRESION .....	273
6.3.10.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PROGRESIÓN .....	273
6.3.10.2	OTROS TRATAMIENTOS.....	276
6.3.10.3	METÁSTASIS MUERTE.....	276
6.3.11	RESUMEN DE VARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS RESPECTO A PROGRESIÓN DFS Y MFS. ....	276
<b>7.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>283</b>
7.1	EL ESTABLECIMIENTO DE UN CIRCUITO COMO PROCESO CLAVE EN LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL.....	283
7.2	BASE DE DATOS Y RECURSOS PARA LA MEJORA DE LA INVESTIGACIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE.....	288
7.2.1	BASE DE DATOS.....	288
7.2.2	RECUROS DE INVESTIGACIÓN .....	290
7.3	PROPUESTA DE REVISIÓN DE LA ACTITUD CLÍNICA NUEVO SCORE PRONÓSTICO .....	316
7.4	LIMITACIONES GENERALES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	318
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>321</b>

<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>324</b>
<b>10.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>355</b>



## **ABREVIATURAS**

**AEU:** Asociación Española de Urología

**AJCC** American Join Committee of cancer

**ARAI:** antagonistas de los receptores de la angiotensina II

**AUA:** Asociación americana de Urología.

**BNV:** bandeletas neurovasculares

**BRFS:** supervivencia libre de recidiva bioquímica o supervivencia libre de enfermedad

**C30:** Cuestionario sobre calidad de vida C30 (Quality of life questionnaire C30).

**CaP:** Prostate Cancer

**CaPSURE** Cancer of the prostate strategic urologic research endeavor

**CAV:** Comunidad autónoma vasca

**Cc:** centímetros cúbicos.

**CCI:** Charlson Comorbidity Index

**CEIC** Comité de Ética y Ensayos Clínicos

**CSS:** Supervivencia cancer específica

**DE:** Disfunción eréctil

**DFS:** supervivencia libre de recidiva bioquímica o supervivencia libre de enfermedad

**dl:** decilitro

**DM:** Diabetes mellitus

**EAU:** European Association of Urology

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**F/T PSA:** Free PSA / Total PSA

**GS:** Gleason Score

**HBP:** Hiperplasia benigna de próstata

**HTA:** Hipertensión arterial

**HUB:** Hospital Universitario Basurto

**IC:** Intervalo de confianza

**ICIQ-SF**

**ICIQ-UI:** Cuestionario internacional sobre la incontinencia urinaria (International Consultation of Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence).

**IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

**IIEF:** International Index of Erectile Function

**IMC:** Índice de masa corporal

**IPDE5:** Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

**IPSS:** International Prostate Symptom Score

**ISUP:** International Society of Urological Pathology

**MCE:** Muerte cáncer específica

**mm:** milímetros

**mpMRI:** Multiparametric Magnetic Resonance Imaging

**Muse:** nombre comercial de alprostadilo intrauretral

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**ng:** nanogramos

**OSI Bilbao-Basurto:** Organización sanitaria integrada Bilbao-Basurto

**P<sup>adj</sup>:** p ajustada

**PG:** prostaglandina E1

**PIN:** Prostatic Intraepithelial Neoplasia

**PIRADS:** Prostate Imaging Reporting and Data System

**PRR:** Prostatectomía Radical Robótica

**PSA:** Prostate Specific Antigen

**PSADT:** Prostate Specific Antigen doubling time

**QOL:** Quality of Life

**QT:** quimioterapia

**RB:** recidiva bioquímica.

**RT:** radioterapia

**SF-12:** Formulario de seguimiento agudo de salud física y mental.

**SG:** Supervivencia global

**TNM:** Tumor Node Metastasis

**UCLA PCQoL** (California Los Angeles Prostate Cancer Index)

**Virirec:** nombre comercial de alprostadilo crema

**WHO:** Cancer Observatory de la World Health Organization

**µgr:** microgramos





## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 (M1) Material y métodos - Vía clínica de prostatectomía radical robótica HUB.....	81
Figura 2 (M2) Material y métodos - Protocolo de rehabilitación peneana .....	85
Figura 3 (O1-1) Resultados Objetivo 1 - Vista aérea de la distribución del Hospital Universitario Basurto).....	117
Figura 4 (O1-2) Resultados Objetivo 1 - Organigrama de dirección del proyecto Servicio de Urología HUB*, Servicio de Anatomía patología HUB, Biobanco vasco Basurto CICBiogune. ....	118
Figura 5 (O1-3) Resultados Objetivo 1 - Citas patología prostática quirúrgica "Proceso de rutina de investigación" .....	121
Figura 6 (O1-4) Resultados Objetivo 1 - Organigrama de investigación 2010 - 2011 .....	126
Figura 7 (O1-5) Resultados Objetivo 1 - Datos de historia clínica en el momento del diagnóstico "Preoperatorio Da Vinci" .....	128
Figura 8 (O1-6) Resultados Objetivo 1 - Pre-redactado de datos clínicos de seguimiento.....	133
Figura 9 (O1-7) Resultados Objetivo 1 - Organigrama 2012.....	135
Figura 10 (O1-8) Resultados Objetivo 1 - Informe inicial de enfermería 2012	138
Figura 11 (O1-9) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas de investigación. Planteamiento inicial ampliado con organización del año 2012 de cáncer de próstata. Desde el diagnóstico a la cirugía. Servicio de Urología A.P = anatomía patológica.....	142

Figura 12 (O1-10) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas de investigación. Planteamiento inicial más año 2012 de cáncer de próstata después de la cirugía. ....	143
Figura 13 (O1-11) Resultados Objetivo 1 - Planteamiento inicial y año 2012, Servicio de Urología. Casos control desde el diagnóstico a la cirugía. ....	145
Figura 14 (O1-12) Resultados Objetivo 1 - Planteamiento inicial y año 2012. Casos control tras cirugía.....	146
Figura 15 (O1-13) Resultados Objetivo 1 - Organigrama 2013 - 2016.....	150
Figura 16 (O1-14) Resultados Objetivo 1 - Informe paciente versión 2014....	154
Figura 17 (O1-15) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas de investigación. Servicio de Urología, casos cáncer de próstata desde el diagnóstico a la cirugía. Fase intermedia año 2013-2016. *Nuevas implementaciones respecto a periodo 2012.....	158
Figura 18 (O1-16) Resultados Objetivo 1 - Organigrama 2017 - Actualidad ..	163
Figura 19 (O1-17) Resultados Objetivo 1 - Check list chequeo.....	169
Figura 20 (O1-18) Resultados Objetivo 1 - Check list 2, chequeo 2.....	170
Figura 21 (O1-19) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas de investigación. Actualidad. Cáncer de próstata desde el diagnóstico a la cirugía. ....	180
Figura 22 (O1-20) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas en seguimiento. Cáncer de próstata 2017 - Actualidad .....	181
Figura 23 (O1-21) Resultados Objetivo 1 - Evolución de la distribución del tiempo dentro del proceso de rutina de investigación para el Urólogo/a.....	183
Figura 24 (O1-22) Resultados Objetivo 1 - Colaboradores en el proceso de rutina de investigación, equipo de Urología. ....	183

Figura 25 (O1-23) Resultados Objetivo 1 - Tiempos totales en el "Proceso de rutina de investigación". Equipo de Urología y paciente.....	184
Figura 26(O1-24) Resultados Objetivo 1 - Otros cambios durante la rutina de investigación.....	184
Figura 27 (O2-1) Resultados Objetivo 2 - Edad al diagnóstico .....	210
Figura 28 (O2-2) Resultados Objetivo 2 - A y B Tratamientos antihipertensivos, relación con DFS y MFS, C y D Análisis pareado IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y ARAll (antagonista de los receptores de la angiotensina II) relacionado con no tomar antihipertensivo; E y F: Análisis pareado combinación IECA y ARAll con tomar otros antihipertensivos. ....	212
Figura 29 (O2-3) Resultados Objetivo 2 - Grupos de riesgo de EAU de recidiva bioquímica de cáncer de próstata localizado.....	215
Figura 30 (O2-4) Resultados Objetivo 2 – A: Gleason de la biopsia (ISUP2014) B: Gleason de la pieza (ISUP2014).....	216
Figura 31 (O2-5) Resultados Objetivo 2 - Datos pre-cirugía: análisis univariante en relación a progresión: PSA y PSA <sub>d</sub> . A y B: DFS y MFS para PSA en código 1; B y C rango 2; E: DFS y MFS referido a densidad de PSA. ....	217
Figura 32 (O2-6) Resultados Objetivo 2 - Datos pre-cirugía: análisis univariante en relación a progresión, DFS y MFS: A y B, tacto rectal C y D, estadio clínico. ....	218
Figura 33 (O2-7) Resultados Objetivo 2 - Biopsia 1: Datos precirugía: análisis univariante en relación a progresión, DFS y MFS: A y B porcentaje de tumor; C y D extensión máxima de un cilindro; E y F, porcentaje de tumor. ....	220
Figura 34 (O2-8) Resultados Objetivo 2 - Biopsia 2. Datos precirugía: análisis univariante en relación a progresión DFS y MFS: A y B porcentaje de cilindros afectados; C y D lateralidad en la biopsia; E y F invasión perineural .....	221

Figura 35 (O2-9) Resultados Objetivo 2 - Datos precirugía: análisis univariante en relación a progresión DFS y MFS: A y B Gleason biopsia con la clasificación ISUP 2014; C y D análisis pareado ISUP 3 y 4; E y F análisis pareado ISUP 2 y 4; G y H análisis pareado ISUP 3 y ; I y J análisis pareado 4 y 5.....	223
Figura 36 (O2-10) Resultados Objetivo 2 - Datos precirugía: análisis univariante en relación a progresión DFS y MFS: A y B grupos de riesgo de EAU; B y D análisis pareado grupo intermedio y alto riesgo .....	224
Figura 37 (O2-11) Resultados Objetivo 2 - Técnica quirúrgica 1: Análisis univariante de factores pronósticos a progresión DFS y MFS: A y B conservación ligamentos; C y D preservación de fascia; E y F suspensión parauretral.....	229
Figura 38 (O2-12) Resultados Objetivo 2 - Técnica quirúrgica 2: Análisis univariante de factores pronósticos a progresión DFS y MFS: A y B cirujano. ....	230
Figura 39 (O2-13) Resultados Objetivo 2 - Técnica quirúrgica 3: Análisis univariante de factores pronósticos a progresión DFS y MFS: técnica quirúrgica 3: A y B Año de cirugía; C y D análisis pareado 2009-2011 con 2014; E y F 2009-2011 con 2012 -2013 .....	231
Figura 40 (O2-14) Complicaciones precoces en menos de 3 meses posteriores a la cirugía.....	233
Figura 41 (O2-15) Resultados Objetivo 2 - Complicaciones tardías, superior a 3meses.....	234
Figura 42 (O2-16) Resultados Objetivo 2 - : Análisis univariante de factores pronósticos a progresión: A y B: Estadio T para DFS y MFS; C y D estadio N para DFS y MFS.....	238
Figura 43 (O2-17) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a progresión DFS y MFS: A y B: estadio T3b yT4; E y F estadioT3a y T4. ....	239

Figura 44 (O2-18.1) Resultados Objetivo 2 - 1: Anatomía patológica de pieza, Gleason e ISUP2014: Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B ISUP2014 - Gleason pieza; C y D: análisis pareado ISUP 1 y 2; E y F: ISUP 2 y 3. ....	241
Figura 45 (O2-18.2) Resultados Objetivos 2 - 1: Anatomía patológica de pieza, Gleason e ISUP2014: Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B ISUP2014 - Gleason pieza; C y D: análisis pareado ISUP 1 y 2; E y F: ISUP 2 y 3. ....	242
Figura 46 (O2-19) Resultados Objetivo 2 - Anatomía patológica pieza. Análisis univariante a progresión DFS y MFS: A y B invasión perineural y linfovascular; C y D perineural y linfovascular; E y F infiltración extraprostática.....	244
Figura 47 (O2-20) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B Invasión de apex; C y D: Invasión de cuello vesical. ....	245
Figura 48 (O2-21) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B Presencia de márgenes; C y D Tipo de márgenes $\leq 3$ mm o unifocal o focal vs $> 3$ mm o multifocal.....	246
Figura 49 (O2-22) Resultados Objetivo 2 - Grado de continencia según nº de compresas.....	248
Figura 50 (O2-23) Resultados Objetivo 2 - Puntuación del ICIQ-SF en las visitas de seguimiento.....	249
Figura 51 (O2-24) Resultados Objetivo 2 - Seguimiento de la función eréctil tras la cirugía en 313 pacientes con cuestionario IIEF6 precirugía mayor de 17 y conservación de bandeletas neurovasculares. A: Cuantificación mediante IIEF6 al mes 3, 6, 12 y 24 meses y B mediante entrevista clínica a los 6 y 12 meses .....	251
Figura 52 (O2-25) Resultados Objetivo 2 – Tratamientos de disfunción eréctil .....	252

Figura 53 (O2-26) Resultados Objetivo 2 - Respuesta a IPDE5 a los 6 y 12 meses posteriores a la PRR. ....	252
Figura 54 (O2-27) Resultados Objetivo 2 - Evolución en 24 meses de A, climacturia; B, acortamiento; C, Curvatura.....	254
Figura 55 (O2-28) Resultados Objetivo 2 – Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B climacturia en 3er mes; C y D climacturia en el 6º mes tras PRR.....	259
Figura 56 (O2-29) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta nº1 A y B; C y D análisis pareado, mala-buena; E y F, pareado mala-muy buena y H, pareado mala-excelente. ....	262
Figura 57 (O2-30) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta nº5 preoperatorio A y B. ....	262
Figura 58 (O2-31) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta nº8 del mes 1 postoperatorio A y B; C y D análisis pareado Mucho- bastante;E y F pareado mucho-regular.G y H pareado mucho-un poco;l y J pareado mucho-nada....	264
Figura 59 (O2-32) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta nº8 del mes 3 postoperatorio A y B; C y D análisis pareado Mucho-bastante; E y F pareado mucho-regular; G y H pareado mucho-un poco; I y J pareado mucho-nada..	266
Figura 60 (O2-33) Resultados Objetivo 2 - Estado de ánimo. Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta nº6 del mes 6 postoperatorio A y B y; pregunta nº11, C y D, .....	267
Figura 61 (O2-37) Resultados Objetivo 2 - Resultados de continencia A: a los 3 meses y B: a los 12 meses de la cirugía .....	269

Figura 62 (O2-38) Resultados Objetivo 2 - Resultados de función eréctil a los 3(A) y a los 24 meses(B) de la cirugía. ....	270
Figura 63 (O2-39) Resultados Objetivo 2 – Climacturia, curvatura y acortamiento a los 6 meses de la cirugía.....	271
Figura 64(O2-34) Resultados Objetivo 2 - Meses a progresión cuantificado por PSADT .....	274
Figura 65 (O2-35) Resultados Objetivo 2 - Tratamiento de rescate. RT= radioterapia; HT= hormonoterapia. ....	276

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 (M1) Material y métodos - Grupos de riesgo de EAU de recidiva bioquímica.....	73
Tabla 2 (M2) Material y métodos - Clasificación Gleason e ISUP 2014 .....	76
Tabla 3 (M3) Material y métodos - Protocolo seguimiento funcional y oncológico los primeros 24 meses posteriores a la cirugía .....	82
Tabla 4 (M4) Material y métodos - Control de función eréctil .....	86
Tabla 5 (M5) Material y métodos - Orgasmo / morfometría peneana.....	87
Tabla 6 (M6) Material y métodos - Control continencia .....	88
Tabla 7 (M7) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - Datos fisico-clínicos de la cohorte.....	94
Tabla 8 (M8) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos del tumor previo a la cirugía.....	96
Tabla 9 (M9) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos de la técnica quirúrgica.....	99
Tabla 10 (M10) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos clínicos postcirugía.....	100
Tabla 11 (M11) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - Datos de anatomía patológica de pieza quirúrgica.....	102
Tabla 12 (M12) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos de cuestionarios de función eréctil, continencia y calidad de vida, IIEF6, ICIQ-SF y SF12.....	105
Tabla 13 (M13) Material y métodos - Codificación Objetivo 2: otros datos de seguimiento oncológico y funcional.....	106
Tabla 14 (M14) Material y métodos - Codificación de progresión. ....	109



Tabla 15 (O1-1) Resultados Objetivo 1 - Evolución temporal del proceso. ....	123
Tabla 16 (O1-2) Resultados Objetivo 1 - nº de casos y alícuotas de biofluidos y tejido en año 2012.....	147
Tabla 17 (O1-3) Resultados Objetivo 1 - Casos de próstata almacenados en Biobanco Periodo 2013-2016.....	159
Tabla 18 (O1-4) Resultados Objetivo 1 - Implementaciones del periodo 2013-2016 .....	161
Tabla 19 (O1-5) Resultados Objetivo 1 - Resultados 2017 - Actualidad .....	177
Tabla 20 (O1-6) Resultados Objetivo 1 - Nuevas implementaciones 2017 – Actualidad.....	179
Tabla 21 (O1-7) Resultados Objetivo 1 - Número de muestras en el Biobanco por tipología recibidas en los Servicios de Urología de cada Hospital de la red sanitaria vasca hasta la actualidad. Informe Urología Biobanco Vasco del 15/04/2019 .....	187
Tabla 22 (O1-8) Resultados Objetivo 1 - Número de muestras en el Biobanco por las principales patologías recibidas desde los Servicios de Urología de cada Hospital de la red vasca hasta la actualidad .....	188
Tabla 23 (O1-9) Resultado Objetivo 1 - Número de donantes en el Biobanco de patología prostática registradas por los Servicios de Urología de cada Hospital hasta la actualidad en la red sanitaria vasca.....	189
Tabla 24 (O1-10) Resultados Objetivo 1 - Proyectos de investigación con implicación de Urología .....	190
Tabla 25 (O2-1) Resultados Objetivo 2 – Extracto de base de datos funcionales y oncológicos. Primera hoja de cálculo 2009 - 2016 .....	196
Tabla 26 (O2-2) Resultados Objetivo 2 – Segundo diseño de base de datos funcionales y oncológicos 2016.....	197

Tabla 27 (O2-3) Resultados Objetivo 2 – Proceso administrativo del proyecto de investigación.....	199
Tabla 28(O2-4) Resultados Objetivo 2 – Formularios de base de datos actual. .....	203
Tabla 29 (O2-5) Resultados Objetivo 2 - Organigrama de recogida de datos a partir de 2019 .....	205
Tabla 30 (O2-6) Resultados Objetivo 2 - Características de la cohorte .....	207
Tabla 31 (O2-7) Resultados Objetivo 2 - Datos físico clínicos de la cohorte..	209
Tabla 32 (O2-8.1) Resultados Objetivo 2 - Datos del tumor previo a la cirugía 1. .....	213
Tabla 33 (O2-8.2) Resultados Objetivo 2 - Datos del tumor previo a la cirugía 2 .....	214
Tabla 34 (O2-9) Resultados Objetivo 2 - Datos de la técnica quirúrgica, 1, 2 y 3 .....	226
Tabla 35 (O2-10) Resultados Objetivo 2 - Datos clínicos postcirugía .....	232
Tabla 36 (O2-11) Resultados Objetivo 2 - Datos anatomía patológica de pieza quirúrgica.....	235
Tabla 37 (O2-12) Resultados Objetivo 2 - Anatomía patológica pieza Análisis univariante de factores pronósticos a progresión: ISUP comparativo biopsia-pieza quirúrgica .....	243
Tabla 38 (O2-13) Resultado Objetivo 2 - Resultados de PSA nadir tras prostatectomía radical robótica .....	247
Tabla 39 (O2-14) Resultados Objetivo 2 - Cuestionario IIEF6 preoperatorio.	250
Tabla 40 (O2-15) Resultados Objetivo 2 - Datos de climacturia y alteraciones morfométricas.....	255

Tabla 41 (O2-16) Resultados Objetivo 2 – Cuestionario de calidad de vida SF-12. Preguntas con valor pronóstico significativo.....	257
Tabla 42 (O2-19) Resultados Objetivos 2 - Progresión y tiempo a progresión .....	272
Tabla 43 (O2-17) Resultados Objetivo 2 - Datos de progresión 1.....	273
Tabla 44 (O2-18) Resultados Objetivo 2 - Datos de progresión 2.....	275
Tabla 45 (O2-20) Resultados Objetivo 2 - Resultados de factores estadísticamente significativos en relación a DFS y MFS. Valor p y valor p ajustado.....	278
Tabla 46 (D1) Discusión - Evolución del estadio T2 de la clasificación TNM según versiones 1992 - 2017 .....	297



# Resumen

**Introducción:** La investigación clínica no basta por sí sola. Resulta imprescindible su interrelación con la investigación básica. El biobanco es un nexo de unión.

Existe una falta de estructura en la adquisición y manejo de datos relacionados con patologías y pacientes. Esta falta de integración de datos limita nuestro conocimiento sobre factores que influyen en la enfermedad.

El cáncer de próstata representa el cáncer más prevalente en el varón. El incremento anual esperado es un 3-4%. Su presentación varía desde indolente a mortal. Por otra parte, su tratamiento implica una pérdida importante de calidad de vida. Conocer en el momento del diagnóstico a qué tipo de tumor nos enfrentamos podría evitar tratamientos innecesarios o determinar un tratamiento multimodal intenso de manera precoz.

**Objetivos:** 1 Diseño de un circuito de investigación traslacional en un Servicio de Urología para la búsqueda experimental de biomarcadores no invasivos en cáncer de próstata. 2 Diseño de protocolo clínico y de recogida de datos de pacientes con prostatectomía radical robótica y búsqueda de factores pronósticos clínicos.

**Material y Métodos:** Estudio clínico prospectivo de 1148 pacientes intervenidos de prostatectomía radical robótica por cáncer de próstata desde 2009. Revisión de la literatura para la definición de factores pronósticos en cohorte entre 2009-2014 con seguimiento superior a 5 años, de 667 pacientes. Creación de un circuito de investigación para inclusión en biobanco de biofluidos y tejido prostático de pacientes con cáncer de próstata y de casos control con hiperplasia benigna de próstata para estudios moleculares a partir del 2012.

**Resultados:** Protocolo de actividad traslacional sobre cáncer de próstata implantado en la rutina diaria de un Servicio de Urología distribuido a lo largo de citas concertadas el día de diagnóstico, día de la programación quirúrgica, día anterior a la cirugía, día de la cirugía y seguimiento posterior que ocupan un total

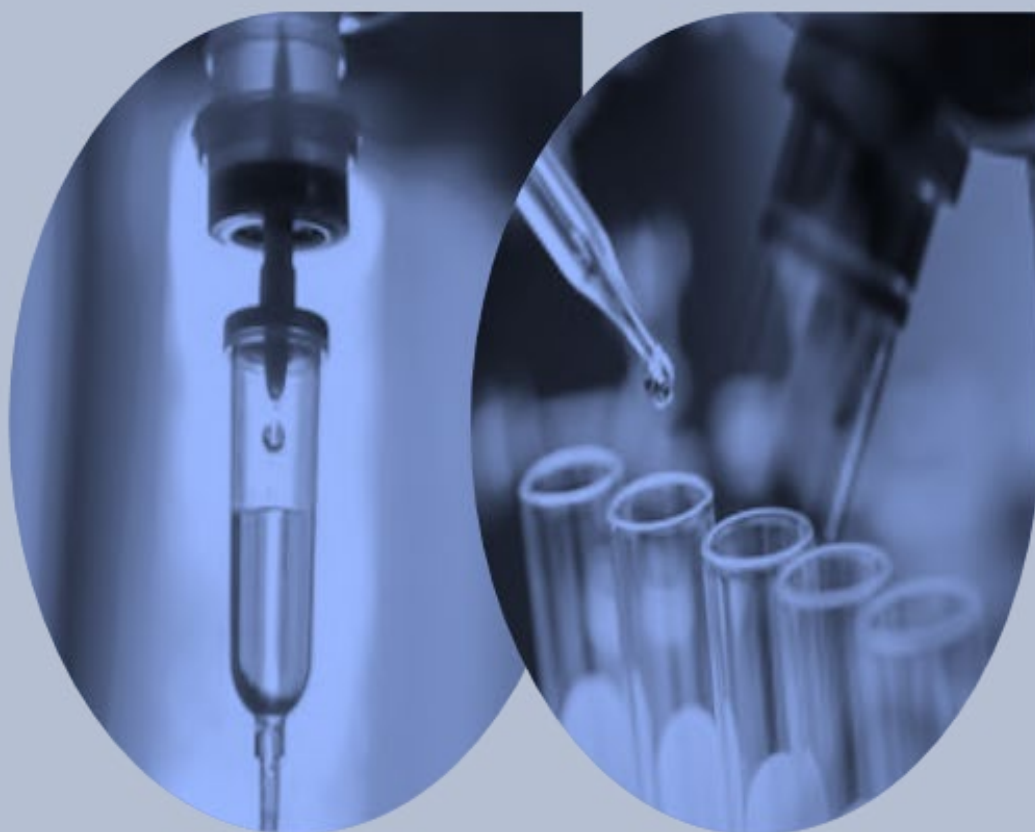
de 20 minutos al paciente y 30 minutos al urólogo/a especializado en cáncer de próstata, enfermería y auxiliares. Diseño de base de datos en plataforma *online*. Análisis de los datos clínicos de la cohorte y obtención de factores pronósticos de la misma. Se investigan factores de antecedentes del paciente, factores del tumor previos a la cirugía, factores de la técnica, factores de la pieza quirúrgica, factores de anatomía patológica y factores de calidad de vida.

Estos resultados son la base de estudios moleculares en los pacientes seleccionados con factores de mal pronóstico.

**Conclusiones:** La integración de la plataforma clínica, biobanco e investigadores básicos nos ha permitido a un hospital terciario participar en el desarrollo de biomarcadores no invasivos seleccionando los grupos de pacientes de mal pronóstico. Se describe un nuevo score pronóstico añadiendo la bilateralidad de la biopsia, ISUP $\geq$ 3, porcentaje de tumor en el cilindro afectado >30% e invasión perineural asociada a linfovascular.

Palabras clave: cáncer de próstata; investigación traslacional; factores pronósticos de cáncer de próstata. Calidad de vida

# *Introducción*







## 1. INTRODUCCIÓN

La excelencia, del latín *excellētia*, se define según la Real Academia Española de la Lengua como "Superior calidad o bondad que hace digno de singular aprecio y estimación algo"(1). Uno de los pilares básicos para conseguirla es la innovación.

La innovación es definida por el Manual de Oslo (2) como la introducción de cambios significativos en un producto, proceso, mercadotecnia u organización con el objetivo de la eficiencia o calidad de un proceso. Innovar en salud es clave para mejorar los procesos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

Para innovar se necesitan establecer una serie de etapas de previsión:

- Identificar tendencias
- Identificar el objetivo
- Recopilar datos
- Seleccionar el modelo adecuado
- Calcular y desarrollar previsiones

Para identificar tendencias en Salud, debemos tener en cuenta todos los aspectos siguientes:

- Satisfacción del paciente
- Satisfacción de los familiares
- Mejorar los datos asistenciales
- Mejorar la calidad de vida en el trabajo
- Tener visión de futuro.

## 1.1 EI ROBOT DA VINCI Y CÁNCER DE PRÓSTATA

En el cáncer de próstata (CaP) la tendencia terapéutica más extendida es la intervención quirúrgica, llamada prostatectomía radical. Es una cirugía vía abdominal, agresiva, con alta tasa de sangrado y efectos secundarios respecto a calidad de vida, incontinencia y disfunción eréctil. En 2004 se plantea cómo poder conseguir de la manera más óptima lo que marca la comunidad científica. Se presenta un robot quirúrgico diseñado en Estados Unidos que ayuda a la realización de una técnica más precisa en un espacio muy limitado como es la pelvis. El robot Da Vinci es el único sistema disponible. Sus ventajas respecto a la técnica de cirugía abierta realizada con anterioridad son:

Una mejor visualización por la disponibilidad de imagen en 3D.

- La mejora de la precisión del cirujano en las tareas de disección debido al escalado del instrumento y la alineación coaxial de los ojos, la mano y la imagen en la punta del instrumento.
- Llegar con menor dificultad a cualquier lugar del campo operatorio.
- Optimizar la visualización de estructuras vasculares y nerviosas
- Mejoras mecánicas del instrumental con "juego de muñeca" en los instrumentos logrando siete grados de libertad comparado con los cuatro de la mano del cirujano.
- Estabilización de los instrumentos gracias a los filtros informáticos (disminución del posible temblor de manos).
- Aumento de la ergonomía para el cirujano.

Con esto podría conseguirse un menor dolor postoperatorio, una menor pérdida sanguínea, un menor número de complicaciones, una menor estancia hospitalaria y una incorporación más rápida a la vida diaria. Si esto se consiguiese, las tendencias para mejorar identificadas anteriormente, satisfacción del paciente, satisfacción de los familiares, mejorar los datos asistenciales, mejorar la calidad de vida en el trabajo, haciendo el trabajo más fácil y tener visión de futuro, se verían plenamente satisfechas.

Antes de desarrollar la idea de su adquisición, había que seguir haciendo recopilación de datos, esta vez sobre la demanda asistencial potencial. Para ello, había que analizar la población asistencial que podría beneficiarse. El Hospital Universitario Basurto tiene a Bilbao como población de referencia con 353.938 habitantes en aquella época. De ellos, 162.571 hombres y con una población cada vez más envejecida (3).

El cáncer de próstata es el cáncer más prevalente en el varón. Según el Registro de estimación de la incidencia de CaP en España, estudio epidemiológico, observacional y multicéntrico, que lideró la Asociación Española de Urología (AEU) en 2010 (4), se diagnostican en la sanidad pública cerca de 20.000 nuevos casos al año. La tasa bruta fue de 82.83 por 100.000 hombres/año. La tasa ajustada a la población estándar europea de 70.75. La edad media de 68.98 años y casi el 50% en la franja entre los 60 y 70 años. El 5.68% tenían antecedentes familiares, la mayoría, 92.95%, padre o hermanos. Por estadios, el 89,78% se diagnosticó en estadio localizado, localmente avanzado en un 5.32% y metastásico en un 4.90%. Por grupos de riesgo, eran de bajo riesgo 37.75%, riesgo intermedio el 23.23% y de alto riesgo 39.01%.

En la estimación de incidencia del cáncer en España publicada por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) para 2019 (5) de los 161.064 cánceres que se diagnostican, el de próstata es el más frecuente con 34.394 nuevos casos. Una estimación mucho más alta que la realizada en 2010 por la AEU. La tasa bruta por 100.000 habitantes/año es de 149.5. La tasa ajustada a la población estándar mundial de 67.7, a la estándar europea de 101.5 y al nuevo estándar europeo de 2013 de 163.3.

Globocan (6), incluida en la plataforma interactiva Global Cancer Observatory de la World Health Organization (WHO), ha publicado la estimación de incidencia y mortalidad del cáncer de próstata a nivel mundial hasta el 2040, con incrementos anuales de 3-4% en incidencia y de 3-5% en mortalidad.

Las zonas con mayor mortalidad por cáncer de próstata en España son Galicia, Asturias, País Vasco, el sudoeste de Andalucía, Granada y una gran franja que

va desde los Pirineos centrales hasta el norte de Valencia. Así lo recoge un estudio del Instituto de Salud Carlos III con datos de 2010 a 2014 (7).

En nuestro ámbito, entre los años 2000 y 2012 se diagnosticaron en la comunidad autónoma vasca (CAV) 20.519 casos de cáncer de próstata, con una media de 1.578 casos por año y un rango de 1.258 a 1.704. La edad media al diagnóstico fue de 70 años. Este tumor supuso el 21.46% del total de tumores malignos diagnosticados en los hombres durante el periodo de estudio, siendo el tumor más frecuente en los hombres (8).

Según los datos del Registro de Mortalidad de la CAPV, la mortalidad por cáncer de próstata en el año 2011 era de 37.82 por 100.000. Esto significa que a pesar de la creencia que existe, es un tumor con una gran agresividad.

#### Contexto.

En el Hospital Universitario Basurto se diagnostican aproximadamente 200 cánceres de próstata al año (4).

Estos datos hacían que la adquisición del robot quirúrgico Da Vinci podría hacer que se viesan cumplidas todas las expectativas planteadas.

Con este dossier presentado en 2008, Osakidetza adquirió el robot Da Vinci "S" para el Hospital Universitario Basurto, comenzando las intervenciones quirúrgicas en enero de 2009.

Se crea un equipo quirúrgico motivado formado por Urólogos y personal de enfermería que realizan la formación conjuntamente.

El primer prototipo de este robot quirúrgico fue diseñado en 1990 y desarrollado para la cirugía en la primera línea de combate en las guerras. Con la experiencia adquirida, su aplicabilidad a la práctica quirúrgica habitual y el desarrollo de nuevos modelos, la Food and Drugs Administration de Estados Unidos de América (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) decidieron la aprobación para su uso quirúrgico en el año 2000, siendo la primera indicación aprobada, la prostatectomía radical por cáncer de próstata (9).

El sistema consta de tres partes fundamentales:

1.- La consola, controlada por el cirujano y desde donde se manejan los brazos del robot. El cirujano se encuentra sentado y en posición ergonómica. Consiste en un visualizador que presenta imágenes en 3D obtenidas a partir de la cámara endoscópica que se introduce en el paciente. Desde la consola se controlan los movimientos de los brazos que sostienen el instrumental quirúrgico y el brazo que sujeta la cámara endoscópica.

2.- El robot quirúrgico con los cuatro brazos situados junto a la mesa de operaciones en la que está el paciente.

3.- Un sistema de visión en 3D de muy alta calidad.

En el año 2017 el modelo de robot se ha sustituido por el robot Da Vinci de última generación "Xi" con mejoras técnicas importantes como un sistema de visión de fluorescencia a tiempo real (Firefly), instrumentos robóticos de mayor movilidad y mejor control y mejor visión por la colocación de cámaras en la punta de la óptica y la posibilidad de realizar zoom.

## 1.2 INVESTIGACIÓN CLÍNICA / BÁSICA / TRASLACIONAL

Para aprovechar mejor este planteamiento innovador y seguir el camino hacia la excelencia, se debe plantear hacer investigación clínica, dejando abierta la posibilidad de poder colaborar con investigadores básicos y hacer investigación traslacional en un futuro cercano.

La investigación básica es la que se desarrolla en el entorno del laboratorio proporcionando el conocimiento científico del porqué de las cosas.

La investigación clínica es la que se desarrolla con la población general o pacientes, en estudios epidemiológicos, de cohortes, casos-controles, ensayos clínicos, desarrollo de nuevas tecnologías o de nuevas técnicas quirúrgicas.

La investigación traslacional para el National Institute of Health (10) es aquella que incluye 2 áreas de translación, la primera es, la aplicación de los

descubrimientos generados en el laboratorio y los estudios preclínicos al desarrollo de ensayos clínicos y estudios en humanos. La segunda área de translación, es la que lleva a implementar la adopción de la mejor práctica a la población. Pero no son acciones lineales, una investigación traslacional debe integrar de forma multidireccional la investigación básica, la investigación orientada al paciente y la investigación orientada a la población con el objetivo de mejorar la salud poblacional (11).

A pesar de que el término traslacional lleva mucho tiempo referenciado, sobre todo en la investigación en cáncer, la investigación básica y clínica han estado durante mucho tiempo demasiado separadas como para trasladar los hallazgos que los investigadores conseguían en el laboratorio, a la clínica con la suficiente fluidez y rapidez como para poder hacer atractiva su aplicación (11).

Para superar estas debilidades, ha resurgido con fuerza la investigación traslacional. Esta denominación no es más que la traducción de la relación estrecha que se pretende entre investigadores básicos y clínicos, facilitando que los resultados que los básicos consiguen en el laboratorio, se traduzcan en aplicaciones que los clínicos puedan realizar en su día a día.

En esta relación, los clínicos deben plantear dudas o problemas no resueltos en su práctica clínica que sería bueno solucionar para mejorar el estado de salud de la población o el de los pacientes con una determinada enfermedad.

El proceso de traslado de los conocimientos de las ciencias básicas a la búsqueda de intervenciones preventivas o terapéuticas eficaces, exige una incesante interacción, un deliberado intercambio de recursos y conocimientos, cuya finalidad es conseguir que los descubrimientos de las ciencias básicas, aplicando con eficiencia el conocimiento de los procesos celulares, moleculares, fisiológicos, químicos o genéticos, lleguen a la cabecera del paciente (12).

La investigación traslacional es un proceso bidireccional que integra un equipo multidisciplinar formado por básicos, clínicos, biólogos, bioinformáticos, bioingenieros, bioestadísticos, cuyo fin es aplicar los descubrimientos en el

laboratorio, a los pacientes o a la población general, lo antes posible. Que esos hallazgos se implementen lo más rápido posible en la vida real al difundirse su uso (13).

Se pueden distinguir 2 tipos fundamentales de investigación traslacional, de la básica a la clínica y de la clínica a la aplicación poblacional. En el momento actual se habla incluso de tres categorías más, la demostración de eficacia, la traslación a la práctica y la extensión a la población de esa práctica (14).

## Contexto.

En nuestro entorno se parte del escaso interés por parte de los clínicos en la investigación. Esto se puede deber a varios motivos. Los estudios de medicina durante los seis años de grado no fomentan la labor investigadora. El plan de estudios está fundamentalmente dirigido a la labor asistencial. Todo ello regido por la mejor evidencia disponible en cada momento, sin potenciar el planteamiento de problemas no resueltos que puedan traducirse en la apertura de canales de investigación que los unan con la investigación básica

Otro motivo es la labor asistencial en los hospitales públicos. Esta labor ocupa casi el 100% del tiempo de dedicación laboral por lo que solo los médicos realmente motivados realizan investigación.

Las autoridades sanitarias tampoco potencian la investigación, centradas como están básicamente en la resolución de los problemas de salud, recursos asistenciales y contención del gasto. Las administraciones no valoran en su justa medida el esfuerzo y los resultados de la investigación clínica. En las ofertas públicas de empleo la labor investigadora apenas suma.

Por último, los propios compañeros médicos en general no creen que la investigación sea un valor añadido a la labor asistencial y por ello ni se implican, ni la apoyan e incluso en el peor de los escenarios, la critican.

En el Servicio de Urología del Hospital Universitario Basurto se ha transmitido la necesidad de investigar como una de las partes esenciales de la labor que se desarrolla, al mismo nivel que las otras dos, la asistencial y la docente. Por ello, cuando investigadores de básica del CiCbioGUNE, en la persona de Arkaitz Carracedo, contactaron con el servicio para trabajar conjuntamente, nos pusiéramos al momento en marcha para tratar, desde la investigación básica, dar respuesta a problemas no resueltos que se nos plantean en nuestra labor asistencial

Poco a poco, y aprovechando nuestro trabajo previo con el Biobanco Vasco de Basurto, hemos ido construyendo un grupo consolidado de investigación traslacional que está dando sus frutos, y es reconocido en los ámbitos de la investigación.



## 1.3 AGENTES RED VASCA I+D+i

En la red vasca se dispone de diferentes entes I+D+i para el desarrollo de proyectos de investigación. Algunos de los proyectos de investigación a desarrollar implican a equipos multidisciplinares que incluyen CICbioGUNE, AZTI Tecnalia, Fundación Onkologikoa y Hospital Universitario Basurto, Universidad del País Vasco (UPV/EHU). El biobanco conecta la parte clínica con la investigación básica.

### 1.3.1 BIOBANCO

El Departamento de salud del Gobierno vasco incluye entre sus organismos autónomos y entes públicos a Osakidetza (el servicio vasco de salud) y a la fundación vasca de innovación e investigación sanitarias-berrikuntza + ikerketa + Osasuna Eusko Fundazioa (BIOEF). BIOEF es el titular del Biobanco Vasco que tiene una estructura en red en el que participan los centros de salud de (15), Departamento de Salud del Gobierno Vasco y Onkologikoa.

Se trata de una plataforma orientada a fomentar la investigación básico-clínica para facilitar la generación de herramientas para prevención, diagnóstico y descubrimiento de dianas terapéuticas. Según instrucción de Osakidetza, todas las muestras para investigación que se generan en Osakidetza deben ser procesadas por el Biobanco Vasco.

Biobanco Basurto se integra dentro del Biobanco Vasco y está físicamente instalado en dependencias del Hospital Universitario Basurto (HUB), próximo al departamento de Anatomía patológica. El modelo desarrollado es el de un biobanco integrado en el Hospital lo que significa que se facilita al facultativo la interacción con el biobanco a través de las herramientas que usa habitualmente: Osabide (programa informático de Osakidetza), flujo de muestras asistenciales y sobre todo, cercanía para solucionar los problemas que surgen en cada proyecto.

Cumple los requisitos en gestión de calidad, trazabilidad o bioseguridad, expuestos en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y en el Real Decreto 1716/2011.

## 1.4 CIC bioGUNE

CIC bioGUNE es un centro financiado por Gobierno Vasco, Diputación foral de Bizkaia y con recursos adicionales a través de proyectos de investigación científica. Con un equipo de alrededor de 140 personas de 15 nacionalidades diferentes, CIC bioGUNE lleva a cabo investigación de vanguardia en la interfaz entre la biología estructural, molecular y celular con especial atención al estudio de las bases moleculares de la enfermedad para ser utilizados en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias avanzadas. Este centro está localizado en el Parque Tecnológico de Zamudio (Bizkaia) a 15 minutos del Hospital Universitario Basurto.

Arkaitz Carracedo es un investigador de prestigio mundial con un extenso curriculum que incluye entre otros datos, ser Profesor asociado de Bioquímica y Biología molecular de la UPV, postdoctoral fellow en el Ikerbasque, profesor investigador, líder de grupo en CIC bioGUNE.

## 1.5 AZTI

AZTI Tecnalia es un centro tecnológico experto en investigación alimentaria, con una apuesta nueva en la línea de Alimentación y Salud. Esta línea desarrolla la alimentación personalizada a través de la investigación en nutrición de precisión y su aplicación, entre otras, al cáncer (16). Investiga sobre la efectividad y biodisponibilidad de nutrientes, y sobre las vinculaciones de ciertas moléculas presentes en los alimentos con el desarrollo de determinadas enfermedades o la determinación de factores de riesgo.

## 1.6 CÁNCER DE PRÓSTATA. FACTORES PRONÓSTICOS

El grupo poblacional de mayor incidencia del cáncer de próstata es entre los 60-80 años que es el grupo etario que presenta a su vez más número de comorbilidades. La hipercolesterolemia, la obesidad, la hipertensión, la diabetes y sus respectivos tratamientos coexisten muy a menudo en la población afecta de este cáncer. Conocer las implicaciones de estas patologías y sus tratamientos en el desarrollo del cáncer supone otro factor a estudio.

La mayoría de nuestros pacientes se diagnostican en fases iniciales de la enfermedad, pero no conocemos qué cánceres van a progresar y cuáles no. A quién hay que realizar tratamientos agresivos y a quién no. Esto ha conllevado hasta la actualidad un sobrediagnóstico y sobretratamiento en cifras próximas al 50 %.

Estudiar los factores pronósticos del cáncer de próstata es uno de los pilares de las investigaciones actuales para conocer que pacientes debemos o no tratar. Factores ambientales, factores como la técnica quirúrgica, epidemiológicos, clínicos, analíticos y patológicos (17) (18) (19) (20), van a influir en el pronóstico de nuestros pacientes. Contextualizar nuestros resultados clínicos con las investigaciones de nuevos biomarcadores es el hito a alcanzar. La literatura al respecto de los factores pronósticos es extensa y muchas veces contradictoria.

### 1.6.1 FACTORES PRONÓSTICOS DEL PACIENTE

#### 1.6.1.1 EDAD

La edad es uno de los factores de riesgo bien establecidos en el CaP. De hecho, es uno de los cánceres que tiene mayor relación con la edad. Es raro su diagnóstico antes de los 40 años, teniendo el pico de incidencia entre los 60 y 70 años de edad. Como hemos visto, en el estudio de incidencia realizado por la AEU, la edad media fue de 69 años (4) (21).

## 1.6.1.2 HISTORIA FAMILIAR

Hombres con familiares directos diagnosticados de CaP tienen mayor probabilidad de ser también diagnosticados. Las posibilidades aumentan si son varios los familiares diagnosticados o si éstos son diagnosticados en edades tempranas. Este aumento del riesgo varía según los autores.

Chen (22) refiere que tener un padre y un hermano diagnosticados, incrementa 2.3 veces el riesgo. Hemminki (23) multiplica el riesgo por 2.38 si es el padre, por 3.75 si es hermano, por 9.44 si tiene los dos, padre y hermano y por 8.05 si el familiar ha sido diagnosticado antes de los 55 años. Para Stewart (24) el riesgo relativo es de 1.8 si el padre tiene CaP, de 5.5 si es un hermano y de 7.7 si son dos hermanos. En el estudio de Albright (25) el riesgo relativo se incrementa con cada familiar de primer grado con CaP, desde 1.85 si se tiene uno hasta 4.9 si son 4. Con familiares de segundo grado, el riesgo se incrementa en 1.18 solo a partir de tener dos. Bratt (26) estima que la probabilidad de detectar CaP de alto riesgo con padre y dos hermanos diagnosticados, se multiplica por 10. Bernstein (27) en el estudio de screening americano Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial (PCLO), refiere que el riesgo de CaP clínicamente significativo con un familiar directo es de 1.6, aumentando a 2.2 si son varios.

Cohen (28) presenta una revisión en la que tener padre o hermano fallecidos de CaP, no aumenta las posibilidades de tener uno de alto riesgo ni de que progrese. Herkommer (29) concluye que tener familiares fallecidos por CaP no empeora los resultados oncológicos después de prostatectomía radical.

Pero no solamente influye tener historia familiar de CaP. También si se tiene madre o hermana con cáncer de mama. Si además se tienen familiares con cáncer de mama y próstata, el riesgo aumenta significativamente (30).

Izmirlian (31) en otra revisión del estudio PLCO observa que tener familiares de primer grado con cáncer gastrointestinal aumenta el riesgo de tener CaP. También parece estar incrementada su incidencia al doble en los que padecen cáncer colorrectal hereditario, síndrome de Lynch (32) o el síndrome de Li-

Fraumeni (33) con predisposición a desarrollar varios tipos de tumores por alteración del gen TP53.

El CaP es uno de los tumores que tiene más posibilidades de ser hereditario (34). Para que se considere hereditario, al menos 3 familiares directos o dos en edades tempranas deben haber sido diagnosticados (35). A pesar de ello, es menor el conocimiento de las alteraciones genéticas con respecto a otros (36). Variantes en el gen CHEK2, considerado un gen supresor de tumores (37), y mutaciones en la línea germinal de genes implicados en la reparación del DNA, BRCA1/2 (38), HOXB13 (39) y ATM (40) se asocian a cáncer hereditario.

### 1.6.1.3 RAZA

Los hombres de raza negra tienen una incidencia dos a tres veces mayor que la raza blanca, se les diagnostica en edades más tempranas, con una prevalencia mayor de los de alto riesgo, progresión a distancia cuatro veces mayor y más precoz y mortalidad incrementada (41) (42). Se corrobora en la revisión del Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) (43), que concluye que los hombres de raza negra tienen el doble de posibilidades de fallecer de CaP comparados con los de raza blanca.

En el lado opuesto se encuentran los asiáticos, aunque en este caso, quizás la dieta sea una variable de confusión (44) (45).

A pesar de la entidad del factor epidemiológico de la raza, en nuestra población no influye al ser mayoritariamente caucásica.

### 1.6.1.4 DIETA

No hay evidencias claras de que haya alimentos que favorezcan el desarrollo del CaP. Se ha estudiado que las dietas ricas en grasa y preferentemente ricas en grasas poliinsaturadas parece jugar un papel en su aparición (46). Se ha propuesto que la dieta condiciona la menor incidencia de CaP en países de la cuenca mediterránea, los asiáticos o las islas del pacífico (47) (48).

Las dos dietas más estudiadas han sido la occidental con alta ingesta de productos lácteos, carne procesada, bebidas calóricas, dulces, salsas y bajo consumo de productos lácteos desnatados y granos enteros, y la mediterránea a base de pescado, patatas cocidas, legumbres, verduras, frutas y aceite de oliva.

Castello (47) demuestra, en su estudio de casos-control con más de dos mil hombres, que tanto la dieta mediterránea como la occidental, no tienen relación con el riesgo global de padecer CaP aunque la primera sí parece proteger de las formas agresivas. Szymanski (49) también avala la dieta mediterránea como protectora. Rosato (50), encuentra asociación con la dieta rica en carne animal, productos lácteos, cereales refinados y azúcar. Aronson (51) publica que una ingesta baja en grasas acompañada de suplementos de soja y fibra en pacientes diagnosticados de CaP sin tratamiento, disminuía la proliferación de líneas celulares cultivadas in vitro.

Del meta-análisis de Fabiani (52), 12 estudios observacionales revisados, se deduce que la dieta occidental, definida por consumidores de carne roja, carne procesada, leche, dulces y licores de alta graduación, aumenta significativamente el riesgo.

Quizá por su heterogeneidad y los posibles factores de confusión, los estudios tienen resultados contradictorios (53) (54).

## 1.6.1.5 HÁBITOS

### 1.6.1.5.1 TABACO

Aunque no está bien demostrada la relación de los fumadores con el riesgo de CaP, sí que su asociación con la recidiva y la progresión está mejor avalada con los resultados de dos meta-análisis (55) (56). Riviere (57) publica un estudio retrospectivo de cohortes en el que los fumadores tenían más riesgo de mortalidad cáncer-específica que los no fumadores y los ex-fumadores.

Rieken (58) ve reducido el riesgo de recidiva bioquímica después de prostatectomía radical si se ha dejado de fumar 10 años antes.

Moreira (59), en su análisis del ensayo clínico REDUCE, evalúa la asociación entre los pacientes que fumaban y la inflamación de la próstata en la biopsia. Sus resultados avalan la teoría de que el tabaco es una causa de inflamación de la próstata, ya que los pacientes que fumaban, tenían más frecuentemente en la biopsia signos de prostatitis aguda y crónica que los ex-fumadores o los que no habían fumado nunca. Los procesos biológicos para explicar estos datos no están bien estudiados, lo mismo que su asociación al cáncer.

## 1.6.1.5.2 ALCOHOL

No hay resultados concluyentes sobre su relación con el CaP. Para la International Agency for Research on Cancer de la WHO, existe poca evidencia de un nexo de unión entre ambos (60).

Sin embargo se ha publicado que el alto consumo de alcohol durante años, sobre todo cerveza, incrementa la posibilidad de CaP de alto riesgo (61).

Downer (62) en su estudio de cohortes sugiere que los que tomaban alcohol tenían un riesgo menor de ser diagnosticados de CaP de alto riesgo y los que eran diagnosticados, el hecho de ser bebedores no se asociaba con un aumento del riesgo de progresión e incluso el vino tinto, sin depender de la dosis, disminuía ese riesgo.

## 1.6.1.6 ENFERMEDADES

### 1.6.1.6.1 OBESIDAD

La asociación de obesidad con alteraciones metabólicas que a su vez provocan aumento de la grasa corporal, se ha relacionado con el riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer, con el aumento de su agresividad y de la mortalidad cáncer-específica. Esta interacción ha sido investigada en estudios epidemiológicos e in vitro (61) (64).

La relación cáncer de próstata-obesidad presenta en la literatura resultados controvertidos. Para incorporar más incertidumbre al resultado, la obesidad se mide en general por el índice de masa corporal (IMC) que no relaciona con fidelidad la medición de la grasa corporal. Tampoco se sabe el impacto de los grados de sobrepeso ni el tiempo necesario de duración de la obesidad.

Para Bjorge (65) no se demuestra la relación de la obesidad con el CaP. En 2016 (66), la International Agency for Research in Cancer hace una actualización del informe emitido en 2002 (67) en el que sugieren que no existe suficiente evidencia para concluir que evitar el aumento de grasa corporal puede hacer disminuir el riesgo de mortalidad por CaP. Yang (67) concluye que no existe una clara relación entre obesidad e incidencia.

Renehan (63) en su meta-análisis y revisión sistemática, encuentra que existe una débil relación aunque estadísticamente significativa. El mecanismo propuesto, la hiperinsulinemia crónica que aumenta los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo1 lo que produce cambios celulares que promueven la carcinogénesis por un incremento de las mitosis y una reducción de la apoptosis. El mecanismo propuesto por Gilbert (69) es que la obesidad provoca un estado de inflamación crónica que afecta al estado inmunitario, con cambios en el microambiente de las citoquinas sugiriendo un incremento de la motilidad de las células tumorales con un aumento de invasión y metástasis. Otra teoría es la asociación de la obesidad con la diabetes y el síndrome metabólico (70).

Discacciati (71) en su meta-análisis sí que parece encontrar relación entre obesidad y riesgo de padecer CaP avanzado. En el estudio SELECT (72) con más de 35.000 hombres incluidos, el incremento en el IMC no aumentaba el riesgo de CaP global pero sí de formas agresivas, incrementándose ambos riesgos si había historia familiar. Para MacInnis (73) existe una muy débil asociación entre obesidad y riesgo de CaP con un moderado incremento de enfermedad avanzada.



Hay autores que relacionan obesidad con disminución de testosterona libre y ésta con menor riesgo de CaP localizado o poco agresivo y un aumento del riesgo de cáncer agresivo (74) (75).

Otra de las posibles causas es que la obesidad esté relacionada con cifras de PSA más bajas probablemente por hemodilución, pudiendo estar enmascarando la posibilidad de diagnosticar cánceres de próstata en estadíos más localizados (76) (77).

## 1.6.1.6.2 HIPERCOLESTEROLEMIA

El colesterol es un lípido sintetizado por las células que sirve de precursor a hormonas esteroideas tales como los andrógenos. La próstata sintetiza colesterol con niveles parecidos al hígado siendo además edad-dependiente, acumulándose en gran cantidad en la próstata en personas de edad avanzada (78). Por ello, aumentos en los niveles de colesterol sugieren un aumento en el riesgo de cáncer. El mecanismo pudiera ser debido a un incremento de la angiogénesis, de la proliferación tumoral y una reducción de la apoptosis, como demostró Solomon (79). El rol de la esteroidogénesis de las células prostáticas y la posibilidad de sintetizar testosterona y su forma activa, dehidrotestosterona, por el colesterol en las células tumorales resistentes a la castración puede ser otro mecanismo de acción (78).

También hay trabajos en los que niveles bajos de colesterol aumentan este riesgo, pudiendo ser debido a que los requerimientos metabólicos de las células tumorales hacen disminuir los niveles plasmáticos o que algunos estudios tienen la limitación de estar realizados en la era pre-PSA (78).

En un estudio post-hoc del ensayo clínico REDUCE, analizando los niveles de colesterol total y de la densidad de lipoproteínas alta (HDL) y baja (LDL) (80), vieron que niveles altos de colesterol total incrementaban el riesgo de que se diagnosticase CaP de alto riesgo, pero no tenían relación con el diagnóstico de bajo riesgo o el total de diagnósticos. La elevación de HDL estaba asociada a un

mayor riesgo de CaP global y de alto grado. Sin embargo, tener alta la LDL no implicaba ningún riesgo.

Platz (81) en su análisis del brazo control del ensayo clínico Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), encuentra un menor riesgo de ser diagnosticados de CaP de alto riesgo, en los pacientes con niveles bajos de colesterol.

Yupeng (82) en su meta-análisis de 14 estudios prospectivos, no encuentra asociación entre el CaP y los niveles de colesterol total, HDL y LDL.

### 1.6.1.6.3 DIABETES

Los pacientes con diabetes mellitus de larga evolución parecen tener más posibilidades de CaP de alto riesgo. En la revisión del ensayo clínico de screening PLCO, se demuestra una asociación positiva entre diabetes y CaP agresivo en el subgrupo de pacientes con bajo índice de masa corporal, eliminando por tanto la obesidad como factor de confusión (83).

En el análisis retrospectivo de Hong (84) con casi 4.000 hombres, observa que los diabéticos tenían en los cilindros de la biopsia de próstata tumores con más alto grado.

Abdollah (85) en una revisión de la SEER concluye que los pacientes con diabetes de larga evolución tienen más posibilidades de tener CaP de alto riesgo.

### 1.6.1.6.4 PROCESOS INFLAMATORIOS

Beckman (86) no encuentra aumento del riesgo excepto en pacientes con asma y en tomadores de corticoides inhalados.

Para Burns (87) en su estudio retrospectivo de cohortes, observa que la incidencia de CaP a los 10 años de seguimiento, aumenta significativamente en los pacientes con enfermedad intestinal crónica comparada con los que no la tenían (4.4% vs 0.65%). También la incidencia de cáncer clínicamente significativo aumentaba entre los que tenían la enfermedad (2.4% vs 0.42%). La etiología se basa en que quizá el proceso inflamatorio local y sistémico de estos

pacientes con reactantes de fase aguda pueda provocar inflamación de la próstata.

## 1.6.1.6.5 HIPERTENSIÓN

Hay numerosos estudios epidemiológicos recogidos en el meta-análisis de Liang (88) que asocian la hipertensión con un aumento del riesgo de CaP. Martin (89) en su estudio de cohortes encuentra que cada 12 milímetros de aumento en la presión diastólica había un incremento del riesgo del 8%.

## 1.6.1.6.6 INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

El meta-análisis de Caini (90) encuentra un aumento del riesgo del 20%, solo en los que han tenido gonorrea y no con el resto de las infecciones.

May (91) no encuentra asociación entre el virus del papiloma humano y el riesgo de CaP.

## 1.6.1.7 TRATAMIENTOS

### 1.6.1.7.1 METFORMINA

Este hipoglucemiante oral usado en pacientes diabéticos está muy introducido en la práctica clínica habitual y por ello facilita los estudios epidemiológicos que pueden relacionar su uso con el riesgo de padecer CaP.

Los posibles mecanismos de acción han sido descritos como apoptótico, antiproliferativo, inactivador de enzimas necesarias en el ciclo de los ácidos grasos y síntesis de proteínas (92) o activando la respuesta al daño de DNA y su reparación a través de la proteinkinasa Chk2 (93). A pesar de ello, los estudios son controvertidos (94) (95).

Margel (96) de forma retrospectiva estudia la influencia de Metformina en pacientes diagnosticados de CaP. La conclusión fue, que la duración del tratamiento tenía influencia en la supervivencia global y cáncer-específica, mejorando sobre todo ésta con un HR acumulativo de 0.76 por cada 6 meses

añadidos en la duración del tratamiento. No se observó con otros antidiabéticos orales. Para apoyar esta teoría, Klotz (97) demuestra in vitro una disminución en la formación de colonias de células de CaP o aumento de apoptosis si se añadía Metformina a la bicalutamida.

## 1.6.1.7.2 ESTATINAS

El uso de estatinas puede disminuir el riesgo de CaP y especialmente de sus formas agresivas en los tomadores de larga evolución (98).

Sin embargo, para tumores de bajo riesgo o localizados, la evidencia es débil. Esto puede ser debido a diferentes criterios para su detección, la mayor concienciación o acceso a pruebas de los pacientes con problemas de hipercolesterolemia (99), o la posible incidencia de las estatinas en los niveles de PSA (100). Para evitar estas posibles desviaciones, se estudió a los pacientes del grupo placebo del ensayo clínico PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), no demostrándose ningún efecto protector después de 7 años de seguimiento (102).

Se ha demostrado que las estatinas no actúan a nivel local en la próstata al no tener el poder de concentrarse en ella en gran cantidad y por largos periodos de tiempo por su farmacología y cinética y que por tanto, su efecto, si existe, lo realizan a través de la disminución de los niveles de colesterol (79) o como se ha visto in vitro con líneas celulares del CaP resistentes a la castración, por sobreexpresión de Annexin A10, gen supresor que regula la diferenciación celular, la invasión y la progresión tumoral (102).

Las hipótesis de su mecanismo de acción, vía disminución de los niveles de colesterol y fundamentalmente LDL-colesterol, ha sido descrita a través de la inhibición de la angiogénesis, de las metástasis o aumento de la apoptosis (103) (104).

Fowke (105) conduce un estudio prospectivo de 160 hombres diagnosticados de neoplasia intraepitelial de alto grado (HGPIN) encontrando una disminución del

riesgo de desarrollar CaP en los pacientes que tomaban estatinas comparados con los que no lo hacían. El mecanismo de acción, aunque desconocido para ellos, no se basa en la vía de la inflamación.

Platz (106) encuentra que el uso de estatinas no disminuía el riesgo global, pero sí el de CaP avanzado y metastásico, más acusado en aquellos que las tomaban durante más de cinco años. Jacobs (107) encuentra una pequeña disminución, aunque estadísticamente significativa, del riesgo de tener CaP avanzado después de más de cinco años de tratamiento.

Graaf (108) encuentra reducción del riesgo de cualquier tipo de cáncer del 20% entre los que tomaban el tratamiento y entre los que lo habían dejado menos de 6 meses antes. Avalan su uso con la hipótesis de que las estatinas previenen la activación de oncoproteínas como K-Ras y por ello, más que prevenir su inicio, disminuyen su desarrollo.

Breau (109) asocia su tratamiento a una disminución del riesgo de que se eleve el PSA, de ser diagnosticados de CaP y de que éste sea de alto riesgo, mayor cuanto más tiempo de tratamiento. La diferencia con los otros estudios en los que no se ve una disminución global de CaP, puede deberse a que, en éste, la duración del tratamiento era muy prolongada.

Para Joentausta (110) los pacientes sometidos a prostatectomía radical que tomaban el tratamiento antes del diagnóstico, tenían una disminución significativa de la mortalidad cáncer-específica, sin influir dosis y tiempo de tratamiento. Los que empezaron a tomar estatinas después del diagnóstico, también disminuían la mortalidad cáncer-específica, pero sólo con dosis muy elevadas.

### 1.6.1.7.3 ANTIHIPERTENSIVOS

Hay autores que estiman la relación de los tratamientos antihipertensivos con el cáncer de próstata supeditada al efecto de la propia hipertensión arterial (111). Santala hace un estudio de todas las clases de antihipertensivos, encontrando

que en general, todos ellos aumentan el riesgo de mortalidad cáncer-específica y de inicio de deprivación androgénica. Sin embargo, los antagonistas del receptor de Angiotensina II, tomados tanto antes como después del diagnóstico, disminuían esos dos riesgos (112). Por ello, la supervivencia de estos pacientes es mejor que con el resto de grupos de antihipertensivos. En estudios con Propanolol se ha constatado la inhibición de la enzima que inhibe la autofagia, un proceso esencial para la supervivencia celular bajo condiciones de estrés, lo que puede explicar estos resultados (113).

Para Domińska (114), la respuesta de las células tumorales a la Angiotensina 1-7 varía con la dosis y el tiempo de exposición, lo que hace pensar en una interconexión entre el sistema renina-angiotensina y los mecanismos moleculares y celulares de la carcinogénesis prostática.

Sin embargo en el meta-análisis de Cao (115), con estudios de cohortes y casos-control, no hay relación significativa para ninguna de las clases de antihipertensivos.

Shiota publica que el uso de antihipertensivos mejora el pronóstico, en pacientes con resistencia a la castración tratados con terapia dirigida al receptor androgénico, pero no influye en los tratados con Docetaxel (116).

Wegman-Ostrosky (117) propone la teoría de que el sistema renina-angiotensina es capaz de estimular la proliferación celular de forma directa y regular la angiogénesis. Además los antihipertensivos que actúan sobre este sistema pueden inhibir el crecimiento tumoral y promover apoptosis (118).

Schunkert encuentra una relación positiva entre los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona, metabolito de la testosterona, los de aldosterona y la tensión arterial elevada en pacientes con hipertensión (119) lo que puede implicar mayor posibilidad de cáncer de próstata en los pacientes con HTA.

Medeiros estudia 170 pacientes con CaP encontrando que alteraciones en el gen de la enzima convertidora de angiotensina pueden influir en el comportamiento de este cáncer (120).

Uemura publica un estudio en el que observa que la angiotensina II puede activar la proliferación de las células estromales en el CaP y que los bloqueantes del receptor de angiotensina II la pueden inhibir. Además, reducen la densidad microvascular al inhibir la angiogénesis (121).

Alhusban (122) investiga in vitro y en vivo el efecto de Candesartan, un antagonista del receptor de angiotensina 1, sobre las células prostáticas y sobre el crecimiento tumoral. Los resultados fueron que el Candesartan inhibía la progresión del cáncer y la neovascularización in vivo con una disminución significativa de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular in vitro. Su efecto antitumoral está mediado indirectamente por la inhibición de la angiogénesis inducida por el tumor y no por una acción citotóxica directa sobre la célula tumoral.

Hoy en día los tratamientos antihipertensivos asocian varios fármacos lo que complica el efecto de los mismos sobre los diferentes cánceres. No hay estudios respecto a dichas asociaciones y su relación al cáncer de próstata.

## 1.6.2 FACTORES PRONÓSTICOS: TÉCNICA QUIRÚRGICA

Cuando se habla de los resultados de una técnica de prostatectomía radical robótica hablamos de resultados funcionales y oncológicos. Ambos pueden estar íntimamente relacionados. Los resultados funcionales se refieren a la continencia urinaria y la función eréctil (123) y los oncológicos a la progresión o no del tumor. Los resultados oncológicos se correlacionan directamente con el PSA posoperatorio que tiene que resultar indetectable. Los márgenes positivos a tumor en la pieza quirúrgica están en relación con la técnica realizada. Según la revisión sistemática de Van den Broeck la relación margen positivo y mal pronóstico no está clara en el momento actual viendo incluso relación protectora

respecto a metástasis a distancia. Se describe relación con los márgenes y mal pronóstico en los pacientes que asocian otros factores de mal pronóstico (124).

Los detalles técnicos de la cirugía pueden influir tanto en resultados funcionales como oncológicos. La conservación de las estructuras próximas a la próstata además del tiempo de cirugía y el sangrado intraoperatorio, son todos ellos factores que deben estudiarse en relación con datos pronósticos.

Las intervenciones prostáticas, abdominales, inguinales previas pueden interferir en la realización de la técnica y con ello en los resultados oncológicos y funcionales. Se describen en la literatura un aumento del tiempo quirúrgico y un aumento de las enterotomías en las cirugías previas del tracto abdominal inferior (8.7% frente al 0.4% en las cirugías previas superiores) (125) y no cambios significativos en cuanto a resultados funcionales y oncológicos (126). Escasas publicaciones relacionan las cirugías prostáticas previas con los resultados oncológicos y funcionales (127).

La conservación de la función eréctil viene condicionada por la preservación de las bandeletas neurovasculares (BNV). La preservación puede ser posterior o posterolateral a la próstata, donde se describen la mayor concentración de nervios periprostáticos. A mayor grado de conservación de nervios mejor resultados de función eréctil. Como describe Walz la anatomía de las bandeletas es muy variable y precisa adaptarse a cada paciente (128). La disección de la fascia prostática puede ser intrafascial, interfascial o extrafascial. Otra manera de subdividir la preservación neurovascular es: intrafascial o nivel I es la que tiene más riesgo oncológico porque es la que tiene más posibilidad de perforación de la cápsula; la preservación interfascial o Nivel II es más oncológica en teoría porque no se abre la fascia prostática ni lateral ni posteriormente (129). La disección extrafascial se realiza por fuera de la fascia lateral y posterior de la próstata, localizando posteriormente la grasa prerectal por fuera de la fascia de Denonvilliers. Esta es la que tiene menor riesgo oncológico, pero también menor posibilidad de preservación de BNV. Sin embargo no se ha comprobado que la preservación de BNV tenga peores



resultados oncológicos (130). La lesión de las bandeletas neurovasculares ocasiona, por apoptosis de las células endoteliales del pene, acortamiento y en ocasiones curvatura peneana.

La preservación de la continencia implica múltiples factores anatómicos. El esfínter interno corresponde al esfínter vesical y es el que controla la continencia pasiva manteniendo la orina en la vejiga. El complejo del esfínter externo controla la continencia de los aumentos bruscos de presión e integra al rabdoesfínter y al músculo liso uretral. Otras estructuras que intervienen en la continencia son el músculo elevador del ano, el músculo detrusor que se continua sobre la próstata, y las estructuras de sostén como son los ligamentos puboprostáticos, fascia endopélvica y el arco tendinoso.

El esfínter uretral es inervado por ramas autonómicas del plexo pélvico que van con las BNV en ambos lados y principalmente a las 3, 5, 7 y 9 horarias. El rabdoesfínter también está inervado por ramas del nervio pudiendo. El mantenimiento de una uretra gruesa y larga previa a la anastomosis vesicouretral es otro factor determinante de la continencia.

Se han descrito distintas técnicas de reconstrucción anterior y posterior del área de la anastomosis uretrovesical para mejorar la continencia: Tewari describe la reconstrucción posterior y del arco tendinoso (131); Menon plantea una doble capa de reconstrucción posterior entre el rafe medio con fascia de Denonvilleirs y capa retrotrigonal y Patel preconiza la suspensión anterior uretral. Hay una amplia variedad de técnicas al respecto descritas por Vis An (132). Pero además el hecho de conservar el cuello vesical parece colaborar al mantenimiento de la continencia.

El estuche de las vesículas seminales (123) contiene lateral y posteriormente elementos neurovasculares que forman parte del paquete neurovascular de la próstata. La escisión completa de las vesículas se ha puesto en entredicho desde el punto de vista oncológico en los casos de tumores de bajo grado (133) por su

escasa afectación aunque la mayoría de los autores las resecan completamente (134).

Las variantes anatómicas de la próstata son múltiples y su disección correcta o no, puede ser causa de persistencia de PSA tras la PRR sin ser necesariamente secundario a persistencia de cáncer de próstata.

La curva de aprendizaje se ha considerado un factor independiente de peor pronóstico aunque en el caso de cirujanos experimentados en cirugía radical de próstata abierta no hay diferencias significativas (135).

No solo el volumen de cirugías realizadas en el centro hospitalario sino si este es un centro universitario o no y la experiencia del cirujano son factores determinante de los resultados después de prostatectomía radical (136) (137). A más volumen, más experiencia y/o hospital universitario, mejores resultados.

## 1.6.3 FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER

La búsqueda de estos factores del cáncer y su cuantificación en cuanto a su valor pronóstico ha llevado al desarrollo de nomogramas que incluyen siempre a tres factores: el PSA, el grado de Gleason del tejido prostático y el estadio tumoral (138).

### 1.6.3.1 FACTORES PRONÓSTICOS PREVIOS AL TRATAMIENTO

#### 1.6.3.1.1 El PSA (antígeno prostático específico)

El PSA en el momento del diagnóstico se tiene en cuenta en todos los nomogramas pronósticos previos a la prostatectomía radical. Existe controversia en cuanto a si existe relación significativa del PSA al diagnóstico con la enfermedad metastásica (139) (140).

## 1.6.3.1.2 GLEASON DE LA BIOPSIA

Un Gleason en la biopsia más elevado es un significativo factor pronóstico en la mayoría de los estudios publicados para tanto enfermedad metastásica como muerte cáncer específica y supervivencia global (20).

## 1.6.3.1.3 ESTADIO CLÍNICO, T: CATEGORÍA cT

El estadio clínico en la enfermedad localizada se ha basado hasta en el tacto rectal. Es un factor pronóstico de cáncer significativo (141). Según Morote (142) el tacto rectal nos ayuda a evitar resonancia en aquellos pacientes con sospecha de cáncer de próstata con tacto rectal positivo y PSA  $\geq 10$ ng/ml. El resto de los pacientes se pueden beneficiar para conocer el estadio clínico de la realización de una RMN (Resonancia Magnética Nuclear) (143).

## 1.6.3.1.4 NIVEL DE AFECTACIÓN DE LA BIOPSIA.

Los distintos métodos de describir la afectación tumoral en una biopsia, desde los milímetros de afectación en un cilindro, el porcentaje tumoral en total; el porcentaje de afectación de un cilindro y el porcentaje de cilindros afectados, todos ellos son considerados factores pronósticos por separado, por lo que los paneles de expertos recomiendan la descripción lo más completa posible (144).

## 1.6.3.2 RECIDIVA BIOQUIMICA

Los datos disponibles en la literatura describen que la recidiva bioquímica aumenta el riesgo de metástasis a distancia, muerte por cáncer de próstata y un más alto rango de mortalidad global (20) (145).

### 1.6.3.2.1 El PSA DT (PSA doubling time)

Su cálculo en la recidiva bioquímica después de PRR se relaciona con la muerte cáncer específica, enfermedad metastásica y mortalidad global (146) (20). Conocer el intervalo de riesgo precisa de nuevas investigaciones.

## 1.6.4 OTROS FACTORES

### 1.6.4.1 CALIDAD DE VIDA

Se ha incluido por primera vez en las guías europeas de CaP del 2018, un apartado para la valoración y cuantificación de la calidad de vida en los pacientes con cáncer de próstata debido a la importancia cada vez mayor que este aspecto tiene en nuestros pacientes. El tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata afecta a un individuo tanto física como mentalmente, tanto en las relaciones cercanas como en su trabajo y esto significa en su calidad de vida (147). Pero además puede tener implicaciones pronósticas. Los test descritos en la literatura para comprobar el impacto de los distintos tratamientos para el CaP son el FACT-G, FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy), QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), QLQ-PR 25(EORTC QLQ-PR 25), EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite), UCLA PCQoL (California Los Angeles Prostate Cancer Index). Son test que incluyen dominios urinarios, sexuales, intestinales, escalas de ansiedad, bienestar social, familiar. Son test complejos de realizar por los pacientes y de cuantificar por parte de los clínicos. Existen además test genéricos de calidad de vida como el SF-36 y su versión reducida, el SF-12. En pacientes con prostatectomía radical de próstata se han utilizado, el UCLA, el FACT-G, el FACT-P, el SF 36. El SF-36 es un test validado en castellano. Tiene 3 niveles en número de preguntas, SF-36, SF-12 y SF-8 (148).

También se han utilizado algunos específicos de síntomas como el International Prostate Symptom Score (IPSS); el International Index of Erectile Function (IIEF) y el International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ) (149). El IIEF contiene 15 ítems relativos a 5 dimensiones de la función sexual masculina: Función eréctil (6 ítems), función orgásmica (2 ítems), deseo Sexual (2 ítems), satisfacción con el acto sexual (3 ítems) y satisfacción Global (2 ítems). Las escalas de respuesta de los ítems son de 5 o 6 opciones que van de 0 (ausencia de actividad sexual) o 1 (frecuencia o calidad más baja) a 5 (frecuencia o calidad más elevada). Con la suma de las respuestas seleccionadas en los ítems se

obtiene una puntuación para cada dimensión con un rango: de 1 a 30 en función eréctil, de 0 a 10 en función orgásmica, de 2 a 10 en deseo sexual, de 0 a 15 en satisfacción con el acto sexual y de 2 a 10 en satisfacción global (150). El IIEF 6 se reduce a la función eréctil (5 ítems) más 1 ítem de satisfacción global. La relación cáncer y calidad de vida está definitivamente integrada en las guías de práctica clínica pero la visión de la calidad de vida como factor pronóstico no está aún valorado adecuadamente probablemente.

Aunque la calidad de vida fue identificado como posible factor pronóstico desde hace más de un cuarto de siglo (151) (152), la variabilidad en la metodología de los estudios de calidad de vida ha dificultado poder realizar análisis comparativos. El cuestionario EORTC QLC-30 ha mostrado una clara relación de la calidad de vida con la supervivencia global (153). Se ha asociado el dolor de manera significativa con la supervivencia global después de que otros factores clínicos estén controlados. La importancia de establecer un diagnóstico temprano de ansiedad y depresión en un paciente con cáncer no solo a lo largo de su proceso sino en el momento del diagnóstico puede tener implicaciones clínicas (154). Un diagnóstico temprano y su tratamiento adecuado pueden mejorar el pronóstico.

Conocer la valoración de la calidad de vida de un paciente nos permitirá hacer un mejor planteamiento terapéutico personalizado e incluso ayudarnos a conocer el pronóstico de su enfermedad cancerosa.

Dentro de las múltiples incógnitas acerca del cáncer de próstata la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos está siempre presente y precisa de la colaboración entre investigadores clínicos y básicos.



# *Hipótesis*







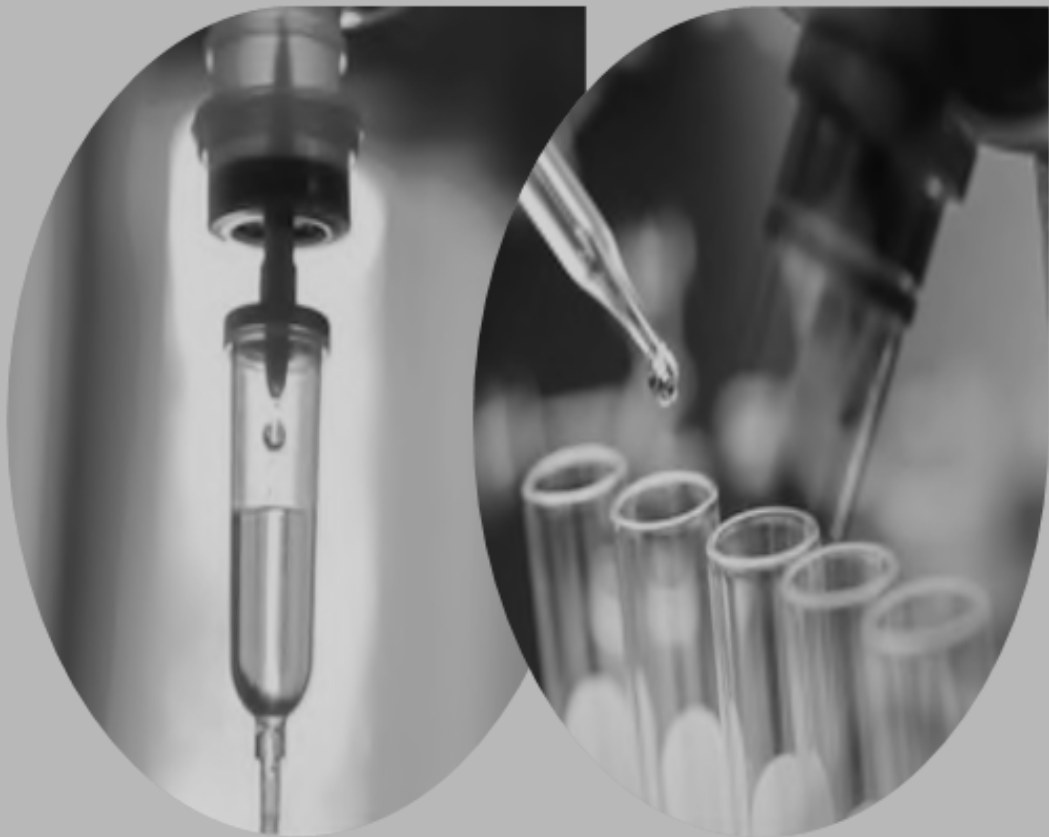
## 2. HIPÓTESIS

La investigación clínica y la investigación básica tienen que desarrollarse de un modo integrado para obtener resultados aplicables a nuestros pacientes. Es fundamental que esta investigación traslacional forme parte del esquema de trabajo diario en un servicio asistencial.

La hipótesis de la presente tesis doctoral establece que un protocolo normalizado de trabajo en el contexto de un estudio prospectivo en cáncer de próstata sienta las bases para la investigación traslacional en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos. Es posible establecer una serie de pautas entre médicos, enfermeros, auxiliares, administrativos y celadores, en los diferentes lugares de trabajo (consultas en centros de atención especializada, consultas en hospital terciario, quirófanos de cirugía mayor, quirófano ambulatorio y la secretaría del Servicio). Esta iniciativa ha de ser ejecutada de un modo coordinado, con pasos preestablecidos, con la seguridad de tener una continuidad en el tiempo independientemente de las personas implicadas en un espacio temporal.



# *Objetivos*





## 3. OBJETIVOS

Para contrastar la hipótesis propuesta, planteamos dos objetivos principales:

### 3.1 OBJETIVO 1

El establecimiento de un sistema de trabajo protocolizado continuo para investigación clínica e investigación básica a corto, medio y largo plazo en un Servicio de Urología.

Este objetivo se divide en dos sub-objetivos:

#### 1.1 Fases de implementación del circuito para cáncer de próstata.

Relación Urología - Biobanco.

Relación Urología - Biobanco – Anatomía patológica

#### 1.2 Extensión traslacional del circuito a la búsqueda experimental de biomarcadores no invasivos.

Relación Urología – Biobanco - Anatomía patológica – Biobanco - Investigación básica.

## 3.2 OBJETIVO 2

Desarrollo y explotación de una base de datos con información epidemiológica, patológica, clínica, bioquímica y funcional. El seguimiento mínimo se establece en 5 años.

Este objetivo tiene tres sub-objetivos:

2.1. Desarrollo de la base de datos.

2.2. Manual para completar la base de datos de prostatectomía radical robótica.

2.3. Explotación de variables incluidas en la base de datos para la identificación de parámetros pronósticos. El seguimiento mínimo se establece en 5 años.

# *Material y Métodos*







## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

En los últimos 10 años en nuestro centro, los pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado e indicación quirúrgica han sido tratados con la técnica de prostatectomía radical robótica (PRR). El protocolo estándar de estudio de diagnóstico de pacientes con sospecha de CaP por tacto rectal y/o PSA elevado, se realiza con biopsia ecodirigida transrectal, tomando 12 muestras.

Realizamos un estudio clínico prospectivo desde el 2009 de pacientes con cáncer de próstata intervenidos como casos problema. Los criterios para realizar una prostatectomía abierta en nuestro centro, siguen la clasificación de la EUA adaptada de D'Amico) (144) (Tabla M2). Estos criterios son: pacientes de bajo riesgo que deciden cirugía; pacientes con riesgo intermedio y por último pacientes de alto riesgo y localmente avanzado dentro de un tratamiento multimodal.

Tabla 1 (M1) Material y métodos - Grupos de riesgo de EAU de recidiva bioquímica

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
<b>Localised</b>			<b>Locally advanced</b>

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Desde el 2012 se añade al estudio clínico un estudio de investigación básica sobre cáncer de próstata estableciendo como casos control pacientes intervenidos de patología benigna de próstata. Se implementa a partir de 2012 la recogida de muestra de la pieza quirúrgica para biobanco y muestras de orina y sangre para realizar estudios moleculares con su correspondiente consentimiento informado para ello.

## 4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen como casos problemas a pacientes desde 2009 a los que se les ha realizado prostatectomía radical con:

1. Diagnóstico histológico de CaP.
2. Esperanza de vida estimada superior a 10 años.
3. Aceptación por parte del paciente y firma del consentimiento informado de recogida de muestra de orina, sangre, tejido para biobanco y de sus datos clínicos en base de datos.

Se incluyen como casos control a partir del 2012 a:

1. Pacientes sin sospecha de cáncer de próstata (CaP) sometidos a cirugía y con diagnóstico por anatomía patológica de patología benigna. La cirugía de la patología benigna puede ser tanto por vía trasuretral, bien por resección de próstata bien por enucleación por Laser Holmium, como por vía abdominal, prostatectomía retropúbica ó trasvesical.
2. Aceptación por parte del paciente del consentimiento informado de recogida de muestra de orina, sangre, tejido para biobanco.

## 4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyen del estudio los pacientes que cumplen algunos de los siguientes criterios:

1. Enfermedad metastásica.
2. Esperanza de vida estimada inferior a 10 años.
3. No aceptación por parte del paciente de los consentimientos informados.
4. Prostatectomía radical como cirugía de rescate tras otros tratamientos de intención curativa.
5. Cualquier tratamiento neoadyuvante o adyuvante del cáncer de próstata.

## 4.3 COHORTE A ESTUDIO DEL OBJETIVO 2

Se realiza análisis retrospectivo de un estudio prospectivo de un total de 1148 pacientes intervenidos desde enero del 2009 mediante prostatectomía radical robótica hasta diciembre de 2019.

Para el objetivo 2.2 seleccionamos a los pacientes con un seguimiento mínimo de 5 años. Esto es, del total de 1148 pacientes con prostatectomía radical analizamos las PRR realizadas entre el año 2009 al 2014. La cohorte a estudio clínico resulta ser de 667 pacientes. La actualización de los datos está realizada hasta diciembre de 2019. Identificamos a los pacientes por grupos de riesgo según guías de la Asociación Europea de Urología 2019 (144), en pacientes de bajo riesgo, intermedio y alto riesgo (Tabla M1) y adaptando los resultados patológicos a la clasificación de la International Society of Urological Pathology del año 2014 (ISUP 2014) (155) en los grados histológicos (Tabla M2).

Tabla 2 (M2) Material y métodos - Clasificación Gleason e ISUP 2014

Gleason Score	ISUP Grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Los pacientes a partir del 2012 tienen además de los datos clínicos, recogidas muestras de orina, de sangre y de tejido prostático en el biobanco del HUB. Se distribuyen las variables en factores del paciente, factores del tumor, factores de la técnica y factores de seguimiento, en total 205 variables.

## 4.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para las investigaciones clínicas que se realicen en el Hospital Universitario Basurto se precise la aceptación por parte del Comité de Ética para Investigación Clínica (CEIC). El cronograma de dichos consentimientos se irá desarrollando a lo largo del estudio y anexos.

### 4.4.1 CONSENTIMIENTO DE BIOBANCO

Desde el 2010 se han ido aplicando diferentes consentimientos para la recogida de muestras de orina, sangre y tejido de nuestros pacientes que se describirán posteriormente.

### 4.4.2 CONSENTIMIENTO ESPECÍFICO DE PROYECTO

En el caso de que las muestras vayan asociadas a un proyecto, se ha de solicitar, además, consentimiento específico previa evaluación y aprobación de Comité de Ética. Este estudio de cáncer de próstata fue solicitado por el investigador básico y aprobado por el CEIC en el 2011 pero no se comenzó hasta enero de 2012 en nuestro caso (CEIC código OHEUN11-12 y OHEUN14-14).

## 4.4.3 CONSENTIMIENTO DE DATOS CLÍNICOS

Para la recogida de datos clínicos el estudio fue aprobado por el comité de ética y ensayos clínicos del Hospital Universitario Basurto con fecha 19 abril de 2017 para incluir en base de datos a los pacientes intervenidos de cáncer de próstata a lo largo de su evolución.

## 4.5 ROBOT DA VINCI: PROSTATECTOMÍA RADICAL ROBÓTICA

En enero de 2009 se instala en el Hospital Universitario Basurto el robot Da Vinci. Hasta el 2017, se dispone en nuestro centro del robot Da Vinci "S" y desde entonces, del modelo "Xi". Desde el 2009 la técnica quirúrgica de elección de tratamiento de cáncer de próstata localizado es la prostatectomía radical robótica.

### 4.5.1 CIRUJANOS

Desde el año 2009-2017 la técnica es realizada por 3 cirujanos robóticos (1, 2 y 3) excepto en el 2009 que hubo un cuarto cirujano durante 6 meses. El hecho de ser realizada la técnica por únicamente 3 cirujanos mayoritariamente implica más de 40 cirugías al año por cirujano y su participación en otras 30-40 como colaborador. Esto conlleva la visualización de al menos 80 cirugías/año, lo que ofrece experiencia y menor variabilidad personal de la técnica. Todos los cirujanos eran además, cirujanos experimentados tanto en cirugía laparoscópica como abierta de más de 10 años. El cirujano 3 es tutorizado inicialmente por los cirujanos 1 y 2. A partir del 2018 hay un 4º cirujano y en el 2019 se ha incorporado un 5º cirujano.

El ayudante en la mayor parte de los casos es un residente y en menor porcentaje un adjunto del Servicio de Urología.

## 4.5.2 TÉCNICA

La técnica de prostatectomía de todos los cirujanos en nuestro hospital se basa en la descrita por Mani Menon (10) y difundida posteriormente por Pattel (156). Se realiza vía transperitoneal con resección completa de la próstata y vesículas seminales.

La técnica inicial consiste en la apertura del espacio de Retzius y liberación del espacio prevesical hasta la fascia endopélvica. Valoración de presencia de arterias accesorias para mantenerlas siempre que sea posible. Apertura de fascia endopélvica con conservación o no de los ligamentos puboprostáticos. Liberación del ángulo uretroprostático y sutura de plexo venoso de Santorini. Se continúa con la sección del cuello vesical hasta acceder al espacio de las vesículas seminales que se extraen en su totalidad. En este punto se realiza la preservación o no de las bandeletas neurovasculares. Finaliza la prostatectomía con la liberación uretral cuidadosa, embolsado de pieza y anastomosis uretrovesical.

La conservación de las bandeletas neurovasculares para mantener la erección y mejorar la continencia se establece en función de las características clínico-patológicas previas a la intervención y de la sospecha o no, de afectación extracapsular de la próstata durante la cirugía. Cuando el estadio clínico es de alto riesgo de invasión extracapsular (cT2c, cT3 ) o el ISUP >3 o se describe en la RMN posible afectación extracapsular (144) se considera contraindicación relativa.

La linfadenectomía se realizaba en los primeros cuatro años de nuestro estudio, cuando la probabilidad de afectación linfática cumplía criterios según las tablas de Partin (157). Desde el 2013 se utiliza de manera estandarizada el nomograma de Briganti (138). En el período de este estudio (2009-2014) se realiza linfadenectomía ilioobturatriz bilateral.

Aunque la descripción previa es común a todos los cirujanos, cada paso de la cirugía ha ido evolucionando a lo largo de los años en función del desarrollo de la técnica y de las preferencias de cada cirujano. Se describen las diferencias a cada nivel de la intervención:

## 4.5.2.1 TÉCNICAS ANTI-INCONTINENCIA

A nivel del ápex, el cirujano 2, preserva la longitud máxima de la uretra distal con disección detallada, el cirujano B y el C priorizan la posible afectación del ápex y secciona mayor longitud uretral.

El cirujano 1 secciona los ligamentos puboprostáticos y realizan una suspensión parauretral a pubis entre los años 2009-2016. Desde el año 2017 sustituye la suspensión parauretral por la suspensión de anastomosis vesicouretral a pubis.

El cirujano 2 mantiene los ligamentos puboprostáticos y preserva la cara anterior del cuello y si es posible la cara posterior asociando refuerzo posterior desde el año 2017.

El cirujano 3 seccionan los ligamentos puboprostáticos y realizan una suspensión parauretral a pubis entre los años 2009-2016 y a partir del 2017 mantiene los ligamentos puboprostáticos y preserva la cara anterior del cuello y si es posible la cara posterior y sustituye la suspensión parauretral por la suspensión de anastomosis vesicouretral a pubis.

## 4.5.2.2 TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE BANDELETAS NEUROVASCULARES

El cirujano 2 realiza preservación neurovascular posterolateral siempre que es posible y el cirujano 1 y 3 mayoritariamente posterior. El cirujano 2 realiza disección atérmica de las vesículas seminales con clips vasculares cuando realiza preservación neurovascular, 1 y 3 en cambio, realizan disección térmica.

Otras variaciones técnicas que se tendrán en cuenta serán la preservación o no de la fascia endopélvica realizada únicamente por el cirujano 2.

## 4.6 . PROTOCOLO CLÍNICO CÁNCER DE PRÓSTATA

### 4.6.1 VIA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES AL ALTA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ROBÓTICA

En el 2009, al inicio de la técnica robótica para la prostatectomía radical, se realiza el diseño de la vía clínica (Figura M1) y recomendaciones al alta de la prostatectomía radical robótica (Anexo 1).

La vía clínica establece por escrito los pasos habituales que los pacientes darán desde su ingreso, el mismo día de la intervención y hasta el día del alta. Para validar esta vía clínica se realiza revisión de la misma, semanal durante 3 meses en las sesiones clínicas del Servicio de Urología hasta establecer, con la idiosincrasia de nuestro centro, por escrito, la secuenciación de la actuación médica y el seguimiento durante su ingreso. A los 3 meses se redactó el documento tras las modificaciones semanales. Tres meses después se redacta la definitiva y es validada por Osakidetza (Figura M1). En cuanto a las recomendaciones al alta se realiza el mismo procedimiento, pero su validación se realiza en un periodo más corto, un mes, puesto que la variación respecto a la cirugía laparoscópica de próstata, realizada los años anteriores a la técnica robótica, es mínima y estaba ya previamente establecida.

Se pretende mantener informados a los pacientes desde su ingreso con el objeto de mejorar su confort, su calidad de vida, estableciendo una estancia media satisfactoria para ellos.



# Material y métodos

Se les explica que la PRR es un procedimiento que se realiza bajo anestesia general que llevará un drenaje y una sonda uretral al salir del quirófano. El drenaje se retirará estando en el hospital y la sonda en su centro de salud al 10º día en la etapa a estudio (8º en la vía clínica actual).

**Osakidetza**  
URUGAIKO KONTSULTA  
CONSULTA DE UROLOGÍA

**Osakidetza**  
URUGAIKO KONTSULTA  
CONSULTA DE UROLOGÍA

**ROBOTEZ LAGUNDUTAKO PROSTATEKTOMIA ERRADIKALA**  
PROSTATEKTOMIA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT

**0. EGUNA:**

- Zure ohiko medikazioa ekarri beharko duzu.
- Ez hartu ez likidori ez janaririk interbentzioa hasi baino 6 ordu lehenagotik.
- Kirurgia egin aurretik, dutza hartu beharko duzu.
- Areitza dk. Pabiloan ingesatuko zaitugu (quirófano zentralak).
- Zain barneko bide bat jarriko dizugu antibiotikoa emateko eta, ebakuntza ostean behar izanez gero, bertatik serumak, lasaigarriak edo odolota sartzeko.
- Kirofanoan, galtzerdi elastikoak jarriko dizkizugu, tronborik es sortzeko; eta, ebakuntza ostean kenduko dizkizugu.
- Interbentzio kirurgikoa amaitu eta kirofanotik irtetean, pazienteak zauri txiki batzuk edukiko ditu abdomenean, eta drainadura bat eta zunda bat maskuriari, gernua kanporatzeko; eta, horrela, koagularik ez sortzen saiaturko gara.
- Familiari interbentzioaren berri emango zaio.
- Horez gain, tratamendu anticoagulatzaileari ekingo zaio, larrazalpeko heparina-injekzio bat emanda. Hori, 24 orduko behin egingo da, behar beste denboran. Hala ere, pazienteak mugluri egingo du hankak, zirkulazioari laguntzeko.
- Interbentzioa amaitu eta 6 orduko, likido-tolerantziari ekingo dio.
- Eseri, tolerantzen duenean.
- Dietari apurka ekingo dizugu; eta, behar bezala toleratuz gero, bera barneko bidea salinizatuko dizugu.
- Ohiko medikazioa hartzen hasiko zara, gainbegirata betiere.
- Jalki eta paseatu beharko duzu.

**DÍA 0:**

- Traerá su medicación habitual.
- No tomará líquidos ni alimentos en las 6 horas previas a la intervención.
- Deberá ducharse antes de la cirugía.
- Ingreso en el Pabellón Dr. Areitza (Quirófanos centrales).
- Al ingreso se le colocará una vía intravenosa, para administrarle el antibiótico, y en el postoperatorio pasarle sueros, calmantes o reposición hemática, si fueran necesarios.
- En el quirófano se le colocarán medias elásticas para prevenir la formación de trombos que se retirarán en el postoperatorio.
- Al finalizar la intervención quirúrgica, el paciente saldrá de quirófano con unas pequeñas heridas en el abdomen, un drenaje y una sonda en la vejiga para evacuar la orina, y así intentar evitar la formación de coágulos.
- La familia será informada del desarrollo de la misma.
- También iniciará tratamiento anticoagulante con una inyección subcutánea de heparina que se repetirá cada 24 horas durante el tiempo que precise. Así mismo deberá mover las piernas para favorecer la circulación.
- A las 6 horas de la intervención iniciará tolerancia a líquidos.
- Sentar cuando tolere.

**DÍA 1:**

- Iniciará dieta de forma progresiva y si tolera adecuadamente se le salinizará la vía intravenosa.
- Comenzará a tomar su medicación, siempre supervisado.
- Deberá levantarse y pasear.

**1-2. EGUNA:**

- Drainadura eta bide salinoak kenduko dizkizugu, bera barneko tratamendurik behar ez baduzu.
- Alta emango dizugu, zunda jarrita eta zauri kirurgikoa grapak daramatzazula. Behar izanez gero, Etxeko Ospitalizazio Zerbitzuaren balorazioa eskatuko da, alta haren ardurapean emateko (ez da ohikoa).
- Erizainek gomendio-ori bat emango dizute, zunda nola zaindu jakin dezazun.
- Erizaintzako Keg-el-en ariketa-ori emango dizute (uretrako zunda kendutakoan egiteko), baina alta osteko zainketa-ori ere.

**ETXEAN:**

- Grapak, normalean, zure Osasun Zentroan kenduko dizkizute, kirurgia egin eta 7-8 egunera.
- Batzuetan, ebakuntzaren ostean, odolota ateratzen da gerruarekin batera. Hori gertatzen bada, edan likido ugari, ura batez ere, eta arazoa konpondu egingo da.
- Odoljarioa eteten ez bada, eta arduratuta bazaude, egin kontsulta zure medikuari, edo Joan Larrialdi Zerbitzura.
- Zunda zure ambulatorioan kenduko dizute, interbentzioa egin eta 8 egunera, gutxi gorabehera. Hasieran, oso sarri izaten da gerru-inkontinentzia, eta, horregatik, baliteke babesgarriak eraman behar izatea, pixoihalak edo kompresak. Inkontinentzia hori, apurka, gutxitzen joango da; baina, kasu gutxi batzuetan, betirako izan daiteke.
- Kontsultan informazioa jasotzen duzuean prostataren azterketa anatomo-patologikoaren emaitzei buruz, zure medikuak azalduko dizu ea beharrezkoa den ala ez besteakoa tratamenduren bat egitea, eta nolako segimendua egin behar zaizun.

**Aurretik adierazitako guztia aldatu egin daiteke, baldin eta konplikazioen bat gertatzen bada, honekin batera doan eta sinatu eta itzuli behar duzun baimen informatuan azaltzen direnetakoren bat, hain zuzen ere.**

**DÍA 1-2:**

- Retirada del drenaje y vía salina sino precisa tratamiento IV
- Sería dado de alta con sonda y grapas en la herida quirúrgica. Si precisase, se solicitará valoración por parte del Servicio de Hospitalización Domiciliaria para ser dado de alta a cargo de dicho servicio. (No es lo habitual).
- Enfermería le entregará una hoja de cuidados de sonda.
- Enfermería entregará hoja de ejercicios de Kegel que realizará al retirar la sonda uretral y hoja de cuidados al alta.

**EN CASA:**

- Las grapas habitualmente se retiran en su Centro de Salud a los 7-8 días de la cirugía.
- A veces, después de la operación se produce un sangrado por la orina. Si esto sucede, debe beber abundantes líquidos, especialmente agua, con lo que el problema se resuelve.
- Si el sangrado persiste y es alarmante, consulte a su médico o acuda al Servicio de Urgencias.
- La sonda se le retirará en su Ambulatorio aproximadamente a los 8 días de la intervención. Al principio es muy frecuente la incontinencia de orina lo que puede obligarle a llevar pañales o compresas de protección. Esta irá disminuyendo progresivamente aunque en un pequeño número de casos puede ser permanente.
- En la consulta, cuando se le informe del resultado del estudio anatomo-patológico de la próstata, su médico le explicará si es necesario realizar otros tratamientos o no y el seguimiento que precisa.

Todo lo anterior puede sufrir variaciones, si aparece, algún tipo de complicación de las expuestas en el consentimiento informado que se adjunta debe firmar y devolver.

OSI\_REV\_2\_OCT\_2018  
Pag. 117

OSI\_REV\_2\_OCT\_2018  
Pag. 2 de 2

Figura 1 (M1) Material y métodos - Vía clínica de prostatectomía radical robótica HUB

## 4.6.2 VISITAS PREOPERATORIA Y DE SEGUIMIENTO

Se establece un protocolo de estudio prospectivo de los pacientes que van a ser intervenidos de prostatectomía radical y de su seguimiento. A lo largo del seguimiento se analizan los resultados oncológicos con PSA, historia clínica y las pruebas necesarias según protocolo actualizado de las guías europeas de Urología (144). Se estudian también los resultados funcionales con test de calidad de vida general, de función sexual y de incontinencia.

# Material y métodos

El esquema temporal de estudio incluye la visita preoperatoria y las de seguimiento y se establece comenzando con estudio preoperatorio, visita al mes, a los 3, 6,12,18 y 24 meses para control funcional y oncológico de la técnica robótica (Tabla M3). A partir de los 24 meses se realiza seguimiento clínico y oncológico fundamentalmente y no se realizan cuestionarios funcionales.

Tabla 3 (M3) Material y métodos - Protocolo seguimiento funcional y oncológico los primeros 24 meses posteriores a la cirugía

	Preop	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Hª clínica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PSA (ng/ml)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Continencia(nºcom)		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Climacturia			Sí	Sí	Sí		
Curvatura				Sí	Sí		Sí
Acortamiento				Sí	Sí		Sí
Erección				Sí	Sí		
Tratamiento erección				Sí	Sí		Sí
Respuesta a IPDE5				Sí	Sí		

# Material y métodos

Porcentaje respuesta erección					Sí		
Rango IIEF				Sí	Sí		SI
IIEF	Sí		Sí	Sí	Sí		Sí
ICIQ-SF	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		
SF-12 V2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		

## 4.6.2.1 CONTROL DE FACTORES FUNCIONALES EN EL SEGUIMIENTO

Factores funcionales son aquellos que se refieren a la función sexual y a la continencia.

### 4.6.2.1.1 FUNCIÓN SEXUAL

Se selecciona para la cuantificación de la función eréctil el Índice Internacional de Función Eréctil, IIEF 6 (1 hoja) (Anexo 2). Este test cuantifica la función eréctil (5 ítems) mas 1 ítem de satisfacción global y se puntúa del 0 al 30, siendo disfunción severa menor o igual a 5; moderada a severa de 6 a 10; moderada 11 a 16; leve 17 a 25 y no disfunción eréctil mayor de 26. El IIEF completo tiene 15 ítems resultando demasiado tedioso para los pacientes por lo que se optó por la versión corta IIEF6 que es el más utilizado en la literatura. Por esta razón y hasta fijar los cuestionarios a realizar no hay cuestionarios completos en el seguimiento de los pacientes de los primeros años del estudio.

El tratamiento más habitual de la disfunción eréctil es oral con inhibidores de la fosfodiesterasa E5 (IPDE5). Otros tratamientos son bomba de vacío, prótesis de pene o alprostadil. El alprostadil (prostaglandina E1) puede administrarse intracavernoso, intrauretral (Muse®), comercializado en España en 2014, o en crema (Virirec®), comercializado en 2015. Es por ello que estos tratamientos apenas se aplican en la muestra del Objetivo 2.2 que engloba pacientes entre 2009 a 2014.

Alteraciones morfométricas como curvatura de pene y acortamiento subjetivo del tamaño del pene se controlan a partir de los 6 meses hasta los 24 meses.

La recuperación de la función eréctil se considera que debe favorecerse con la llamada “rehabilitación peneana” que, además, debe ser temprana (158). Se diseña desde el inicio de la técnica un protocolo de rehabilitación peneana para que los resultados funcionales de los pacientes puedan ser comparables (Figura

1). Se elige el Tadalafilo 5 mg diario como tratamiento inicial de elección en la visita del mes porque se considera que implica al paciente en su tratamiento con la toma diaria de la medicación. Se mantiene el tratamiento durante 2 meses. En caso de no respuesta tras dos meses la segunda opción es tadalafilo a dosis de 20mgrs (Figura 1). En la visita de 3 meses, si la respuesta ha sido negativa se cambia la dosis de tadalafilo a 20 mgr a demanda, esto es, cuando desee mantener una relación sexual. Si no responde se le deriva a consulta de Andrología para explicarle en primer lugar la auto-inyección de prostaglandina E1 a demanda, dosis de 20 microgramos.

## PAUTA TRATAMIENTO PRESERVACIÓN DE BANDELETAS

- Visita 1º mes:** Comenzar con Tadalafilo 5 mg durante 2 meses
- Visita 3 meses:** Respuesta positiva: continuar con el tratamiento hasta que decida el paciente  
Respuesta negativa: cambiar a Tadalafilo 20 mg 3 meses a demanda
- Visita 6 meses:** Respuesta positiva a Tadalafilo 20 a demanda. Continuar  
Respuesta negativa a Tadalafilo 20 a demanda: cta en Andrología para autoinyección a demanda.

El tratamiento no se considerará fallo hasta los 24 meses de la intervención.

Figura 2 (M2) Material y métodos - Protocolo de rehabilitación peneana

Una vez pasado el período de rehabilitación (4-6 meses) si el paciente mantiene una disfunción eréctil se pasaría a tratamiento. Se le explica entonces las distintas posibilidades de tratamiento: toma de otros IPDE5; tratamiento con prostaglandina intracavernosa a dosis de 20 microgramos ( $\mu$ gr) y prostaglandina de menos de 20 $\mu$ gr; uso de bomba de vacío; prostaglandina intrauretral (Muse®, Virirec®), asociación de fármacos o implantación de prótesis de pene. El tratamiento es evaluado a los 6,12 y 24 meses (Tabla M4).

La medición de la función eréctil se realiza mediante test validado IIEF6 fundamentalmente realizado a los 3, 6, 12 y 24 meses. Conscientes de la falta de claridad de los test validados para algunos pacientes, se añade entrevista

# Material y métodos

clínica sobre la función eréctil expresada de dos formas diferentes. Una de ellas como de porcentaje de erección conseguida mayor o menor del 50% en visita de los 12 meses y la otra manera, erección sí, erección no o no quiere, en la visita 6 y 12 (Tabla M4).

Tabla 4 (M4) Material y métodos - Control de función eréctil

Función eréctil								
Erección	Si	No	No quiere					
Tratamiento erección	IPDE5 si	IPDE5 no	Pg20	Pg<20	Bomba de vacío	Muse	Virirec	Prótesis
Respuesta a IPDE5	No respuesta	Parcial	Total	No desea	No tolera			
% respuesta erección	>50%	<50%						
Rango IIEF	≤5	6-10	11-16	17-25	>26			
IIEF 6	6items							

La respuesta al tratamiento se cuantifica de diferentes maneras a lo largo del seguimiento. A los 6 y 12 meses se estratifica como, no respuesta, respuesta parcial, respuesta total, no quiere tratamiento y no tolera el tratamiento.

Se interroga al paciente por la asociación del orgasmo con pérdida de orina (climacturia) a los 3, 6 y 12 meses. En la historia clínica si existe climacturia, se cuantifica subjetivamente en gotas versus abundante. La curvatura y acortamiento subjetivo se estima en respuesta “sí”, respuesta “no” a los 6,12 y

24 meses que se estima que los cambios morfométricos pueden ocurrir (Tabla M5) (159).

Tabla 5 (M5) Material y métodos - Orgasmo / morfometría peneana

Orgasmo/Morfometría		
Climacturia	Si	No
Curvatura	Si	No
Acortamiento	Si	No

#### 4.6.2.1.2 CONTINENCIA:

La continencia se cuantificaba según el cuestionario ICIQ- SF (1 hoja) (Anexo 3) al mes, 3, 6 y 12 meses y según la cantidad de compresas usadas. El cuestionario ICIQ-SF es un test autoevaluado por el propio paciente que identifica a las personas con incontinencia de orina, el impacto de las pérdidas de orina sobre su calidad de vida así como los resultados del tratamiento. Se considera incontinencia urinaria a cualquier cifra en el test superior a 0. El rango de puntuación obtenida puede oscilar entre los 0 y los 21 puntos, donde los valores más altos indican un aumento en la gravedad de los síntomas según la propia percepción del paciente (Tabla M6).

La cuantificación según el nº de compresas se establece en incontinencia leve (1 compresa/día), moderada (2 ó 3 compresas /día) o severa (más de 3). No incontinencia se considera a no uso de compresas. Hay pacientes con pérdidas de orina únicamente con los esfuerzos y que no usan compresas. A estos pacientes se les ha considerado como continentales (no uso de compresa), aunque estén cuantificados de manera independiente en este estudio.

# Material y métodos

El seguimiento de la continencia se mantiene hasta el año, que se considera el período de posible recuperación (160)(162)(160)(159) (158) (157) (156) (151) (147) (191) (190) (189) (188) (187).

En el caso de que el paciente use compresas y le incomode se realiza test de la compresa (*Pad test*) consistente en pesar las compresas que usa el paciente en un día para cuantificar el volumen de pérdida de orina diaria en condiciones normales. Si la pérdida es mayor de 100 se le considera paciente con incontinencia potencialmente quirúrgica.

Tabla 6 (M6) Material y métodos - Control continencia

Control de continencia						
TIPO DE INCONTINENCIA	No escape	Escape con esfuerzos	Leve	Moderada	Grave	
Nº compresas/día	0	0	1-2	2-3	> 3	
TIPO DE INCONTINENCIA	Continente	Incontinente				
ICIQ-SF	0	1-7	>7			
	0	>1				
Pad test	0	Con peso				



## 4.6.2.2 CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA.

En un principio, 2009 y primeros meses de 2010 se utilizaron test de calidad de vida específicos para prostatectomía radical de UCLA PCQoL (California Los Angeles Prostate Cancer Index) que requerían tiempo adicional en la consulta para poder dar las pertinentes explicaciones. Incluían test de calidad de vida SF-36, más 20 preguntas de cáncer de próstata, 18 de datos demográficos y un historial médico breve. Todos ellos se descartan para el análisis y para su uso posterior. En aras de la sostenibilidad con los recursos de personal y tiempo disponibles se decidió recoger cuestionario SF 12 de calidad de vida (1 hoja) (Anexo 4). Este requiere de permisos para su métrica que no se ha podido disponer de manera que utilizaremos las preguntas de manera independiente para el estudio. Este test se entrega en el preoperatorio y al mes, mes 3, 6 y mes 12 posteriores a la cirugía (Tabla M3).

## 4.6.2.3 CONTROL DE RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Siguiendo nuestro protocolo de visitas, a los pacientes se les realiza el primer PSA de control al tercer mes, excepto a los pacientes de alto riesgo que se realiza al mes de la cirugía. Se recomienda esperar al menos 4 a 6 semanas para realizar el primer PSA con objeto de que desaparezca del torrente circulatorio tras la extirpación de la próstata.

Posteriormente se realizará PSA en la vista del 6º mes posoperatorio y a continuación cada 6 meses (Tabla M3). En caso de progresión o sospecha de progresión se realizan PSA adicionales. Se solicitan pruebas de imagen cuando se precisan por datos clínicos o analíticos y siempre que ello pueda conllevar un posible cambio de actitud con el paciente.

## 4.6.2.4 PROGRESIÓN

Consideramos con el término “progresión” a la recidiva bioquímica después de la prostatectomía radical robótica cuando el PSA > 0,2 ng/ml y con un análisis de confirmación posterior (144).

Se considera tratamiento adyuvante a aquel realizado en los pacientes de alto riesgo de recurrencia a causa de hallazgos patológicos adversos. La radioterapia (RT) adyuvante es habitualmente administrada dentro de los 6 meses después de la prostatectomía. No consideraremos progresión a los pacientes con radioterapia adyuvante, es decir con radioterapia dentro de los 6 meses posteriores a la cirugía. La radioterapia de rescate la consideramos a la administrada a más de 6 meses de la cirugía, cuando hay recidiva bioquímica. Se tendrá en cuenta si se administra concomitantemente a la radioterapia tratamiento corto con hormonas (<6 meses) vs largo (con hormonas más de 6 meses) vs sin hormonas.

Se registran en el seguimiento los valores de PSADT (doubling time) y la velocidad de PSA en ng/ml/año, calculados a partir de 3 valores de PSA (superiores a 0,1) en intervalos de aproximadamente 3 meses y siempre dentro de un periodo de un año. En ocasiones, se pueden hacer con solamente 2 valores de PSA. Se registrará en el momento de la primera recidiva bioquímica y cuando ocurre progresión después de un nuevo tratamiento. Se calcula a través de la dirección [www.mskcc.org](http://www.mskcc.org) del Memorial Sloan Kettering Cancer Center(161).

## 4.6.3 DIAGNÓSTICO ANATOMO - PATOLÓGICO

El diagnóstico se realiza mediante biopsia ecodirigida transrectal con anestesia local con un mínimo de 10-12 cilindros revisados por un patólogo referente de patología urológica.

El grado anatómo-patológico se establece según el Gleason y según la clasificación de la ISUP 2014 (International Society of Urological Pathology 2014)(155).

La descripción de la anatomía patológica tanto de la biopsia como de la pieza quirúrgica sigue así mismo, las indicaciones del protocolo de información anatómo-patológica de las guías europeas de urología (EAU)(144). Se define margen, sea ápex, base, bordes laterales intra y extraprostáticos cuando el tumor contacta con la tinta china con la que se marca la pieza.

En nuestro hospital hay un patólogo específico para la patología urológica.

## 4.7 VARIABLES Y SUS CODIFICACIONES

Se describen 205 datos de cada paciente a lo largo de la evolución. Se muestran las variables que precisan ser codificadas adaptadas a los criterios actuales para la realización del análisis estadístico en relación a progresión. Se enumeran las tablas de codificación (Tablas M7-M14): datos epidemiológicos, analíticos, quirúrgicos, patológicos, datos de calidad de vida, de función eréctil, de continencia y la evolución oncológica. A lo largo de los años y debido a nuevos conocimientos científicos se han ido añadiendo nuevas variables e incluso criterios cuantitativos y cualitativos nuevos para la misma variable que hemos ido acoplado como nuevos ítems y nuevas codificaciones de los mismos.

Agrupamos los datos según datos generales del paciente, antecedentes personales y familiares, características del cáncer de próstata previo a la cirugía, datos anatómo-patológicos de la pieza quirúrgica, datos de la técnica quirúrgica, datos clínicos post-cirugía, datos de seguimiento y progresión.

Se describen las variables recogidas en la base de datos clínicos de cáncer de próstata y la codificación de variables utilizada en el Objetivo 2.2.

## 4.7.1 DATOS GENERALES DEL PACIENTE, ANTECEDENTES Y CODIFICACIÓN

El total de variables de esta sección se muestra en la Tabla M7.

### 4.7.1.1 DATOS FÍSICOS, EDAD.

**Definición de variables.** Fecha de nacimiento, índice de masa corporal (IMC) previo a la intervención y edad al diagnóstico. Se define la edad al diagnóstico como la edad en la fecha de la biopsia.

**Codificación.** Para la edad se establecen 3 grupos: grupo1  $\leq 55$ ; grupo2 = 55-65 y grupo3  $\geq 65$ . Para el IMC se definen 3 grupos: IMC  $< 25$  identificado como normal; IMC entre 25-30 etiquetado de sobrepeso; y IMC  $> 30$  referido como obesidad.

### 4.7.1.2 ANTECEDENTES FAMILIARES

**Definición de variables.** En este apartado se incluye historia familiar de cáncer de próstata y mama. Los antecedentes familiares de cáncer de próstata y/o mama se subdividen en primer grado, segundo grado o ninguno. Cuando se asocian primer y segundo grado lo consideramos primer grado. Por separado se identifican los pacientes con 1 familiar y con 2 o más familiares. Se describe el tipo de familiar: padre, hermano, tío, abuelo, primo.

**Codificación.** Se subdivide en no antecedentes como grupo1; antecedentes de 1º grado o de 1º y 2º grado como grupo2 y grupo3 como familiares de 2º grado.

### 4.7.1.3 ANTECEDENTES PERSONALES QUIRÚRGICOS

**Definición de variables.** Se establecen antecedentes quirúrgicos previos a la PRR de hipertrofia benigna de próstata, de cirugías abdominales y de patología inguinal. De las intervenciones previas realizadas al paciente se consideraron las que podían tener implicaciones en el desarrollo de la cirugía. Por este motivo se

subdividen en: antecedentes de intervenciones abdominales, prostáticas e inguinales y sus asociaciones (prostáticas e inguinales; prostáticas y abdominales; abdominales e inguinales). Se diferencian los tipos de cirugía de la próstata: resección transuretral, prostatectomía retropúbica, laser de próstata.

**Codificación.** Se valora las intervenciones abdominales, inguinales y prostáticas como posibles factores pronósticos. Se unifican las cirugías abdominales a las abdominales más inguinales porque la dificultad técnica es similar. La patología quirúrgica prostática en sí misma puede ser un factor negativo respecto a márgenes positivos, tiempo de la cirugía, disección de la próstata por lo que se codifica independiente.

Se establecen 6 grupos: 1, referido a no intervenciones previas; 2, intervención abdominal o abdominal e inguinal; 3, inguinal aislada; 4, prostática; 5 prostática e inguinal y por último grupo 6, cirugía prostático más abdominal.

#### 4.7.1.4 ANTECEDENTES PERSONALES MÉDICOS. HÁBITOS TÓXICOS

**Definición de variables.** Hábitos tóxicos, referidos a tabaco y alcohol.

**Enfermedades.** Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM) Dislipemia y Cardiopatía. Otros tumores que aparecen en la evolución de cáncer de próstata.

**Tratamientos médicos.** Respecto a la diabetes se investiga si toman o no metformina. Los fármacos antihipertensivos ARA II son antagonistas de los receptores de angiotensina II que actúan sobre el receptor AT1. Los IECA son fármacos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina. Ambos son inhibidores del sistema renina angiotensina. Se estudia su uso por separado y asociado de manera independiente; por último, se valora si toman o no estatinas para la dislipemia. En todos los tratamientos se indica la fecha de inicio de tratamiento.

# Material y métodos

**Codificación.** Las enfermedades se codifican como “sí” tienen y “no” no tienen la enfermedad.

Los tratamientos con metformina y estatinas se subdividen en toman si, o no toman. Se cuantifican los tratamientos antihipertensivos teniendo en cuenta los ARAll y IECA y su asociación y se subdividen en grupo 1, no tratamiento; grupo 2, tratamiento con ARAll; grupo 3 tratamiento con IECA; grupo 4 otros tratamientos y grupo 5 IECA asociado a ARAll.

Tabla 7 (M7) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - Datos físico-clínicos de la cohorte

FACTORES DEL PACIENTE						
<b>Edad al diagnóstico</b>	<55	55-65	>65			
<b>IMC</b>	<25	25-30	>=30			
<b>Intervenciones previas</b>	NO/OTRAS	ABD / ABD+ING	ING	Pros	Pros+ING	Pros+Abd
<b>Antecedentes personales</b>	NO	Tabaco	Card	Tab+Card		
<b>Antecedentes familiares</b>	no antec	1ºgrado / 1ºgrado+2ºgrado	2ºgrado			
<b>HTA</b>	NO	SI				
<b>HTA Tratamiento</b>	NO tratamiento	ARAll (-SARTAN)	IECA (-PRIL)	Otro	ARAll + IECA	
<b>Diabetes</b>	NO	SI				
<b>Diabetes Tratamiento</b>	NO METFOR	SI METFORMINA				
<b>Dislipemia</b>	NO	SI				
<b>Dislipemia Tratamiento</b>	NO ESTATINA	SI ESTATINA				
<b>Otros tumores</b>	NO	SI				

Prost= cirugía de próstata; abd= cirugía abdominal; ing= cirugía inguinal; IECA= inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina; ARAll= antagonistas del receptor de la angiotensina II

## 4.7.2 CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA PREVIO A LA CIRUGÍA Y CODIFICACIÓN

El total de variables de esta sección se muestra en la Tabla M8.

### 4.7.2.1 PSA Y DATOS DE PRÓSTATA

**Definición de variables.** PSA precirugía (ng/ml); PSA<sub>d</sub>, densidad de PSA que corresponde al nivel de PSA dividido por el volumen prostático medido por ecografía transrectal en ng/ml<sup>2</sup>; tamaño de próstata por ecografía transrectal (en cc); tacto rectal (sospechoso, no sospechoso).

**Codificación.** Se cuantifica el PSA en 2 opciones de rangos: PSA ≤ 5; entre 5-10 y > de 10ng/dl; PSA <10 y ≤10. Se toma como valor de corte de PSA<sub>d</sub> en 0.15. El tamaño de la próstata se subdivide en < de 55cc y > de 55cc medido por eco transrectal.

### 4.7.2.2 BIOPSIA

**Definición de variables.** Número de biopsias previas, fecha última biopsia, porcentaje de cilindros afectados, número de cilindros afectados en relación a número de cilindros obtenidos, porcentaje del cilindro más afectado, extensión máxima de un cilindro en mm, porcentaje global del tumor en la biopsia, afectación de la próstata (uni o bilateral), lado de la biopsia (derecho, izquierdo y ambos). Tipo histológico de cáncer, Gleason: 3+3; 3+4; 4+3; 4+4; 4+5; 5+4; 5+5, invasión perineural (si / no) (18), PIN (si / no), atipia (si / no); invasión linfovascular, invasión perineural o ambas (162).

**Codificación.** Respecto a las biopsias se tiene en cuenta el nº de biopsias si es 1 o más de 1.

Dividimos el número de cilindros afectados en la biopsia en 20% entre 20 y 50% y más del 50% (163). Se establece el punto de corte de la extensión máxima de

# Material y métodos

un cilindro en 3 mm; el porcentaje de la afectación de un cilindro en  $\leq 30$  y  $> 30\%$  y el porcentaje total de un cilindro en  $\leq 50$  y  $>$  de 50.

El grado del tumor lo representamos como ISUP 2014 en ISUP 1-5 y su correspondencia con el grado de Gleason.

## 4.7.2.3 ESTADIO CLÍNICO TNM Y GRUPOS DE RIESGO

**Definición de variables.** Siendo el M en estos pacientes siempre 0.

EAU Grupos de riesgo para recurrencia bioquímica para tumor localizado y localmente avanzado (Tabla M1).

**Codificación.** El estadio T clínico lo asociamos en estadio T1a-c; T2a y T2b y por último T2c y T3.

Los grupos de riesgo de la EAU se distribuyen en bajo, intermedio, alto riesgo y

Tabla 8 (M8) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos del tumor previo a la cirugía

DATOS DEL TUMOR PREVIOS A LA CIRUGIA						
PSA precirugía	$\leq 5$	5-10	$> 10$			
PSA pre opcion2	$< 10$	$\geq 10$				
Densidad PSA	$< 0,15$	$\geq 0,15$				
Ecografía (gr)	$\leq 55$	$> 55$				
Tacto rectal	NO	SOSPE- CHOSO				
Nº biopsias	1	$> 1$				
Vigilancia activa	NO	SI				
%Cilindros afectados	$< 20\%$	20-50	$> 50\%$			
Estadio clínico	T1a-c	T2a/b	T2c-T3			
Tipo cáncer	ACINAR	DUCTAL	EPIDER	ENDOC	MUC	
Gleason ISUP	no	$\leq 3+3$ ISUP1	3+4 ISUP2	4+3 ISUP 3	4+4,5+ 3,3+5 ISUP4	4+5,5+4, 5+5 ISUP5
Lado biopsia	UNIL AT	BILAT				
Extensión máxima de cilindro(mm)	$\leq 3$	$> 3$				
%tumor en cilindro afectado	$\leq 30$	$> 30$				
%total del tumor	$\leq 50$	$> 50$				
Grupos de riesgo	BAJO	INTERMEDIO	ALTO			

localmente avanzado.



## 4.7.2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

**Definición de variables.** Resonancia magnética (RMN) realizada o no y en caso de tenerla número de Pirads (que indica posibilidad de cáncer significativo). Biopsia fusión y su concordancia de la localización de tumor en la biopsia, con la localización de la lesión en la RMN. Estos datos son recogidos desde el año 2017.

## 4.7.2.5 VIGILANCIA ACTIVA

**Definición de variables.** Vigilancia activa (VA) si, no, refiriéndose el sí, a los pacientes que habiendo sido diagnosticados de cáncer de próstata han sido controlados mediante vigilancia activa y han progresado durante el seguimiento por lo que son sometidos a prostatectomía radical o bien han decidido paso a tratamiento activo en un momento dado. Se establecieron criterios comunes a partir del año 2013.

## 4.7.2.6 DATOS DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA Y CODIFICACIÓN

El total de variables de esta sección se muestra en la Tabla M9.

**Definición de variables.** Fecha de cirugía, cirugía de rescate (si / no), tiempo de preparación el campo quirúrgico (tiempo de colocación de puertos y del robot en minutos), tiempo de consola (tiempo empleado para la realización completa prostatectomía), tiempo total (suma del tiempo de preparación, tiempo de consola, extracción de la pieza y cierre de piel), sangrado en cc, cirujano, ayudante, existencia de lóbulo medio (si / no).

Apertura del puerto inicial supraumbilical en el período del robot "S". Se podía realizar la incisión longitudinal o transversal. Se realizaba ocasionalmente, cuando el tamaño de la próstata era menor a 35 gramos, de manera trasversal para disminuir la tasa de hernias incisionales. Con el robot actual (Da Vinci Xi) la incisión inicial quirúrgica es trasversal tanto en piel, siguiendo las líneas de

# Material y métodos

Lambert, como en fascia. Esto es debido a que la extracción de la pieza, con el robot Xi se realiza por la prolongación de la incisión del puerto del ayudante inferior derecho y no por la incisión supraumbilical.

Acceso fascial en cara posterolateral (intrafascial a la fascia prostática, interfascial entre fascia prostática y fascia de Denovilliers y extrafascial por fuera de la vaina fibroadiposa visceral de la próstata), tipo de uretra (se divide en dos; corta o fina y gruesa o larga).

Conservación de cuello: se define cuando se mantienen las fibras musculares del cuello vesical o cuando el cuello no precisa cerclaje por ser del mismo tamaño que el cabo uretral.

Conservación de bandeletas: uni o bilateral o no conservación. Tipo de preservación de bandeletas: posterolaterales o posteriores.

Conservación de ligamentos puboprostaticos (si / no), refuerzo posterior (si / no), suspensión de anastomosis a pubis (si / no), suspensión parauretral (si / no), preservación de fascia (si / no), uso de sutura barbada para la anastomosis vesicouretral (si / no).

Linfadenectomía (si / no), incidencias (si / no), y su descripción en caso de presentarse durante la cirugía).

**Codificación.** Se divide el año de la cirugía entre 2009-2011 y 2012-13 y 2014 con el objeto de valorar la influencia de la curva de aprendizaje. Los cirujanos se equiparán a una letra A, B y C (ó 3, 2 y 1 en el análisis estadístico) para establecer sus diferencias. Se establece dos grupos de tiempo de consola  $\leq 180$  y  $< 180$ . El sangrado se subdivide en menor de 100; 100-300 y mayor de 300. El acceso fascial en cara posterolateral se divide en interfascial, intrafascial y extrafascial. Conservación de bandeletas: uni o bilateral o no conservación. Tipo de preservación de bandeletas posterolaterales o posteriores. El resto de variables se subdividen en sí, no.

# Material y métodos

Tabla 9 (M9) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos de la técnica quirúrgica

DATOS TÉCNICA QUIRÚRGICA			
Año de Cirugía	2009-11	2012-13	
Cirujano	A	B	C
Ayudante	Residente	R.5º año o adjunto	
T consola	≤180	>180	
Apertura	longitudinal	transversal	
Sangrado	<100	100-300	>300
Acceso	interfascial	intrafascial	extrafascial
Uretra	larga/gruesa	corta/Fina	
Cuello conservado	no	si	
Conservación bandeletas	no	unilateral	bilateral
tipo bandeleta	posterior	posterolateral	
Conservación ligamentos puboprostáticos	no	si	
Refuerzo posterior	no	si	
Suspensión anastomosis pubis	no	si	
Suspensión parauretral	no	si	
Preservación de fascia	no	si	
Sutura barbada	no	si	
Lóbulo medio	no	si	
Linfadenectomía	no	si	
Incidencias	no	si	

## 4.7.3 DATOS CLÍNICOS POST-CIRUGÍA Y CODIFICACIÓN

El total de variables de esta sección se muestra en la Tabla M10.

**Definición de variables.** Se contabiliza los días de drenaje, días de ingreso y días de sonda uretral.

Se analiza si hay reingresos y reintervenciones en los primeros 30 días que es el periodo que se considera atribuible a causa quirúrgica previa.

Las complicaciones se subdividen en aquellas que aparecen a menos de 3 meses de la cirugía: si, no. Se describe el tipo de complicación y la fecha de aparición de la misma. Los tipos de complicaciones menores de 3 meses son hematuria, infección, orqui/epididimitis, fístula urinaria, retención aguda de orina, abscesos intraabdominales, perforación intestinal, evisceración de puerto

# Material y métodos

supraumbilical, hematoma de pared, hematuria, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, obstrucción intestinal y distensión abdominal.

Las complicaciones tardías se establece que sean aquellas presentadas a partir del tercer mes hasta los 24 meses y se identifican como presentes o no presentes. Se describe la complicación y su fecha de aparición. Se considera la aparición de hernia inguinal o umbilical en los 24 meses posteriores, como posible complicación de la cirugía de próstata.

Los tipos de complicaciones tardías habituales son: hernia inguinal, extracción de hemolocks, estenosis cervicouretral, cirugía de incontinencia.

**Codificación.** Se establecen 3 rangos para los días de drenaje: < 2, entre 2 y 5 y > de 5. Los días de alta en < de 4, de 4-10 y > de 10 y los días de sondaje  $\leq 8$ , de 9-11 y > de 12. El resto de las variables son binarias, si/no.

Tabla 10 (M10) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos clínicos postcirugía

DATOS CLÍNICOS POSTCIRUGIA			
Días drenaje	<2	de 2 a 5	>5
Días alta	<4	de 4 a 10	>10
Días sondaje	$\leq 8$	de 9 a 11	>12
Complicaciones <3m	no	si	
Reingresos	no	si	
Reintervenciones	no	si	
Complicaciones tardías(3-24m)	no	si	

## 4.7.4 DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA Y CODIFICACIÓN

El total de variables de esta sección se muestra en la Tabla M11.

### 4.7.4.1 PIEZA DE PRÓSTATA

**Definición de variables.** Tipo histológico de cáncer: adenocarcinoma acinar, ductal, diferenciación mucinosa, diferenciación endocrina, epidermoide. Se reclasifica el Gleason de la biopsia según la ISUP de 2014 (Tabla M2).

Estadio TNM: se unifica el estadio T2 a, b y c posquirúrgico a T2 siguiendo las directrices actuales de las guías europeas (144).

Lado afectado de la próstata: uni o bilateral

Datos de infiltración: invasión perineural, linfovascular o vascular y ambas. Infiltración extracapsular (sí / no), apex afectado (sí / no), invasión de cuello (sí / no), atipia, PIN (sí / no).

Márgenes (sí / no) y tipo de márgenes: definiendo margen como cualquier contacto con la tinta china del marcaje de la pieza. La interpretación de los márgenes ha ido variando a lo largo de los últimos años. Desde valores de > 3 mm, < 3 mm hasta unifocal, focal, multifocal sin dar medidas. El criterio actual describe < de 1 mm equivalente a focal y > de 1 mm que identifica al extenso. En nuestra cohorte de estudio, período (2009-2014), hemos unificado menos de 3 mm con unifocal y focal y más de 3 mm con multifocal.

**Codificación.** Se establecen 4 grupos de categoría T: T2, T3a, T3b y T4. El grado de Gleason se agrupa según la ISUP 2014. Los márgenes en tres grupos; grupo 1, < de 3mm o unifocal o focal, grupo 2, > de 3mm multifocal y grupo 3, margen negativo.

## 4.7.4.2 LINFADENECTOMÍA:

**Definición de variables.** Análisis de ganglios (pNx, pN0 y pN1): donde el pNx corresponde a cuando no se realiza linfadenectomía. La linfadenectomía ilioobturatriz era la indicada en los años 2009-2014. Se describe como pN0 cuando no hay afectación ganglionar o pN1, cuando si existe. Se define el número de ganglios analizados y el número de ganglios positivos en relación al total de ganglios extraídos.

**Codificación.** En cuanto a la linfadenectomías se agrupan en pNx, pN0 y pN1; los ganglios positivos en  $\leq 3$  y  $> 3$  y el n° total de ganglios analizados en  $\leq 10$  y

Tabla 11 (M11) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - Datos de anatomía patológica de pieza quirúrgica.

DATOS PIEZA QUIRÚRGICA						
Estadio T	T2*	T3a	T3b	T4		
Gleason pieza	no	$\leq 3+3$	3+4	4+3	4+4,5+3,3+5	4+5,5+4,5+5
Invasión	no	perineural	vascular	ambas		
Lado próstata afectado	izdo / dcho	bilateral				
Infiltración Extracapsular	no	si				
Apex invadido	no	si				
Cuello invadido	no	si				
Márgenes	no	si				
Tipo de márgenes	$<3$ /unifocal/focal	$>3$ multifocal	no/nada			
PIN	no	si				
Estadio N	pNx	pN0	pN1			
Ganglios +	$\leq 3$	$> 3$				
Ganglios analizados	$\leq 10$	$> 10$				
Tipo de cáncer	ACINAR	DUCTAL	EPIDER	ENDOCR	MUC	

$> 10$ .

## 4.7.5 SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO Y FUNCIONAL Y CODIFICACIÓN

El total de variables de esta sección se muestra en la Tabla 12 (M12) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos de cuestionarios de función eréctil, continencia y calidad de vida, IIEF6, ICIQ-SF y SF12.y Tabla 14 (M14) Material y métodos - Codificación de progresión.

### 4.7.5.1 SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO

**Definición de variables.** El PSA se solicita según protocolo (Tabla M3) y continuado cada 6 meses. Se establece la fecha de PSA de último seguimiento.

**Codificación.** PSA <0.01; 0.01-0.02; 0.02-0.04 y > 0.04.

### 4.7.5.2 SEGUIMIENTO FUNCIONAL

**Definición de variables.** Valoración de continencia: cuestionario de incontinencia ICIQ-SF (Anexo 3) y número de compresas.

Valoración de función eréctil: cuestionario de función eréctil IIEF6 a los 3,6,12 y 24 meses, 6 items (Anexo 2); cuantificación por entrevista clínica. Valoración de uso de tratamientos de disfunción eréctil y su respuesta.

Datos morfométricos del pene: acortamiento, curvatura y climacturia.

Valoración de calidad de vida: cuestionario SF-12: 12 items. Valorado de manera independiente cada pregunta (Anexo 4).

**Codificación.** Valoración de continencia: cuestionario de incontinencia ICIQ-SF (de 0 a 21). Se agrupa en tres grupos: 0, 1-7 y >7. Número de compresas: donde el no uso de absorbentes equivale a continente (0). En este grupo sin compresa incluimos los pacientes codificados con (1), una compresa/ día incontinencia leve (2), uso de dos compresas, moderada (3) y más de 3 compresas o dodotis, grave

codificada como 4. No incontinencia se considera a no uso de compresas (164). Hay pacientes con pérdidas únicamente con los esfuerzos que no les incomoda y no usan compresas. A estos pacientes se les ha considerado como continentes (siguiendo las directrices de la mayoría de los estudios publicados), aunque estén cuantificados en este estudio.

El seguimiento de la continencia se mantiene hasta el año, que se considera el período de posible recuperación (160).

Valoración de función eréctil: cuestionario de función eréctil IIEF6: 6 items,  $\leq 5$ ; 6-10; 11-16; 17-25 y  $>$  de 26 como DE severa, moderada, leve a moderada, leve y no disfunción respectivamente. Por otra parte, entrevista clínica informativa de si consigue mayor o menor del 50% de erección y por otra parte si mantiene erección no quiere o no tiene, como la tercera manera de cuantificarlo.

Valoración de uso de tratamientos de disfunción eréctil y su respuesta en no quiere, no tolera, no respuesta, respuesta parcial y respuesta completa. Se cuantifican los distintos tratamientos dados. Aunque hay autores que mantienen que no hay cambios en el grado de función eréctil entre el primer y segundo año respecto a la disfunción eréctil (165), en nuestro estudio mantenemos los cuestionarios y control morfométrico hasta los 24 meses. Acortamiento, curvatura y climacturia se codifica como si / no. Se constata una mejoría progresiva hasta al menos los 24 meses. Se estudia la climacturia a los 3, 6 hasta los 12 meses en que se estabiliza (166). Se analiza la evolución de la curvatura de pene y el acortamiento posquirúrgico hasta los 24 meses (159).

Resto de variables binarias. Se describe codificación en la tabla M13 de los cuestionarios SF12, ICIQ-SF y rango de IIEF6.



# Material y métodos

Tabla 12 (M12) Material y métodos - Codificación Objetivo 2 - datos de cuestionarios de función eréctil, continencia y calidad de vida, IIEF6, ICIQ-SF y SF12.

CUESTIONARIOS								
RANGO IIEF	sin datos	<5	6-10	11-16	17-25	>26		
	blanco	0	1	2	3	4		
SF-1	sin datos	mala	regular	buena	MB	excelente		
	blanco	0	1	2	3	4		
SF-2	sin datos	nada	un poco	mucho				
	blanco	2	1	0				
SF-3	sin datos	nada	un poco	mucho				
	blanco	2	1	0				
SF-4	sin datos	no	si					
	blanco	1	0					
SF-5	sin datos	no	si					
	blanco	1	0					
SF-6	sin datos	no	si					
	blanco	1	0					
SF-7	sin datos	no	si					
	blanco	1	0					
SF-8	sin datos	Mucho	bastante	regular	un poco	nada		
	blanco	0	1	2	3	4		
SF-9	sin datos	siempre	casi siempre	muchas veces	algunas veces	solo alg	nunca	
	blanco	5	4	3	2	1	0	
SF-10	sin datos	siempre	casi siempre	muchas veces	algunas veces	solo alg	nunca	
	blanco	5	4	3	2	1	0	
SF-11	sin datos	nunca	sólo alg	alg veces	muchas veces	casi siempre	siempre	
	blanco	5	4	3	2	1	0	
SF-12	sin datos	nunca	Solo alg vez	algunas veces	casi siempre	siempre		
	blanco	4	3	2	1	0		
ICIQ1	sin datos	NUNCA	1/sem	2-3/sem	1/día	var/día	cont	
	blanco	0	1	2	3	4	5	
ICIQ2	sin datos	0	2	4	6			
	blanco	0	2	4	6			
ICIQ3	sin datos	numerico						
	blanco							
ICIQ4	sin datos	suma						
	blanco							
ICIQ5	no/sin datos	WC	estornuda	duerme	físicos/ejercicios	vestido	sin motivo evidente	continua

# Material y métodos

Tabla 13 (M13) Material y métodos - Codificación Objetivo 2: otros datos de seguimiento oncológico y funcional.

SEGUIMIENTO (VISITAS 1 MES, 3 MESES, 6 MESES, 12 MESES, 18 MESES, 24 MESES, 30 MESES, 36 MESES, 48 MESES, 60 MESES)									
PSA	sin datos	<=0,01	0,01-0,2	0,2-0,4	>0,4				
	blanco	0	1	2	3				
INCONTINENCIA	sin datos	no	con esf	leve	mod	sev			
	blanco	0	1	2	3	4			
PROGRESIÓN	sin datos	no	si						
	blanco	0	1						
CLIMACTURIA	sin datos	no	si						
	blanco	0	1						
CURVATURA	sin datos	no	si						
	blanco	0	1						
ACORTAMIENTO	sin datos	no	si						
	blanco	0	1						
ERECCION	sin datos	no quiere	no	si					
	blanco	0	1	2					
TRATAMIENTO ERECCION	sin datos	IPDE5	Sin IPDE5	pg20	pg<20	bomb vac	mus e	virir ec	protesi s
	blanco	1	0	2	3	4	5	6	7
RESPUESTA TRATAMIENTO	sin datos	no respues ta	parcial	total	no quiere	no tolera			
	blanco	0	1	2	3	4			
% ERECCION	sin datos	<50	>50						
	blanco	0	1						
PSA ULTIMO	sin datos	<=0,01	0,01-0,2	0,2-0,4	>0,4				
	blanco	0	1	2	3				

## 4.7.6 PROGRESIÓN Y CODIFICACIÓN

El total de variables de esta sección se muestra en la Tabla M14.

### 4.7.6.1 PSA

**Definición de variables.** Progresión en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (si / no), fecha de progresión, nivel de PSA en el inicio de la progresión, primer PSA *doubling time* en el momento de la 1ª progresión en meses, velocidad de PSA en ng/ml/año en el momento de la 1ª progresión.

#### 4.7.6.1.1 TRATAMIENTO ADYUVANTE Y TRATAMIENTO DE RESCATE

**Definición de variables.** Se registra el tratamiento adyuvante: fecha de tratamiento y tipo de tratamiento: radioterapia (RT) del lecho quirúrgico, RT del lecho quirúrgico y área ganglionar; hormonoterapia asociada a radioterapia: corta (6 meses) o larga (> de 6 meses). Monoterapia con Hormonoterapia continua o intermitente.

Se registra el PSA de inicio del tratamiento adyuvante y el PSA nadir (PSA menor alcanzado tras el tratamiento adyuvante).

Se recoge el tratamiento de rescate tras prostatectomía radical: fecha de tratamiento, tipo de tratamiento: RT del lecho quirúrgico, RT del lecho quirúrgico y área ganglionar; hormonoterapia asociada a radioterapia: corta (6 meses) o larga (mayor de 6 meses). Monoterapia con Hormonoterapia continua o intermitente.

Se añade PSA de inicio de tratamiento; PSA nadir del tratamiento.

Otros tratamientos: fecha de inicio; si ha recibido más de un tratamiento, fecha de tratamiento y qué tratamiento. También se detalla si en el momento de último seguimiento el paciente es hormonosensible u hormono resistente.

Si aparecen metástasis, fecha de aparición y localización:

# Material y métodos

M1a Ganglios no regionales: Metástasis ganglionares de ganglios no adyacentes a la próstata.

M1b Óseas: metástasis de naturaleza ósea. Siempre en puntos concretos, hasta 5 zonas.

M1c Otras: cualquier otro tipo de metástasis o varias de las anteriores. Se debe especificar en el siguiente campo.

Múltiples: Cuando ocurren varios tipos de metástasis simultáneas o de manera sistémica. Se deben detallar en el siguiente campo.

Otros tumores que aparecen en la evolución de cáncer de próstata y fecha de inicio.

En el caso de fallecimiento, causa del fallecimiento cáncer específica (si / no).

# Material y métodos

**Codificación.** La codificación numérica de los datos de progresión se detalla en la Tabla M14, aunque en el Objetivo 2 no se tienen en cuenta dado que se relacionan el resto de factores con progresión y metástasis si vs no.

Tabla 14 (M14) Material y métodos - Codificación de progresión.

Progresión	PROGRESION					
	NO	SI				
Fecha progresión	no	<12 m	>12m			
PSADT (meses)	no	<=3 m	3-6m	6-12m	>12	
PSADT2 (meses)	no	<=6 m	>6m			
Velocidad de PSA(ng/ml/año)	no	<=0,75	>0,75			
Tratamiento adyuvante	<6M	>6M	<6M	>6M	<6M	>6M
Tratamiento de rescate	RT	RT	RT+H<6	RT+H<6	RT+H>6	RT+H>6
Tratamiento adyuvante	no	RT	HT	RT+HT<6	RT+HT>6	
PSA inicio adyuvancia	nada	<0,4	0,4 - 0,8	>0,8		
PSA nadir adyuvancia	no	<=0,1	>0,1			
Tratamiento de rescate	no	RT	HT	RT+HT<6	RT+HT>6	
PSA inicio rescate	nada	<0,4	0,4 - 0,8	>0,8		
PSA nadir rescate	no	<=0,1	>0,1			
Otros tratamientos	NO	SI				
Otros tratamientos. Hormonosensible/hormonoresistente	NO	HS	CPRC			
Metastásico	NO	SI				
Otros tumores	NO	SI				
Muerte	SIN DATOS	NO	SI			
Causa muerte. Cáncer específica(CE)/No CE	NO	NO C.E.	C.E.			

## 4.8 DIGITALIZACIÓN DE LAS HISTORIAS

El programa Osabide Global se implanta en el 2011. El desarrollo del programa informático facilitó actualizar protocolos de actuación comunes en los procesos quirúrgicos. Se asociaron las vías clínicas e instrucciones al alta al proceso de prostatectomía radical robótica en la intranet del Hospital. Permitted establecer pautas pre-redactadas en las historias clínicas de recogida de datos para todos los pacientes con cáncer de próstata. De manera que cualquier urólogo pudiera recoger los datos de la historia pre y post-cirugía de una manera ordenada y visual como se describirá en el Objetivo 1 de esta tesis.

## 4.9 EQUIPO INVESTIGADOR

### 4.9.1 BIOBANCO DE TEJIDOS

En el año 2009 se implantó en Hospital de Basurto el Biobanco de tejidos que permitía almacenar material biológico de pacientes, orina, suero, tejido. Para ello era necesario solicitar, explicar y recoger un consentimiento informado firmado para la obtención de tejido prostático, de muestra de suero y de orina. Materiales biológicos necesarios para la obtención de datos bien en el momento actual, bien cuando se precise por algún estudio de investigación para este tipo de tumores en el futuro. Se abre un horizonte potencial de investigación no clínica.

### 4.9.2 INVESTIGADORES BÁSICOS

En el 2012 CIC bioGUNE (Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias) contacta con el Servicio de Urología y con el Biobanco para obtener datos clínicos y material biológico. Desde el CIC bioGUNE se nos presenta el proyecto “Identificación de biomarcadores metabólicos y dianas terapéuticas en cáncer de próstata”

Esta nueva incorporación requiere cambios en el esquema de trabajo que se desarrolla a lo largo de esta tesis.

## 4.9.3 EQUIPO CLINICO-PATOLÓGICO

La implicación de los mandos y su apoyo resulta imprescindible en el inicio de cualquier programa innovador. El Dr. Miguel Unda, jefe de Servicio de Urología impulsó la implementación de recogida de materiales para biobanco desde la creación de éste en nuestro Hospital. Contactó con la jefatura de Anatomía Patológica para comenzar la colaboración de los equipos.

El equipo urológico incluye a los urólogos especializados en cáncer de próstata y al equipo de residentes, enfermería y personal auxiliar específica de dicha consulta, enfermería del quirófano de Urología, personal administrativo del Servicio de Urología y celador de quirófano.

El Servicio de Urología del Hospital de Basurto tiene uro-patóloga de larga experiencia que es la Dra. Aitziber Ugalde. Una vez realizada la cirugía, prepara especímenes de cáncer de próstata bien diagnosticados para estudios moleculares (167).

Para el proyecto de próstata al que nos referimos, en un inicio se colaboró con el departamento de Patología del Mount Sinai para estandarizar los pasos a seguir en la manipulación de las muestras (167).

## 4.10 PLATAFORMA INFORMÁTICA

Los datos clínicos se introducen en la plataforma informática del biobanco que está instalada en 2 servidores.

Servidor 1 de aplicaciones Windows 2012 con 4 vpcu, 8 Gb de RAM y 80 Gb de disco duro y Servidor 2 de base de datos de MS SQL Server 2012m con 4 vcpu, 17Gb y 700Gb de disco duro.

La plataforma está desarrollada en ASP.net, AJAX y JQuery.

## 4.11 ANALISIS ESTADÍSTICO Y DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

Los resultados del Objetivo 2 se realizan en base a un análisis descriptivo de los datos de la cohorte de 667 tanto de resultados funcionales como oncológicos teniendo en cuenta las 205 variables a estudio. Se distribuyen las variables en factores del paciente, factores del tumor, factores de la técnica y factores de seguimiento.

Se obtienen la información de dichas variables clínicas que se distribuyen por intervalos codificando estos intervalos con números enteros. Se realiza comparaciones univariadas de supervivencia mediante estimación de Kaplan-Meier y long-rank tests realizadas para ver si hubiera diferencias significativas entre los grupos. El nivel de significancia para comparaciones múltiples ha sido establecido mediante ajuste False Discovery Rate (FDR) obteniendo valores de  $p$  ajustada ( $p^{adj}$ ). Una vez que el test general se ha realizado para cada variable, comparaciones emparejadas de supervivencia han sido hechas también por estimación Kaplan-Meier y long-rank test para chequear parejas o niveles que tengan diferencias significativas. También en este caso, el nivel de significancia para múltiples comparaciones ha sido establecido, mediante ajuste FDR.



# *Resultados Objetivo 1*

1. Desarrollo y fases de implementación del circuito para cáncer de próstata dentro del Servicio de Urología.
2. Extensión traslacional del circuito a la búsqueda experimental de biomarcadores no invasivos.





## 5. RESULTADOS OBJETIVO 1

Se pretende establecer un sistema de trabajo protocolizado para recogida prospectiva de datos clínicos, biopsias y biofluidos en cáncer de próstata a largo plazo, en un Servicio de Urología. El proceso de organización, dentro del Servicio de Urología, se va a realizar en el cáncer de próstata, como piloto, pero es extrapolable a otros tejidos y patologías de nuestro Servicio o de otros Servicios del Hospital, incluso a otros hospitales y con el personal habitual.

Se desarrolla el objetivo en dos apartados:

1. Desarrollo y fases de implementación del circuito para cáncer de próstata dentro del Servicio de Urología.
  - Relación Urología - Biobanco.
  - Relación Urología - Biobanco – Anatomía patológica
2. Extensión traslacional del circuito a la búsqueda experimental de biomarcadores no invasivos.
  - Relación Urología-biobanco – Anatomía - patológica - Biobanco - Investigación básica.

## 5.1 DESARROLLO Y FASES DE IMPLEMENTACIÓN DEL CIRCUITO EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Se desarrolla un modelo organizativo de investigación traslacional para recogida de biofluidos y tejido para biobanco de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata a los que se les realiza una prostatectomía radical robótica. Paralelamente se realiza recogida de datos clínicos.

Como casos control se realiza la extracción de muestras de biofluidos y pieza de los pacientes diagnosticados e intervenidos de hiperplasia benigna de próstata.

En primer lugar, para establecer un circuito de actuación se precisa conocer con qué recursos humanos se cuenta y de qué tiempo y espacio se dispone para realizarlo. Pero también se debe tener en cuenta el entorno asistencial en el que nos encontramos.

Se describe la participación del equipo de Urología en este modelo organizativo hasta el envío de la muestra de tejido a anatomía patológica.

### 5.1.1 ENTORNO

El trabajo se realiza en un hospital público, terciario, con alta carga asistencial. Es un hospital del siglo XIX inaugurado en 1908. Fue diseñado por el arquitecto municipal Enrique Epalza con una estructura en pabellones independientes según especialidades, separados por jardines y comunicados interiormente de manera subterránea. En 1922 se crea el internado médico en el Hospital Civil de Bilbao

# Resultados Objetivo 1

Posteriormente, el 1 de diciembre del 1936 el lehendakari Jose Antonio Agirre, inaugura la Universidad Vasca en el Hospital de Basurto, con la primera Facultad de Medicina, pero, la guerra civil, la hace desaparecer con la toma de Bilbao en 1937. Hasta 1970 no retorna la Facultad de Medicina a Basurto. Su nombre ha ido cambiando hasta que en el 2011 se le cambia el nombre por el actual HUB. Desde el 31 de enero del 2014 se fusionan Hospital Universitario Basurto y la Comarca Bilbao de Atención primaria para crear la organización sanitaria integrada, OSI Bilbao Basurto para dar un servicio unificado a la población de Bilbao. El hospital está integrado en la misma ciudad de Bilbao con una población asistencial de 369.997 y dentro de ellos son mayores de 14 años 329.053.

## 5.1.2 DIRECCION DEL PROYECTO

El protocolo se comienza a gestar cuando se crea el Nodo de Biobanco de OSI Basurto, pero su estructuración como tal se lleva a cabo ante la necesidad que plantea un proyecto en concreto sobre cáncer de próstata dirigido por Arkaitz Carracedo. El jefe de servicio, Miguel Unda, decide e impulsa la colaboración gracias a que la relación con el Biobanco ya estaba establecida en el Servicio de Urología. El Servicio de Anatomía patológica y su uro-patóloga (Aitziber Ugalde) muestran su disponibilidad desde el inicio. La organización parte desde la idea

*Figura 3 (O1-1) Resultados Objetivo 1 - Vista aérea de la distribución del Hospital Universitario Basurto)*



*FiguraO1-1: Vista aérea de la distribución del Hospital Universitario Basurto*

# Resultados Objetivo 1

de la colaboración entre urólogos, patólogos, biobanco e investigadores básicos. Se establece entonces un nexo estable de trabajo (Figura O1-2).

En el presente trabajo planteamos el desarrollo de este tipo de colaboración desde la Coordinación clínica siendo la interacción y feedback constante con el resto de equipos que participan en el proyecto.



Figura 4 (O1-2) Resultados Objetivo 1 - Organigrama de dirección del proyecto Servicio de Urología HUB\*, Servicio de Anatomía patología HUB, Biobanco vasco Basurto CICBiogune.

## 5.1.3 RECURSOS HUMANOS

Todos los elementos humanos son imprescindibles para el desarrollo de un proceso que tiene que ser en cadena desde el paciente hasta que retorna al paciente de nuevo con los resultados de la investigación, pasando por urólogo, técnico de biobanco, uro-patólogo, investigador básico, interrelacionados con administrativos, enfermería de consulta, enfermería de quirófano, auxiliares, técnicos de anatomía patológica, celadores de quirófano, etc. Se debe tener en cuenta que los cambios de personal pueden alterar los resultados.

# Resultados Objetivo 1

El equipo de Urología lo constituyen el equipo médico, enfermería y auxiliares de planta, consultas y quirófano. Adicionalmente, inter-conexionando al paciente con el resto del equipo se sitúa el personal administrativo.

En base al modelo de estructura de Servicio de Urología se fue desarrollando el plan organizativo de investigación. Este plan ha ido evolucionando a lo largo de los años y continua en desarrollo adaptándose a las circunstancias y cambios de nuestro entorno. Se destaca la creación de la consulta de cáncer de próstata.

## 5.1.4 CONSULTA DE CÁNCER DE PRÓSTATA

La organización de la consulta de esta patología ha variado a lo largo del tiempo. En el inicio del Proyecto, 2009, y hasta 2013 no hay una consulta específica de esta patología. En ese momento, 2013 se produce un cambio organizativo en el Servicio. Nuevos paradigmas del cáncer de próstata crean la necesidad del manejo especializado de los pacientes resistentes a la castración. Estos son pacientes con cáncer de próstata avanzado en tratamiento hormonal al que se hacen resistentes. Sus manejos con nuevos tratamientos requieren supervisión específica. En pocos meses nuevas investigaciones van creando expectativas en el tratamiento de este tumor. Se comienza creando una consulta específica de cáncer de próstata resistente a la castración, pero en pocos meses (mayo 2013) se decide la creación de una consulta para el cáncer de próstata en todas sus fases. Esta consulta es conducida por 3 urólogas con formación específica al respecto y a ella se derivan todos los pacientes con cáncer de próstata desde el momento en que son diagnosticados.

Se crea una jefatura clínica de Uro-oncología a la que accedo con posterioridad. Esto ha hecho realidad una mejora en la calidad asistencial unificando criterios de estudio, tratamiento y seguimiento de los cánceres de próstata en nuestro centro. Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en nuestro área se veían por los diferentes ambulatorios siguiendo criterios en ocasiones diferentes, lo que no permitía hacer un correcto control de estos pacientes. La centralización de su tratamiento en el HUB ha permitido una estandarización de protocolos de

# Resultados Objetivo 1

actuación siguiendo las recomendaciones de la guía europea de Urología. Dichas recomendaciones son consensuadas con las sociedades europeas de Oncología radioterápica y de Oncología geriátrica. Además, ha facilitado la creación de historias clínicas con una estructura unificada para los diferentes tipos de tumores de próstata, tumores localizados, avanzados hormonosensibles, tumores resistentes a la castración y en vigilancia activa. Esto permite la creación de un “big data” clínico de datos de diagnóstico y seguimiento de cáncer de próstata cuando se precise.

## 5.1.5 PACIENTES Y MUESTRAS

Desde el comienzo de la prostatectomía radical robótica en enero de 2009, a los pacientes a los que se les realiza esta cirugía se les recoge, de una manera prospectiva, datos epidemiológicos, demográficos, quirúrgicos, clínicos, anatomo-patológicos y evolutivos de manera protocolizada que se incluyen en una base de datos. Además, desde el 2012, se les recoge sangre, orina y muestra de tejido de la pieza quirúrgica para biobanco. Aunque no se obtuviera pieza ni biofluidos en fresco de los pacientes de los años 2009-2012 se tiene la posibilidad de acceder a todas las muestras de tejido que esos pacientes generen a lo largo de su enfermedad, como se explica en el desarrollo del circuito.

## 5.1.6 CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

El consentimiento informado es un elemento imprescindible para el desarrollo del proyecto. El paciente debe dar su consentimiento para poder realizar la cirugía, (2 firmas), para su inclusión en lista de espera (2 firmas), para la recogida de muestras, así como para la inclusión en la base de datos (2-6 firmas). Los consentimientos para la recogida de muestras biológicas son documentos que requieren modificaciones y actualizaciones frecuentes para seguir la legislación vigente y que implican trabajo adicional ineludible. Se explican sus cambios a lo largo de la evolución del circuito, así como el momento y la forma de obtenerlos.



# Resultados Objetivo 1

## 5.1.7 SECUENCIA DE CITAS PARA LA PATOLOGÍA PROSTÁTICA QUIRÚRGICA

Cuando un paciente acude a consultas externas de urología para ser sometido a una biopsia de próstata, cuando se le diagnostica de cáncer, o se le trata y controla posteriormente, pasa por varios momentos en la rutina de nuestro Servicio de Urología. Estos son los que en conjunto se llamarán “Proceso de rutina de investigación en el Servicio de Urología” y representan los tiempos en los que se pueden realizar las tareas de investigación. Éstos tiempos de investigación y sus contenidos han ido variando a lo largo de la evolución del circuito (Figura 5).

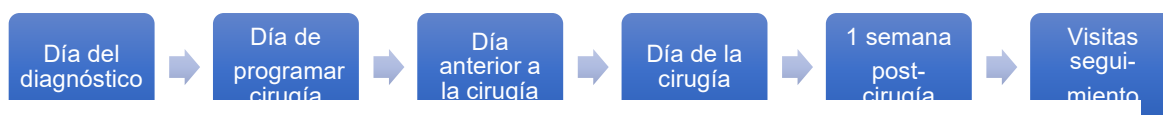


Figura 5 (O1-3) Resultados Objetivo 1 - Citas patología prostática quirúrgica "Proceso de rutina de investigación"

Representan los días en los que el paciente acude al HUB dentro del proceso, y el/la urólogo/a realiza actividades clínicas o de investigación. Estas fases comprenden: I) el día del diagnóstico, II) el día que se programa la cirugía, III) el día anterior a la cirugía, IV) el día de la cirugía y V) las citas posteriores de seguimiento del paciente durante su proceso asistencial uro-oncológico.

## 5.1.8 DEFINICIÓN DE TAREAS DE INVESTIGACIÓN A REALIZAR

Se deben realizar una serie de tareas para iniciar el proceso de investigación traslacional con cada paciente. Algunas de las tareas han de repetirse en varias ocasiones, como la revisión de documentos. Se describen las tareas a realizar por el equipo de Urología. Las actividades planteadas de inicio sin estructurar son las siguientes:

# Resultados Objetivo 1

1. Citación telefónica al paciente para señalarle la fecha de intervención quirúrgica y cita el día anterior en secretaría.
2. El día anterior a la cirugía: Indicación de espera a urólogo/a para explicación de consentimiento sobre recogida de muestras para biobanco.
3. Explicación de recogida de muestras biológicas, sangre, orina, tejido.
4. Explicación de consentimientos:
  - a. Consentimientos de recogida de muestras biológicas
  - b. Consentimientos para utilización en base de datos de sus datos clínicos y de investigación básica.
5. Firma de consentimientos a. y b.
6. Recogida y almacenamiento del consentimiento de recogida de muestras biológicas y base de datos clínicos.
7. Entrega de cuestionarios de calidad de vida: IIEF 6 de función eréctil; SF-12 de calidad de vida; ICIQ-SF de continencia.
8. Recogida de cuestionarios de calidad de vida: IIEF 6 de función eréctil; SF-12 de calidad de vida; ICIQ-SF de continencia.
9. Solicitud de análisis bioquímico específicos de biobanco.
10. Indicación de dirigirse desde secretaría a consultas externas de Urología para extracción de sangre.
11. Extracción de sangre y recogida de orina.
12. Revisión de documentos, chequeos: consentimientos, cuestionarios.
13. Toma de datos biométricos: peso, altura, circunferencia abdominal circunferencia cadera.
14. Resolución de dudas del paciente sobre su patología.
15. Control de la hora de escisión de la pieza.
16. Solicitud de anatomía patológica específica para biobanco.
17. Traslado de la muestra de tejido en formol o en fresco.
18. Recogida de datos básicos clínicos asociados a las muestras biológicas.
19. Recogida de datos clínicos a lo largo de su seguimiento.

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9 EVOLUCIÓN DEL “PROCESO DE RUTINA DE INVESTIGACIÓN EN EL SERVICIO DE UROLOGÍA”

Este proceso ha ido evolucionando a lo largo del tiempo, con 4 períodos predominantes: un planteamiento inicial desde el inicio del estudio en 2009 hasta el 2011, la primera reorganización en el año 2012, una fase intermedia entre el 2013 y el 2016 y la etapa actual (Tabla O1-1).

Tabla 15 (O1-1) Resultados Objetivo 1 - Evolución temporal del proceso.

EVOLUCIÓN DEL PROCESO DE RUTINA DE INVESTIGACIÓN	
Año 2009-2011	PLANTEAMIENTO INICIAL
Año 2012	PRIMERA REORGANIZACIÓN
Año 2013-2016	FASE INTERMEDIA
Año 2017-Actualidad	PROCESO DE RUTINA ACTUAL

Se explica a continuación desde el proceso inicial hasta la organización actual, quién y durante cuánto tiempo realiza un trabajo que se considera de investigación a lo largo del proceso asistencial. Se ha tenido en cuenta no solo el tiempo que implica al personal sanitario, sino el tiempo que implica al propio paciente y que va a diferenciar también las etapas de nuestro estudio. Se describen las tareas a realizar en cada momento.

Cada período nos aportará un aprendizaje e identificará unas limitaciones o debilidades. Concluiremos el periodo con el desarrollo de las fortalezas de lo aprendido para poderlo aplicar en el siguiente.

## 5.1.9.1 AÑO 2009-2011

### 5.1.9.1.1 ORGANIZACIÓN

Desde el 2009 en el que se comienza con la técnica de prostatectomía radical robótica se recogen de manera prospectiva datos de cáncer de próstata intervenidos de prostatectomía radical incluyéndolos en una base de datos creada para este propósito (Objetivo 2). Esta tarea se ha realizado de manera ininterrumpida hasta día de hoy.

En el año 2010 tras la creación del biobanco Basurto en el HUB, el Servicio de Urología y el Biobanco contactan para iniciar una colaboración estratégica. Se comienzan a mandar muestras de fluidos (sangre, orina) en relación a diferentes proyectos de investigación. El proceso acaba con el almacenamiento de material biológico en el biobanco para derivar a investigadores básicos. En esta fase no se implica a anatomía patológica.

#### **Coordinadora clínica:**

Desde el ámbito clínico, en la persona de Ana Loizaga, se desarrollan desde el inicio de la técnica de prostatectomía radical robótica, diferentes aspectos necesarios para unificar criterios que permitan, en un momento dado, valorar calidad asistencial y resultados oncológicos y funcionales, paralelamente a la implementación de actividad de investigación:

1. Se comienza con aspectos relacionados con el ingreso del paciente especificados en dos documentos: "Vía clínica" y "Cuidados al alta". En el primero se explica al paciente el procedimiento médico que se le va a realizar día a día durante la hospitalización (Figura M1). En el segundo se detallan los cuidados al alta que debe tener el paciente al que se le realiza este tipo de cirugía (Anexo 1).
2. Se actualiza el consentimiento de la cirugía de prostatectomía radical, adaptándolo a la técnica asistida por robot.

# Resultados Objetivo 1

3. Se diseña el esquema de recogida de datos clínicos en cada consulta médica.
4. Se establecen protocolos de tratamiento
5. Se seleccionan test para cuantificar la calidad de vida a cumplimentar por el paciente a lo largo de su proceso médico.
6. Se desarrolla una base de datos
7. Se coordina que todos los pasos y agentes del proceso de rutina de trabajo se conexionen de manera óptima.

## **Interacción Servicio de Urología-Biobanco:**

Con la incorporación del biobanco al HUB en 2010, la comunicación con sus responsables es frecuente para poder supervisar una correcta trazabilidad de la obtención de muestras para distintos proyectos.

### 5.1.9.1.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

La obtención del consentimiento informado es imprescindible hoy en día para comenzar cualquier estudio de investigación. Los pacientes desde el 2009 hasta el 2011 únicamente tenían consentimiento correspondiente a la cirugía. Con la incorporación del Biobanco en nuestro hospital desde el 2010, se ha precisado obtener consentimiento para poder obtener muestras biológicas y datos clínicos relativos al paciente, siempre en relación a un proyecto de investigación.

### 5.1.9.1.3 DIRECCION DE PROYECTO-ORGANIGRAMA

En este periodo están adscritos al Servicio de Urología 14 urólogos, 3 de ellos con tareas exclusivamente extra-hospitalarias. Todos ellos pueden valorar pacientes con cualquier patología puesto que el Servicio no tiene las consultas diferenciadas por enfermedades urológicas oncológicas. Esto hace que la actividad de investigación se centre en pocas personas. En este período sólo hay una persona invariable en el Servicio, la secretaria, que se incluye en el grupo clínico de investigación para completar la revisión de documentos necesarios.

# Resultados Objetivo 1

Teniendo en cuenta la organización del Servicio en esa época, se decide cuándo realizar las tareas extras de investigación clínica y no clínica y por quién. Es importante considerar el tiempo empleado para ello tanto por el paciente como por el resto del equipo de Urología.

En el periodo 2009 - 2011 participaron en el proyecto los urólogos que realizaban la cirugía robótica con la recogida de datos de la técnica quirúrgica. Durante el 2010 se comienza con la colaboración con el biobanco. El organigrama precisa ser rediseñado por la implantación del biobanco. No participa aún el Servicio de Anatomía patológica (Figura O1-4).

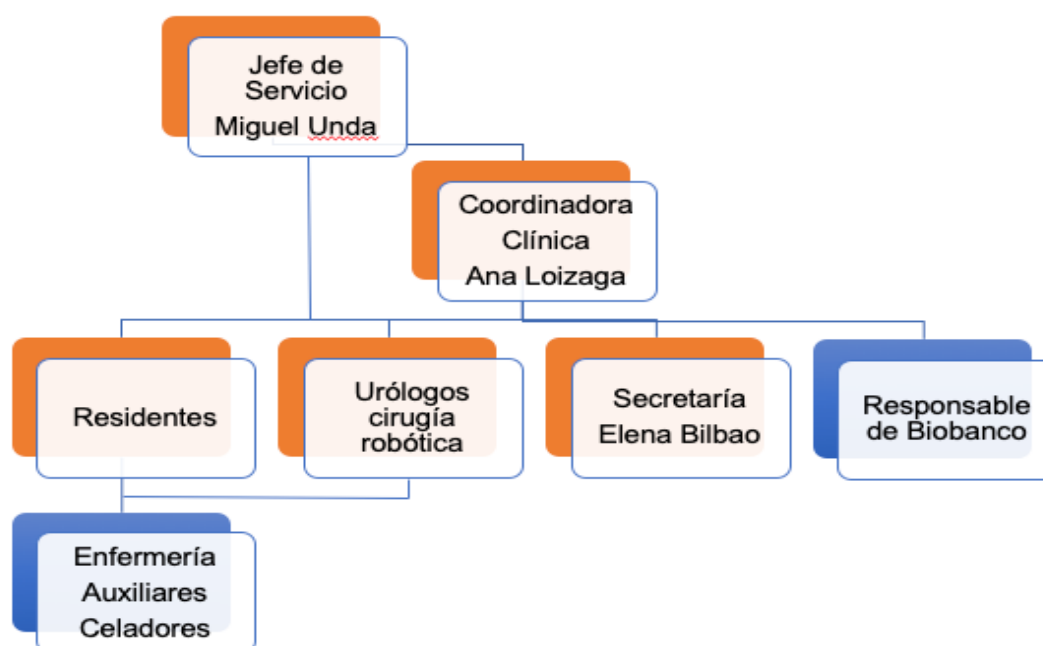


Figura 6 (O1-4) Resultados Objetivo 1 - Organigrama de investigación 2010 - 2011

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.1.4 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS Y TIEMPOS.

Al inicio de la relación con el biobanco, el tiempo que precisaba disponer el paciente en el hospital el día que se realiza la actividad investigadora (en relación a biobanco), era de *2 horas* aproximadamente. El tiempo que precisaba el equipo de Urología para realizar la tarea investigadora, se estimaba en *1 hora y 40 min.*

En un principio se decide que las tareas de investigación (en relación a biobanco) han de realizarse un día “no habitual” de citas del paciente, puesto que durante la visita clínica concertada no se dispone de tiempo debido a la intensa actividad asistencial de los Servicios de Urología de Hospitales terciarios. Se consensua que ese día “no habitual” sea el “día anterior a la cirugía” para homogeneizar muestras y resultados (Figura 5 – resultados y objetivos).

Presentamos la evolución de las tareas de investigación a lo largo del que hemos llamado “proceso de rutina de investigación”.

### 5.1.9.1.4.1 Día de diagnóstico

El día de diagnóstico el paciente acude a la consulta general de Urología para ser informado del resultado de la biopsia y opciones terapéuticas.

Si se opta por el tratamiento quirúrgico, el urólogo a cargo en el ambulatorio explica el proceso quirúrgico de la prostatectomía radical robótica. Si el paciente es valorado intrahospitalariamente, se le explica y entrega documentos de Vía clínica (Figura M1) y Cuidados al alta (Anexo 1). Se le realizan cuestionario IIEF6 (Anexo 2) para función eréctil, cuestionario ICIQ- SF (Anexo 3) para continencia urinaria y cuestionarios de calidad de vida SF-12 corto (Anexo 4) que el paciente lleva a su domicilio para completar.

En ambos casos, urólogo ambulatorio o intrahospitalario se explica consentimiento informado de la intervención y se entrega dicho documento, el cual precisa de 2 firmas.

# Resultados Objetivo 1

A partir del año 2011 (inicio del programa de historia informática), la recogida de datos clínicos se realiza de modo más uniforme, completando el día del diagnóstico y de manera estandarizada, un pre-redactado (Figura O1-5) de la visita que es llamado "preoperatorio Da Vinci". En éste se recogen datos físicos, epidemiológicos y clínicos del paciente (Figura O1-5) redactados ex-profeso para registrar posteriormente en base de datos de prostatectomía radical robótica.

En este planteamiento inicial no se realizaba ninguna actividad no clínica.

The screenshot shows a web-based form titled "Prerredactados" with a close button (X) and a refresh button (circular arrow). The form contains the following fields:

- Título: Preoperatorio Vinci
- Grupo: CANCER DE PRÓSTATA
- Función: [dropdown menu]
- Apartados: [dropdown menu]
- Prerredactado para interconsultas/solicitud de pruebas:

Below the form fields is a rich text editor toolbar with icons for undo, redo, bold, italic, underline, text color, background color, bulleted list, numbered list, link, and unlink. The text area contains the following pre-filled clinical data:

Altura:  
ANTECEDENTES FAMILIARES 1º grado : si /no .<=2/>2  
Fumador Bebedor  
Alergias:  
HTA: Tratamiento y fecha de inicio  
DM: Tratamiento y fecha de inicio  
Dislipemia: Tratamiento y fecha de inicio  
Otras comorbilidades vasculares:  
IQ previas abdominales:  
Otro Ito habitual( desde cuando)  
Otras enfermedades  
Charlson:  
  
Se entrega y recoge IIEF, SF e ICIO de continencia  
Tiene erecciones?:  
Tiene interes en conservarlas?:  
Es continente?:

Figura 7 (O1-5) Resultados Objetivo 1 - Datos de historia clínica en el momento del diagnóstico "Preoperatorio Da Vinci"



# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.1.4.2 Día de la programación quirúrgica

Tanto urólogos/as como secretaría participan en la actividad de programación.

### **Urología y secretaría: 5 minutos**

CHEQUEO 1º: Este es el momento de revisar que los documentos aportados por el paciente estén en la historia clínica, tales como consentimiento de intervención, cuestionarios o pruebas de imagen. Se puede realizar en aproximadamente *5 minutos* entre los miembros del equipo y la secretaría. Es únicamente documentación clínica.

Durante la programación, en este planteamiento inicial, no se realizaba ninguna actividad de investigación en relación a biobanco. Una vez programado y sabiendo la fecha de la intervención quirúrgica, desde Secretaría, se contactaba telefónicamente con los pacientes para poner en su conocimiento el día de la realización de su cirugía y se les daba una cita para acudir a la Secretaría del Servicio el día anterior a dicha fecha.

## 5.1.9.1.4.3 Día anterior a la cirugía

En esta fase todas las tareas de investigación se concentran en este día. Todo el equipo se ve implicado: coordinadora clínica, residentes, secretaría, enfermería y paciente.

### **Paciente: 2 horas.**

El tiempo total que el paciente pasa en el hospital es de un mínimo de 2 horas. Esta cifra es el resultado de la suma del tiempo que el equipo de urología dedica a las tareas de investigación con el paciente, entre 1 hora y 10 minutos y 1 hora y 40 minutos, más los tiempos de espera.

### **Secretaría: 10 minutos**

CITAS: La Secretaría del pabellón de ingreso hospitalario cita a los pacientes el día anterior a la programación de su cirugía a las *8-8.15 horas* Les informa que

# Resultados Objetivo 1

tras hablar con el urólogo/a deberán acudir a consultas de enfermería que están situadas en otro pabellón.

CHEQUEO 2º (secretaría-urología): De nuevo se revisa que los documentos aportados por el paciente estén en la historia clínica, tales como consentimientos de intervención, cuestionarios o pruebas de imagen. En este chequeo se revisan los consentimientos de biobanco. Correspondería al chequeo 2 de documentos que se puede realizar en aproximadamente 5 minutos.

## **Coordinadora clínica y/o residentes :40 minutos**

EXPLICACIÓN DE CONSENTIMIENTOS DE BIOBANCO Y EXPLICACIÓN DE EXTRACCIÓN DE SANGRE Y ORINA: Un miembro del equipo quirúrgico, según disponibilidad (tiempo variable, 8:15- 8:45), da la información de la recogida de muestras de biofluidos, de orina y sangre, ese mismo día en la consulta de enfermería. Todo ello, para ser almacenado en el biobanco del Hospital. Se ofrece consentimiento y una vez leído y dado su conformidad con el planteamiento ofertado, lo recoge firmado (20-30 minutos). Las hojas de consentimientos de cesión de muestras al biobanco son dos y se tienen que entregar por triplicado para archivarlas: una en la historia clínica, otra en el biobanco y la tercera para entregar al paciente. En total 6 hojas a firmar.

CHEQUEO 2º(Secretaría-Urología): Se realiza la revisión de documentos.

ENTREGAR CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA si no están recogidos.

RECOGER Y REGISTRAR CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA en la historia clínica.

SOLICITUD DE ANÁLISIS: El residente o coordinadora clínica realiza los volantes de analíticas específicas para biobanco (suero y orina) (10 minutos).

RESOLUCIÓN DE DUDAS: Al ser el día previo a la cirugía el paciente siempre plantea dudas de última hora antes de la cirugía, en un momento en el que el

# Resultados Objetivo 1

urólogo, con tareas asistenciales asignadas, no dispone de tiempo para ello. Esto crea insatisfacción al paciente y al médico/a (*10 minutos*).

TRASLADO A CONSULTA DE ENFERMERIA: El paciente con los volantes de analítica debe acudir a la consulta de enfermería en otro pabellón (*10 minutos* de distancia) sin cita, para que cuando puedan atenderle le realicen extracción de sangre y recogida de orina.

## **Enfermería: 30-40 minutos**

EXTRACCIÓN DE SANGRE: En total enfermería dedica entre *30- 40 minutos* por paciente. Además, si el paciente precisa reserva de sangre para la intervención quirúrgica se le envía al Laboratorio Central de Consultas, situado en el mismo pabellón, para la extracción de grupo y pruebas. Se obtienen 2 muestras de sangre y al menos 40 ml de orina.

- Tubo amarillo 8,5 ml
- Tubo lila 9 ml
- Bote orina con, al menos, 40 ml.

Si el paciente tiene volante de reserva de sangre se envía al Laboratorio central de Consultas, para seguir el protocolo específico.

Este proceso supone que todos los días a primera hora de la mañana hay pacientes esperando a que se quede algún miembro del equipo de urólogos libre en el pabellón de hospitalización, y a continuación alguien del equipo de enfermería también se quede libre en el pabellón de consultas del hospital.

A pesar de las incomodidades del proceso, se ha venido completando el circuito cuando se ha precisado para proyectos de investigación.

### 5.1.9.1.4.4 Día de la cirugía

Se realizan tareas clínicas por parte del Servicio de Urología.

Urólogo/a que realiza la cirugía asistida por robot y ayudante (residente): *tiempo de intervención quirúrgica más 10-15 minutos*.

# Resultados Objetivo 1

Realizan la intervención quirúrgica programada (2-3 horas).

Se completa un registro de datos de la prostatectomía radical robótica realizada en una base de datos diseñada para dicho efecto (10-15 minutos) con los detalles de la técnica (Objetivo 2).

## 5.1.9.1.4.5 Semana postcirugía

### **Coordinadora clínica: Chequeo 3º: 10-30 minutos**

Se chequea que la base de datos de prostatectomía radical robótica (Objetivo 2) tenga los datos clínicos previos a la cirugía y los datos de la técnica quirúrgica y en su defecto se complementan.

## 5.1.9.1.4.6 Visitas de seguimiento

El seguimiento estándar del cáncer de próstata localizado intervenido mediante prostatectomía radical robótica se realiza al mes 1, 3, 6 y se continua cada 6 meses. En caso de permanecer el PSA indetectable a partir de los 5 años se continúan controles anuales. Si el PSA evoluciona, las visitas se modificarán en función de los resultados.

Cada visita tiene pre-redactado de datos clínicos en papel desde el 2009 al 2011 y en el programa informático de historia clínica a partir del 2011. Estos pre-redactados muestran los datos básicos a recoger e incorporar posteriormente en base de datos (Figura O1-6).

Estos pre-redactados irán evolucionando con pequeñas variaciones a lo largo de los años.

# Resultados Objetivo 1

CONTROL 1 MES	CONTROL 3 MESES	CONTROL 6 MESES
<p><b>DIAGNÓSTICO INICIAL:</b>            Edad:            Biopsia fecha: AP:            cTNM:            PSA:</p> <p>Fecha IQ:            A.P. pieza:</p> <p>Retirada de sonda:            Retirada de drenaje:</p> <p>Dolor:            Tolerancia de líquidos:</p> <p>Síntomas:            Continencia urinaria: PAD test            Kegel:            Erecciones:            Conservación de bandeletas : si / no            Reingreso si / no ; Causa del reingreso            Complicación &lt;3m:            Pauto Cialis 5 mgr/día:            Doy cuestionarios: SF 1 y 3 meses, IIEF 3 meses, ICIQ.</p>	<p>PSA:</p> <p>Continencia urinaria: PAD test            N° compresas:            Erecciones:            Erecciones que permiten penetrar:            Valor de IIEF:            ¿Ha tomado Cialis 5?:</p> <p>Climacturia:            Reingreso si / no ; Causa del reingreso            Complicación temprana&lt; de 3 meses: si / no : Cuál</p> <p>Doy cuestionarios: SF, IIEF, ICIQ continencia *</p>	<p>PSA:</p> <p>Continencia urinaria:            N° de compresas:            Erecciones: si no no quiere            &gt;50% o &lt;50%            Erecciones que permiten penetrar:            Valor de IIEF:            ICIQ: PAD test            Toma Cialis 20 mgr?:</p> <p>Acortamiento:            Curvatura:            Climacturia:</p> <p>Doy cuestionarios: IIEF y continencia ICIQ</p>
CONTROL 12 MESES	CONTROL 18 MESES	CONTROL 24 MESES
<p>PSA:</p> <p>Continencia urinaria:            N° de compresas:            Erecciones:            Erecciones para penetrar:            Valor de IIEF:            ICIQ:            Toma IPDE5?            Respuesta: No respuesta parcial total no desea no tolera</p> <p>Acortamiento:            Curvatura:            Climacturia:</p>	<p>PSA:</p> <p>Continencia:            N° de compresas:            Erecciones:            Permiten penetración:</p> <p>Toma IPDE 5?            Doy cuestionarios IIEF</p>	<p>PSA:</p> <p>Continencia:            ICIQ:            N° de compresas:            Erecciones:            Permiten penetración:            Toma IPDE 5?:</p> <p>Acortamiento:            Curvatura:</p> <p>Valor de IIEF:            Complicación&lt; 3m: si/no **</p>

\*Citar en no presencial en 1 semana, completar 1ºm y 3º m

\*\*Citar en no presencial en 1 semana, completar hasta 24m. Después citar cuando haya progresión

Figura 8 (O1-6) Resultados Objetivo 1 - Pre-redactado de datos clínicos de seguimiento

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.2 AÑO 2012

En el año 2012 se produce un salto cuantitativo al iniciarse el Proyecto “Requerimientos metabólicos para Cáncer de próstata” que dirige Arkaitz Carracedo. Es el proyecto que implicará mayor volumen de trabajo por ser la próstata la patología más frecuente de nuestra especialidad. Requiere la obtención, además de sangre y orina del paciente, tejido de la pieza de prostatectomía. En esta fase se implica a la anatomo-patóloga que hasta ahora no intervenía en el proceso, para la obtención del tejido necesario para investigación básica.

A medida que aumenta el número de pacientes y se suman otros proyectos de investigación, se plantea la necesidad de re-organizar el circuito.

El proceso de organización de “investigación traslacional” dentro del Servicio de Urología se va a realizar desde el 2012, en el cáncer de próstata, como piloto, pero es extrapolable a otros tejidos y patologías de nuestro Servicio, de otros Servicios del Hospital o de otros Hospitales.

### 5.1.9.2.1 ORGANIZACIÓN

Se actualiza el planteamiento inicial con la participación de clínicos, biobanco y uropatólogos e investigadores básicos. Para comenzar el desarrollo de un trabajo adicional como el de investigación se considera que recaiga siempre sobre la coordinadora clínica y los residentes de Urología hasta controlar el circuito (Figura O1-7). Se aplica el protocolo clínico de prostatectomía radical robótica (Punto 6 Materiales y Métodos) a los casos tumorales (cáncer de próstata) y el control habitual a los casos control (hiperplasia benigna de próstata). Se considera en este punto, añadir nuevas analíticas, nuevos consentimientos y revisar los formularios.

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.2.2 CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

En el año previo, 2011, el *Coordinador científico* de CIC Biogune, presenta en el Comité Ético de Investigación clínica del hospital (CEIC) el proyecto referido. Aprobado el proyecto se diseña el consentimiento informado específico de su proyecto a entregar al paciente. El Biobanco tiene su propio consentimiento redactado y revisado por la coordinadora clínica y el jefe de Servicio de Urología, que es aprobado para su utilización en el Proyecto.

Se comienza a entregar al paciente, consentimientos de intervención, de biobanco y de proyecto de investigación de CIC Biogune. El primer consentimiento de proyecto de investigación de CIC Biogune es el referido como consentimiento 11-12. El primer caso para el Proyecto se recoge el 13 de enero de 2012, es una muestra de orina y sangre. La primera muestra de tejido se recogió unos días después, el 23 de enero de 2012.

## 5.1.9.2.3 DIRECCIÓN DE PROYECTO–ORGANIGRAMA

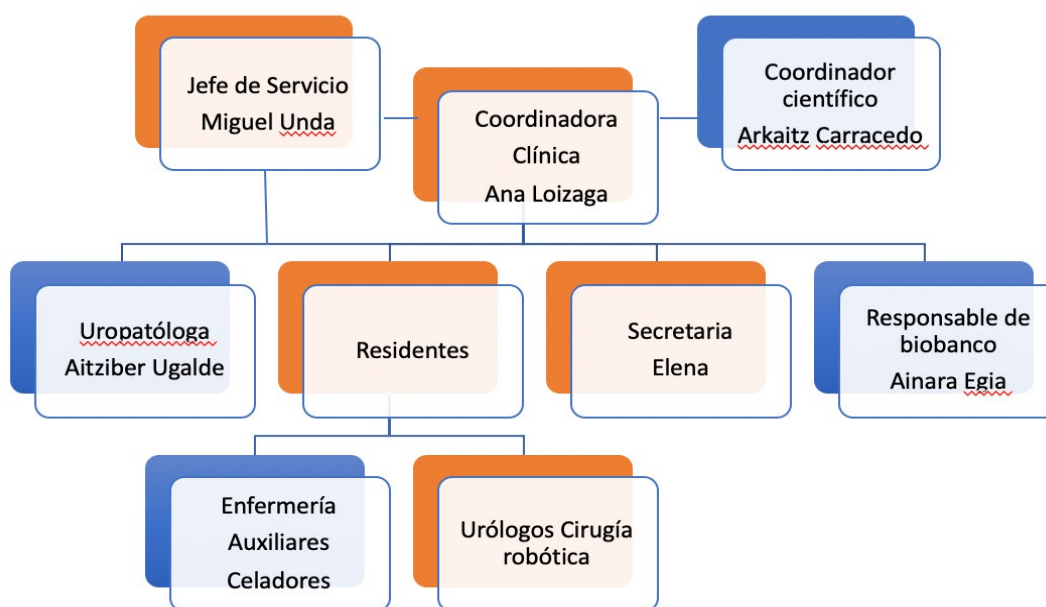


Figura 9 (O1-7) Resultados Objetivo 1 - Organigrama 2012

# Resultados Objetivo 1

## **Residentes, coordinadora clínica:**

Cumplimentan todas las tareas a realizar por los clínicos. Los urólogos de cirugía robótica transcriben los datos de la técnica quirúrgica de la prostatectomía radical robótica a la base de datos.

## **Secretaria:**

Revisa los documentos y dirige a los pacientes hacia las ubicaciones a las que deben acudir a realizar las diferentes acciones clínico-administrativas. En estos momentos la secretaria actúa de enlace con la responsable de biobanco y la coordinadora clínica.

## **Responsable de biobanco:**

Recoge en secretaría los consentimientos obtenidos para su almacenaje en el biobanco y la programación quirúrgica de próstata diaria para conocer de antemano el material a gestionar. Informa a la uropatóloga de las posibles muestras a recoger del día con consentimiento explícito de biobanco y de proyecto 11-12 (consentimiento<sup>1º</sup>).

## **Uropatóloga:**

Prioriza la muestra en fresco y selecciona la muestra a enviar a biobanco.

### 5.1.9.2.4 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS Y TIEMPOS. CASOS CÁNCER DE PROSTATA

#### 5.1.9.2.4.1 Día de diagnóstico.

#### 5.1.9.2.4.2 Día de la programación quirúrgica

No se plantea ningún cambio respecto al planteamiento inicial en el día de diagnóstico ni en el día de la programación quirúrgica en este periodo



# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.2.4.3 Día anterior a la cirugía

Todo el equipo se ve implicado: coordinadora clínica, residentes, secretaría, enfermería y paciente. Todas las tareas de investigación se concentran en este día. Lo descrito en el planteamiento inicial se instaura de manera progresiva:

### **Coordinadora clínica y/o residentes :40 minutos**

EXPLICACIÓN DE CONSENTIMIENTOS DE BIOBANCO Y DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN; EXPLICACIÓN DE EXTRACCIÓN DE SANGRE Y ORINA: Un miembro del equipo quirúrgico, según disponibilidad (tiempo variable, 8:15-8:45), ofrece la información de la recogida de muestras de biofluidos, de orina y sangre ese mismo día en la consulta de enfermería. En esta fase en la que iniciamos el proyecto de próstata se entrega el consentimiento específico de proyecto con recogida de sangre, orina y tejido en fresco de próstata. Todo ello, para ser almacenado en el biobanco del Hospital. Se ofrece consentimiento y una vez leído y dado su conformidad con el planteamiento ofertado, lo recoge firmado (20-30 minutos). Las hojas de consentimientos de cesión de muestras al biobanco para Proyecto 11-12 son dos y se tenían que entregar por triplicado para archivarlas: una en la historia clínica, otra en el biobanco y la tercera para entregar al paciente. En total 6 hojas a firmar.

SOLICITUD DE ANÁLISIS: realizan los volantes de analíticas específicas para biobanco (suero y orina) y además de las analíticas específicas para el proyecto de investigación en cuestión. Esta es una bioquímica con glucosa colesterol, triglicéridos, ácido fólico, vitamina B12, calcio, fosfato, sodio y potasio. Se imprime y se le entrega al administrativo (10 minutos).

### **Enfermería: 30-40 minutos**

EXTRACCIÓN DE SANGRE E INFORME: Enfermería, además de la extracción de sangre toma datos específicos para el proyecto: datos biométricos, peso, talla, cintura abdominal y circunferencia de cadera, así como datos de antecedentes familiares y medicación habitual. En total enfermería dedica entre 30- 40 minutos

# Resultados Objetivo 1

por paciente. El informe con los datos recogidos los transcribe en papel y dicho informe lo recopila la coordinadora clínica (Figura O1-8). Además, si el paciente precisa reserva de sangre para la intervención quirúrgica (los casos de prostatectomía radical mas linfadenectomia bilateral), se le envía al Laboratorio Central de Consultas, situado en el mismo pabellón, para la extracción de grupo y pruebas. Con los datos obtenidos completan el informe al respecto por cada paciente. Se obtienen 2 muestras de sangre (EDTA y suero) y al menos 40 ml de orina. Se obtienen 2 muestras de sangre y al menos 40 ml de orina. Se utiliza

<b>Paciente código.</b>	_____	<b>Fecha nacimiento.</b>	_____
<b>Fecha Diagnosiis</b>	_____	<b>Centro Diagnosiis</b>	_____
<b>Nuevo diagnóstico (S/N)</b>	_____	<b>Etnia.</b>	_____
Altura (cm)	_____	Peso (Kg)	_____
Circunf. Cintura (cm)	_____	Circunf. Cadera (cm)	_____
<b>Historial Familiar</b>	_____	<b>Grasa corporal (%)</b>	_____
<b>Diabet/Colest/Obesid</b>	_____		
<b>Cáncer. (antecedentes)</b>	_____		
<b>Ant. Personales</b>	_____		
<b>Síntomas asociados</b>	_____		
<b>Polaquuria diurna</b> <input type="checkbox"/>	<b>Frec nocturna</b> <input type="checkbox"/>	<b>Dificultad miccional</b> <input type="checkbox"/>	<b>Disuria</b> <input type="checkbox"/>
<b>Diagnóstico</b>			
Tacto rectal grado	_____	TR malignidad.	_____
Límites definidos	_____	PSA total	_____
Eco Próstata	_____	Num. Cilindros.	_____
Biopsia Fecha	_____	Estadio. TNM	_____
Puntuación Gleason	_____	% Tumor	_____
<b>Reconida</b>			
Tejido Parafinado (S/N)	_____	Tej. Congelado (S/N)	_____
Sangre	_____	Orina (S/N)/volumen	_____
Tubos heparinizados (Nº)	_____		
Tubos no heparinizados (Nº)	_____		
Bioquímica solicit (S/N) Fecha y Ref			
<b>Médico.</b>	_____	<b>Fecha.</b>	_____
Firma	_____		

<b>Análítica de sangre.</b>	_____	<b>Fecha.</b>	_____
<b>Bioquímica</b>			
Glucosa	_____	Ácido Úrico	_____
Urea	_____	Triglicéridos.	_____
Creatinina	_____	Colesterol total	_____
Filtrado glomerular	_____	HDL colesterol	_____
GOT	_____	LDL colesterol.	_____
GPT	_____	VLDL colesterol	_____
GGT	_____	Riesgo aterogénico	_____
Bilirrubina total	_____	Fosfatasa alcalina	_____
Bilirrubina directa	_____		
Bilirrubina indirecta.	_____		
<b>Hematología</b>			
Hemáties	_____	Plaquetas	_____
Hemoglobina.	_____	Leucocitos	_____
Hemoglobina glicosilada	_____	Neutrófilos	_____
Hematocrito	_____	Linfocitos	_____
Vol. Corpusc medio	_____	Monocitos	_____
Hemoglob. Corpusc media	_____	Eosinófilos.	_____
Conc. Hemogl. Corp. Media	_____	Basófilos	_____
Área distrib. Eritrocitaria.	_____	VSG	_____
<b>Pruebas de coagulación</b>			
%I.de Protrombina	_____		
Intern. Normalized ratio	_____		
TTPA	_____		
<b>Otras</b>			
PSA	_____		

Figura 10 (O1-8) Resultados Objetivo 1 - Informe inicial de enfermería 2012

- Tubo amarillo 8,5 ml
- Tubo lila 9 ml
- Bote orina de 40 ml al menos.

A esto se le añade analítica específica del proyecto actual:

- Tubo amarillo 8,5 ml, para el Laboratorio de bioquímica

# Resultados Objetivo 1

Se estipula que las pruebas analíticas sean realizadas la víspera de la intervención para homogeneizar resultados analíticos pre y post-cirugía de la cohorte a estudio.

El informe se va completando a lo largo del proceso. En esta fase, en 2012, es enfermería la que incluye datos identificativos, datos biométricos y antecedentes familiares.

La **Responsable de Biobanco** recoge en secretaría de Urología los consentimientos de Proyecto y de biobanco de los pacientes programados para cirugía de próstata del día siguiente. A continuación, lo presenta en Anatomía patológica a la **uropatóloga** responsable para que conozca las posibles muestras de pacientes a recoger para biobanco.

## 5.1.9.2.4.4 Día de la cirugía

Se realizan tareas que precisan coordinación entre Urología, Anatomía patológica, técnicos de biobanco, enfermería, celadores/as.

### **Urólogo/a que realiza la cirugía o residentes: tiempo de intervención más 10-15 minutos**

Realizan la intervención quirúrgica programada (2-3 horas).

Se completa un registro de datos de la prostatectomía radical robótica en una base de datos diseñada al efecto (10-15 minutos) con los detalles de la técnica. Esta base se describirá en el Objetivo 2.

**Enfermería de quirófano** plasma la hora de isquemia de la pieza en el recipiente de la pieza de anatomía patológica. Y traspasa al **celador** la muestra para priorizar el envío al departamento de patología.

### **Biobanco tejidos- Anatomía patológica**

Se recogen muestras de tejido prostático el mismo día de la intervención quirúrgica.

# Resultados Objetivo 1

La responsable de biobanco contacta con quirófano para conocer la hora de salida

aproximada de la muestra de tejido.

Cuando se extrae la pieza quirúrgica, en fresco, se envía lo antes posible al departamento de Anatomía patológica a la uro-patóloga responsable. La uropatóloga ha sido informada por la responsable de biobanco de la posible recepción de pieza para biobanco. No hay volante específico y se debe hacer comunicándose verbalmente.

El patólogo debe priorizar la pieza, al ser en fresco, y seleccionar el material a enviar al biobanco cuyo personal debe estar para recoger, tratar y almacenar el tejido obtenido.

El material destinado a biobanco (siempre el excedente no requerido para el diagnóstico) se congela inmediatamente en pequeñas alícuotas y se conserva en ultracongeladores a  $-80^{\circ}\text{C}$  en las propias instalaciones que el Biobanco Vasco tiene en HUB(167).

El cáncer de próstata es un tumor difícil de identificar macroscópicamente y por ello difícil de obtener material de tejido congelado de la pieza quirúrgica. Es fundamental la experiencia del anatómo-patólogo a la hora de seleccionar las zonas de próstata elegidas para enviar a biobanco. Inicialmente se recogen fragmentos de los dos lóbulos. Con bisturí se corta una lámina de  $1,5 \times 1 \times 0,2$  cm aproximadamente y de esto se hacen 2 cortes, uno para meter en un bloque en parafina que leerá la patóloga para verificar el diagnóstico y otro que se queda el biobanco en fresco. Este sistema resulta en fragmentos demasiado grandes de una sola zona y dada la característica de que el cáncer próstata es muchas veces multifocal, resulta en una baja proporción de casos con tejido tumoral en la muestra congelada.

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.2.4.5 Una semana postcirugía

### **Coordinadora clínica:**

Se completa y se revisa la hoja de informe de los pacientes realizada por enfermería en el día pre-cirugía añadiendo datos básicos del cáncer de próstata: PSA previo a la cirugía, tamaño de la próstata, estadio clínico, Gleason, nº de cilindros afectados y fecha de la biopsia. Se fecha y se firma dicho informe.

Se verifica que la base de datos tenga los datos clínicos previos a la cirugía y los datos de la técnica quirúrgica y en su defecto se complementan *(10-30 minutos)*.

Se describe resumen de las tareas de investigación en el año 2012 en pacientes con cáncer de próstata (Figura O1-9 y O1-10).

## 5.1.9.2.5 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS Y TIEMPOS. CASOS CONTROL.

### 5.1.9.2.5.1 Día de diagnóstico

Para los casos control se extiende el estudio al paciente con el diagnóstico de hiperplasia de próstata quirúrgico pudiendo ser la intervención vía abdominal o transuretral. Se ha de explicar el procedimiento quirúrgico a realizar y el correspondiente consentimiento informado.

En los casos control no se precisan entregar cuestionarios de calidad de vida.

### 5.1.9.2.5.2 Otros días de la rutina de investigación

No presenta cambios respecto a la actividad realizada en los casos de cáncer de próstata.

# Resultados Objetivo 1

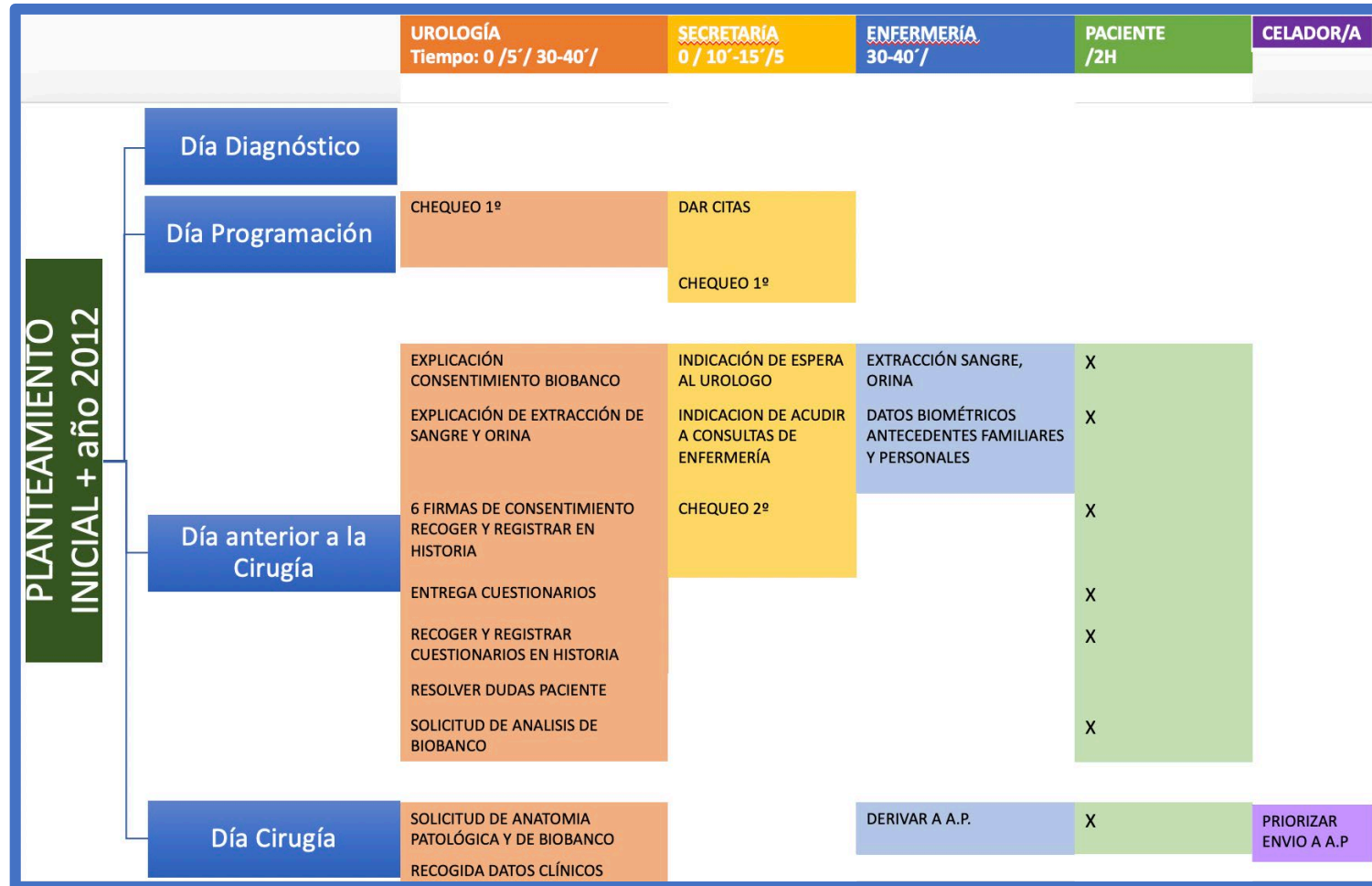


Figura 11 (O1-9) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas de investigación. Planteamiento inicial ampliado con organización del año 2012 de cáncer de próstata. Desde el diagnóstico a la cirugía. Servicio de Urología A.P = anatomía patológica.

# Resultados Objetivo 1

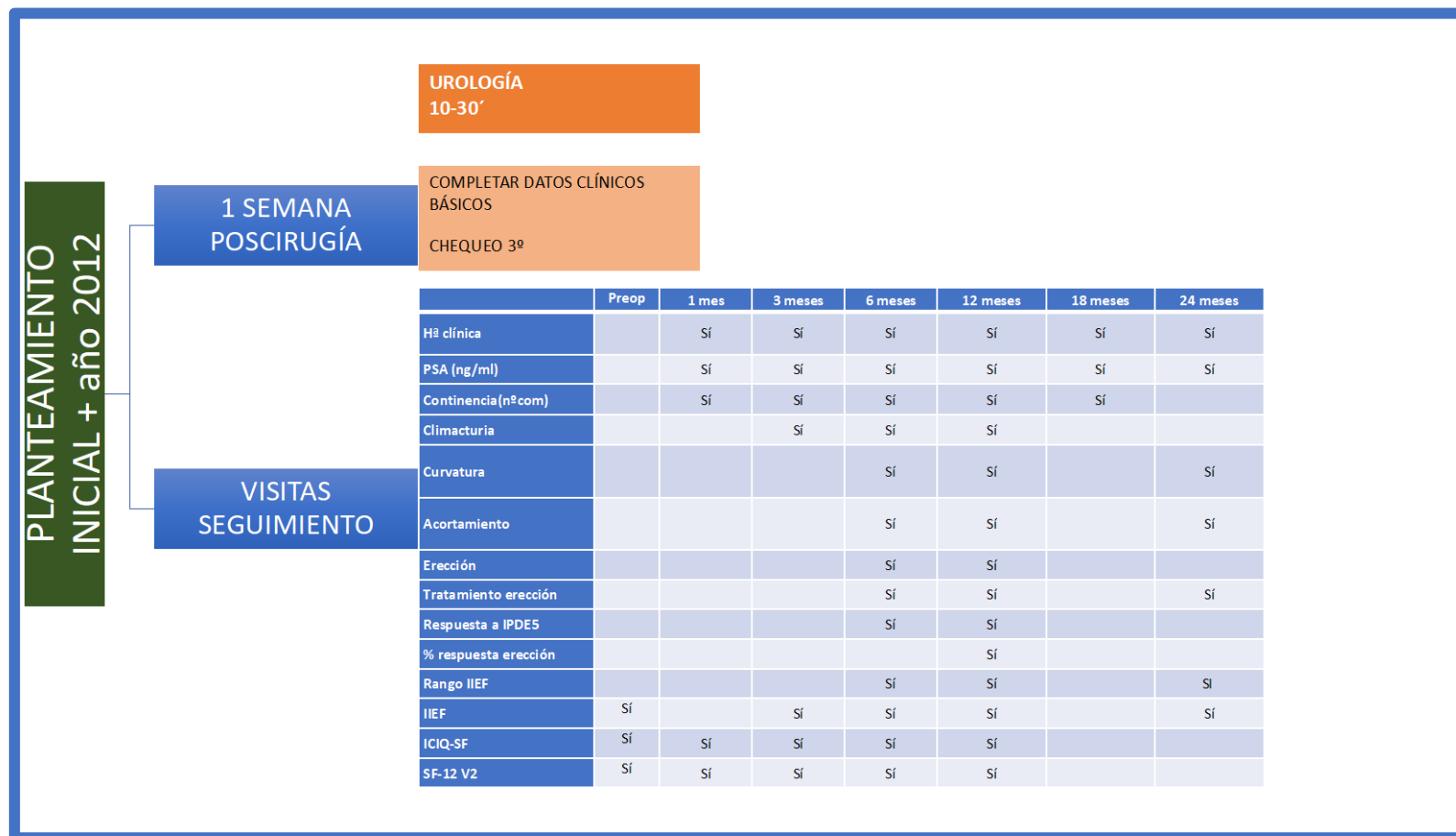


Figura 12 (O1-10) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas de investigación. Planteamiento inicial más año 2012 de cáncer de próstata después de la cirugía.

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.2.5.3 Día de la cirugía

No se recogen datos clínicos de su patología prostática.

Cuando se extrae la pieza quirúrgica se envía lo antes posible al departamento de Anatomía patológica a la uro-patóloga responsable si está en horario laboral. Esta cirugía se realiza habitualmente por las tardes por ello en ocasiones las muestras van en formol y se toma la muestra para biobanco al día siguiente en parafina. Para la recogida en fresco se contacta desde urología (coordinadora clínica) telefónicamente con responsable de biobanco señalando la cirugía que se realiza a la tarde de próstata (fuera del horario habitual), esta espera hasta la finalización de la cirugía y contacta con residente de anatomía para que reciba la pieza y se recoja el material para biobanco. Este proceso se debe dar antes de las 18horas, que es el horario del residente de anatomía patológica.

La obtención de la muestra en anatomía patológica y la derivación a biobanco es diferente en el caso de prostatectomía retropúbica y en el caso de resección trasuretral de próstata. En el primer caso desde anatomía se realiza un punch de 4mm que se divide longitudinalmente en dos, uno de ellos para biobanco que se introduce en eppendorf (recipiente para congelar) y el otro, para estudio patológico.

## 5.1.9.2.5.4 Una semana postcirugía

### **Coordinadora clínica:**

Se completa y revisa la hoja de informe del paciente realizado por enfermería en el día pre-cirugía con los datos básicos de antecedentes personales y familiares y datos biométricos, firma y fecha (Figura O1-8). Este es el chequeo 3º.

Este informe se traslada a la base de datos del proyecto por parte de la **responsable de biobanco.**



# Resultados Objetivo 1



Figura 13 (O1-11) Resultados Objetivo 1 - Planteamiento inicial y año 2012, Servicio de Urología. Casos control desde el diagnóstico a la cirugía.

# Resultados Objetivo 1

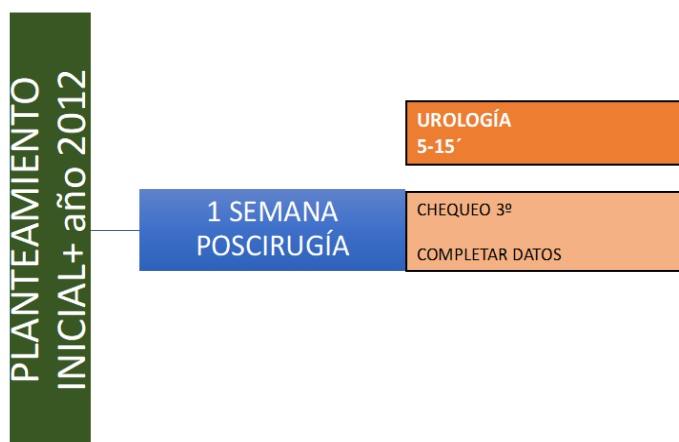


Figura 14 (O1-12) Resultados Objetivo 1 - Planteamiento inicial y año 2012. Casos control tras cirugía.

Se describe resumen de las tareas de investigación en el año 2012 en pacientes control (Figura O1-11 y Figura O1-12).

## 5.1.9.2.6 NÚMERO DE CASOS EN BIOBANCO AÑO 2012

Se han recogido datos clínicos a los pacientes intervenidos desde enero de 2009 de cáncer de próstata. Desde el 2012 además de datos clínicos se recogen muestras biológicas, orina, sangre y tejido prostático de pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia benigna. El número total de casos son 139 cáncer de próstata y 72 hiperplasia benigna, distribuidos en 300 alícuotas y 2173 muestras de orina y sangre.

# Resultados Objetivo 1

Tabla 16 (O1-2) Resultados Objetivo 1 - n° de casos y alícuotas de biofluidos y tejido en año 2012

AÑO	CASOS CONTROL N°	TEJIDO congelado.	ORINAS/SANGRE
	CÁNCER PROSTATA N°	N° de alícuotas total.	N° de alícuotas suma
2012	Hiperplasia benigna próstata: 72  Cáncer de próstata: 126	330	2173

## APRENDIZAJE del período Inicio y año 2012

- 1- Debemos seleccionar las tareas a realizar para el desarrollo del protocolo
- 2- Recursos humanos: Si queremos que comience un proceso nuevo sin contraprestación dentro de un sistema público debemos implicar a personal concreto responsable. La selección de personal es la clave del inicio, pocas personas (de 1 a 3) e implicadas en la investigación. Una persona debe ser el máximo responsable para formar al equipo colaborador.
- 3- Programar con citas disminuiría las esperas y facilitaría la organización del trabajo diario.
- 4- Simplificar: Si se quiere mantener en el tiempo un proceso debemos hacerlo fácil: menos firmas, menos tiempo para el paciente y menos para el equipo, menos cambios de localización de la tarea a realizar, menos tareas.
- 5- Revisión: el chequeo del proceso debe darse en varios momentos
- 6- Se precisa estandarizar el protocolo de obtención de la pieza para biobanco
- 7- Es necesario establecer una rutina de trabajo de coordinación con el biobanco.

# Resultados Objetivo 1

## VENTAJAS

1- Esta distribución fue la única manera de aplicar el protocolo para un proyecto que se iniciaba desde la nada, cuando no había una consulta unificada de cáncer de próstata, no existía una cultura de investigación básica, el biobanco del hospital se acababa de instalar y no había precedentes de relación con ningún otro biobanco

## LIMITACIONES del periodo de inicio y año 2012

- 1- El personal: Es el mayor escollo a salvar. Todas las personas implicadas en el circuito son, a priori, reticentes a realizar un trabajo extra, que le ocupa tiempo y esfuerzo sobreañadido sin ninguna contraprestación.
- 2- Los pacientes: No suponen ningún obstáculo a la investigación ya que menos del 1% de los pacientes van a desestimar participar en un estudio sobre su patología.
- 3- La explicación: Para la obtención del material necesario para investigar de los pacientes, la explicación del proceso y de las ventajas de la investigación, debe ser dada de una manera clara y conociendo que no van a tener menoscabo de su proceso médico sea cual sea su grado de compromiso.
- 4- En un principio el proceso echó a rodar gracias a la motivación del personal implicado, pero ocupaba mucho tiempo y esfuerzo y no resultaba práctico. Demasiada sobrecarga de trabajo a unos pocos. No apto para mantenerse en el tiempo.
- 5- El esquema de trabajo creaba incomodidad a los pacientes, la secretaría, la enfermería y los médicos/as, porque no era algo que estuviera planificado como actividad.
- 6- Acúmulo de tareas en la misma franja horaria.
- 7- No hay un protocolo estandarizado de obtención de la pieza para biobanco

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.3 FASE INTERMEDIA. AÑO 2013 AÑO 2016

En este período la actividad investigadora ya está establecida. Desde la segunda mitad del 2012 se envían a anatomía patológica pieza quirúrgica para toma de muestra para biobanco. El número de cirugías robóticas va en aumento. El trabajo para investigación precisa dedicar un tiempo que hay que distribuir entre el proceso de rutina de patología prostática para evitar sobrecarga de trabajo. En este período, la rutina de investigación se realiza en general el “día anterior a la cirugía” al igual que en el período anterior, pero se comienza a realizar en ocasiones durante el “día del diagnóstico”. (Nuevas implementaciones\*).

### 5.1.9.3.1 ORGANIZACIÓN

\*En este período se crea una **consulta específica de cáncer de próstata**. Esta consulta en un principio es llevada por dos urólogas. La magnitud de la patología en cuestión hace preciso aumentar los días de consulta y las personas dedicadas a ello. A partir de 2015 son 3 urólogas las que de manera fija atienden dicha consulta. Esto permite comenzar a normalizar la estructura ordenada de una consulta con protocolos comunes de actuación (Figura O1-13).

### 5.1.9.3.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

\*El consentimiento de biobanco va evolucionando con ediciones más resumidas que se van consensuando entre las coordinadoras de biobanco y urólogos/as manteniendo el consentimiento aprobado por el CEIC del hospital para el proyecto de investigación de próstata que se renueva en 2014 bajo el protocolo y referido como 14-14 (consentimiento 2º).

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.3.3 DIRECCION DE PROYECTO-ORGANIGRAMA 2.

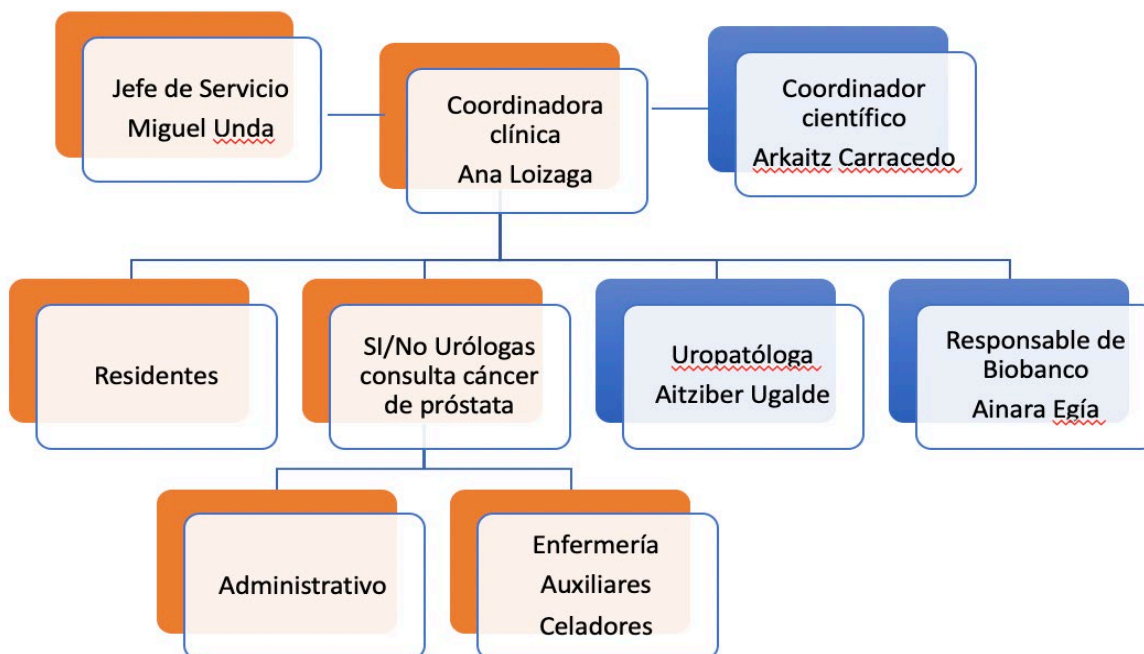


Figura 15 (O1-13) Resultados Objetivo 1 - Organigrama 2013 - 2016

Comienza la participación de urólogos de la consulta específica de cáncer de próstata. Pero paralelamente no todos los urólogos de cirugía robótica participan en este momento en la recogida de los datos quirúrgicos. Solo los que son a la vez de la consulta específica de CaP (FiguraO1-13).

### **Coordinadora clínica:**

No se modifica su papel.

### **Residentes y coordinadora clínica:**

Cumplimentan en la mayoría de las ocasiones en esta etapa, las tareas a realizar por los clínicos.

### **Secretaria:**

Chequea los documentos y dirige a los pacientes hacia las diferentes ubicaciones a las que debe acudir a realizar las diferentes actos clínico-administrativos. En estos momentos la secretaria actuaba de enlace con la

# Resultados Objetivo 1

coordinadora de biobanco y la coordinadora clínica. A partir del 25/09/2014 el personal administrativo cambia múltiples veces. Estos cambios provocan perder la trazabilidad sobre el ayuno de los pacientes a la hora de hacer la extracción de biofluidos. Se detectó el fallo meses después (durante 10 meses)

\*Se decide detallar una hoja de instrucciones a seguir por el administrativo ante un paciente al que hay que seguir el procedimiento de obtención de muestras de biobanco. Cualquier administrativo debe manejar su dossier de instrucciones a seguir en la secretaría de Urología que incluye como actividad habitual, la descripción del circuito de obtención de muestras para biobanco.

## **Responsable de biobanco:**

Recoge en secretaría los consentimientos obtenidos para su almacenaje en el biobanco y la programación quirúrgica de próstata de la semana.

\*La comunicación entre los coordinadores se espacia a semanal o diaria en función de las necesidades.

## 5.1.9.3.4 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS Y TIEMPOS. CASOS CÁNCER DE PRÓSTATA

El tiempo del paciente en el hospital es la suma del tiempo efectivo de trabajo con él, del equipo de urología, entre 1 hora y 1 hora y 25 minutos, más el tiempo de espera variable: *Total 1 hora 45 min.* aproximadamente.

\*El tiempo que precisa el equipo de urología para realizar la tarea investigadora, se estima en *1 hora y 25 min.*

Se comienzan a distribuir las tareas a lo largo del proceso clínico.

### 5.1.9.3.4.1 Día de diagnóstico

\*En este período se cuenta con los urólogos/as de la consulta específica de próstata, pero sigue habiendo casos controlados extra-hospitalariamente.

# Resultados Objetivo 1

Se comienza en la consulta específica de cáncer de próstata a utilizar un tiempo para investigación (explicación de recogida de muestras para biobanco y entrega de consentimientos al respecto) en aproximadamente un 15% de los casos.

\*En caso de ser programado para cirugía radical por cáncer de próstata se le añade explicación de ejercicios perineales de Kegel para realizar previamente a la cirugía y con posterioridad a ella.

Este día se realiza la tarea clínica habitual descrita en el período de planteamiento inicial.

## **Urólogos consulta cáncer de próstata: 10 minutos**

RECOGER Y REGISTRAR CUESTIONARIOS en la historia clínica. Si el paciente procede de consulta de cáncer de próstata, completa los cuestionarios de calidad de vida en una zona habilitada para ello y entrega al personal auxiliar de enfermería para archivar en la historia clínica.

\*EXPLICACION DE CONSENTIMIENTOS DE BIOBANCO Y EXPLICACION DE EXTRACCIÓN DE SANGRE Y ORINA. Se añade la explicación de recogida de muestras para biobanco. Se explica consentimiento informado de la intervención (2 firmas), y de recogida de muestras para biobanco (6 firmas).

Si el paciente no se ve en la consulta hospitalaria específica se actúa como en el periodo previo por lo que se precisa revisarlo con posterioridad para comprobar si está o no completado.

### 5.1.9.3.4.2 Día de la programación quirúrgica

\*Este día se realiza la tarea clínica-administrativa habitual y se añade ocasionalmente 10-15 minutos de tareas de investigación.

## **Urología y administrativo:10-15 minutos**

CHEQUEO 1º Se revisan los documentos aportados por el paciente: consentimientos y cuestionarios durante unos 5 minutos.



# Resultados Objetivo 1

\*Se realiza la SOLICITUD DE ANALÍTICA DE BIOBANCO Y LAS ANALÍTICAS CONCRETAS que se precisen. Se imprimen y se dan al administrativo. En tiempo supone unos *10 minutos*.

Desde secretaría, se llamaba telefónicamente a los pacientes para poner en su conocimiento el día para su cirugía y la cita del día previo a la intervención en la Secretaría del Servicio.

## 5.1.9.3.4.31 Día anterior a la cirugía

En este momento participan urólogos/as, secretaría y enfermería.

\*El paciente permanece más de 1 hora en el hospital (*de 1 hora y 10 minutos a 1 hora 45'*).

Este día se realizan la mayoría de tareas de investigación como en el período anterior.

### **Coordinadora clínica y residentes :30-40 minutos**

CHEQUEO 2º: Se revisa si está realizado la analítica de biobanco y el resto de documentos.

\*En ocasiones, ya está completada en la consulta del día del diagnóstico, la EXPLICACIÓN DE RECOGIDA DE MUESTRAS PARA INVESTIGACIÓN Y EL CONSENTIMIENTO al respecto. Si no están realizados se repiten las tareas descritas en el planteamiento inicial para este día anterior a la cirugía. Las hojas de consentimientos de biobanco siguen siendo 6 hojas a firmar.

RESOLUCIÓN DE DUDAS

TRASLADO A LA CONSULTA DE ENFERMERÍA.

### **Enfermería:30-40 minutos**

No hay cambios respecto a la recogida de muestras de sangre y orina.

No hay citas previas para estas actividades. No hay revisiones de documentos de manera protocolizadas.

# Resultados Objetivo 1

\*INFORME DE DATOS BIOMÉTRICOS Y DE ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES. Este informe ha variado a lo largo del desarrollo del proyecto en cuanto a la clarificación de los datos a recoger. Se debía simplificar la toma de datos para evitar alteraciones de protocolo cuando variaba el personal de enfermería (Figura O1-14).

Versión Abril 2014

## NUEVO DIAGNÓSTICO

PEGATINA OSAKIDETZA	Fecha nacimiento Centro Diagnos Etnia Nombre enfermer@
---------------------	---

Altura (cm) <input style="width: 80%;" type="text"/>	Peso (Kg) <input style="width: 80%;" type="text"/>
Circunf. Cintura (cm) <input style="width: 80%;" type="text"/>	Circunf. Cadera (cm) <input style="width: 80%;" type="text"/>
¿Diabetes? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Tto diabetes: <input style="width: 80%;" type="text"/> Fecha inicio tto / / <input style="width: 80%;" type="text"/>
¿Hipercolesterolemia? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Tto Colest: <input style="width: 80%;" type="text"/> Fecha inicio tto / / <input style="width: 80%;" type="text"/>
¿Hipertensión? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Tto Tensión: <input style="width: 80%;" type="text"/> Fecha inicio tto / / <input style="width: 80%;" type="text"/>
Síntomas asociados a próstata <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Urgencia <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Incontinencia <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Dificultad miccional <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Hematuria <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Nicturia > 1 vez <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Polaquiuria diurna > frecuente de 2 horas <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

**HISTORIA FAMILIAR**

Diabet/Colest/Obesidad	Diabetes	Colesterol	Obesidad	Comentarios:
Cáncer (antecedentes)	<input style="width: 95%;" type="text"/>			
Otros	<input style="width: 95%;" type="text"/>			

**DIAGNÓSTICO DE CÁLCULOS**

Biopsia Fecha	PSA total
Eco Próstata (c.c.)	Num. Cálculos
% Tumor	Estado TNM
Bioquímica solicitada: SI   NO	Fecha y Ref
	Puntuación Gleason

Médico  Fecha

Firma

**Detalles de toma de medidas**

Peso y altura: Descalzo y sin objetos pesados

Medida circunferencia cintura: Por encima de las caderas, tras exhalar aire.

Medida circunferencia cadera: A la altura de las caderas, tras exhalar aire.

Toma de sangre: En ayunas, 2 tubos heparinizados y 2 no heparinizados de 15 ml, además del destinado a la analítica.

Toma de orina: Recipiente de 200ml, primera orina de la mañana, conservar a 4C hasta ser procesado.

## NUEVO DIAGNÓSTICO

Figura 16 (O1-14) Resultados Objetivo 1 - Informe paciente versión 2014

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.3.4.4 Día de la cirugía

Son tareas indispensables realizadas por enfermería, celadores, Urología, Anatomía patológica, responsable de biobanco y técnicos de biobanco.

El tiempo empleado para tareas de biobanco es prácticamente inexistente para Urología y enfermería de quirófano.

### **Enfermería de quirófano**

\*Escriben la hora de isquemia de la pieza en el recipiente que se envía a anatomía patológica (hora de sección de la pieza aún intra-corpórea). La pieza se recoge en fresco. Se envía la muestra con prioridad a anatomía patológica por los celadores.

### **Urólogo/a:**

\*El urólogo/a completa la SOLICITUD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA indicando que tiene consentimiento de biobanco clicando en un nuevo icono con este fin.

\*Completa la BASE DE DATOS de prostatectomía radical robótica, los datos del tumor previos a la cirugía y los datos quirúrgicos de la base de datos creada para esta patología quirúrgica (10-15 minutos). Esta base de datos se describirá en el Objetivo 2.

### **Biobanco tejidos-Anatomía patológica**

\*La metodología de obtención de material de tejido para biobanco definitiva se comienza en el 2013 gracias a la colaboración con investigadores del Mount Sinai de New York(167)

El nuevo método de recogida utiliza punch dermatológicos de 4 mm. El método consiste en tomar 4 punches del lóbulo izquierdo y otros 4 del derecho. Este punch se divide longitudinalmente en dos. Una de las mitades se mete en un eppendorf para congelar y el otro se mete en un bloque (individual) de parafina para que la patóloga lo diagnostique. Hace una aproximación de diagnóstico, ya que, al

# Resultados Objetivo 1

dividirlo en dos mitades, lo que ve tiene un grosor de 2 mm, y, por lo tanto, se estima que la otra mitad (en el congelador), tendrá el mismo diagnóstico.

Este método del punch se empezó a utilizar en mayo del 2013 y se sigue con él en la actualidad.

El material destinado a biobanco se congela inmediatamente en pequeñas alícuotas y se conserva en ultracongeladores a -80°C en las propias instalaciones que el Biobanco vasco tiene en cada uno de los Hospitales de la red de Osakidetza.

## 5.1.9.3.4.5 Una semana postcirugía

Se completa y revisa la hoja de informe del paciente realizada por enfermería en el día pre-cirugía con los datos básicos del cáncer de próstata: PSA previo a la cirugía, tamaño de la próstata, estadio clínico, Gleason, nº de cilindros afectados y fecha de la biopsia. Se fecha y se firma dicho informe.

Este informe clínico se traslada a la base de datos de cáncer de próstata del biobanco. Desde el 2014 hasta la actualidad disponemos de la misma versión de hoja de recogida de datos (Figura O1-14).

Se revisa si los datos de la base de datos clínicos están completos o no.

## 5.1.9.3.4.6 Visitas de seguimiento

No hay variación respecto al periodo previo.

## 5.1.9.3.5 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS Y TIEMPOS. CASOS CONTROL

En los casos control ha habido pocas variaciones en los distintos períodos por la dificultad de protocolizar cuando el diagnóstico lo hace cualquier urólogo del grupo en cualquiera de los ambulatorios con diferente personal.

No hay cambios en ninguno de los momentos de la rutina de investigación.. Únicamente destacar en esta fase intermedia:

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.3.5.1 Día anterior a la cirugía

\*El tiempo total del paciente en el hospital es el mismo que en los casos de cáncer de próstata. Al estar ya integrado y protocolizado el proceso en este día, el tiempo que se implica al paciente es cada vez menor (aproximadamente 1 hora 10 minutos hasta 1 hora 45 minutos) aunque precisa realizar las mismas tareas que en el período anterior.

Se resume la distribución de tareas de la fase intermedia 2013-1016 (Figura O1-15).

# Resultados Objetivo 1

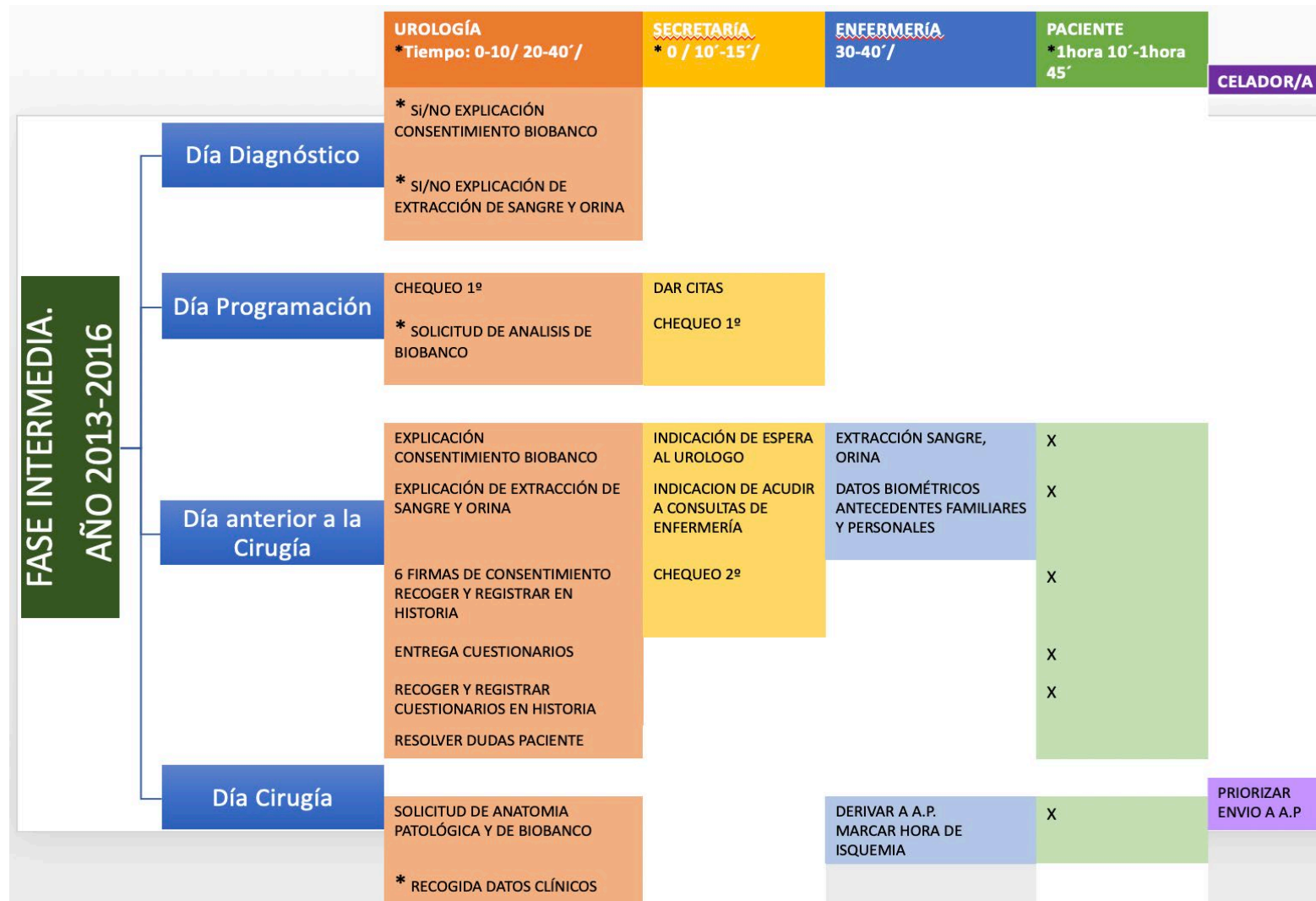


Figura 17 (O1-15) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas de investigación. Servicio de Urología, casos cáncer de próstata desde el diagnóstico a la cirugía. Fase intermedia año 2013-2016. \*Nuevas implementaciones respecto a periodo 2012.

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.3.6 NÚMERO DE CASOS EN BIOBANCO DE FASE INTERMEDIA (2013-2016)

En este periodo intermedio además de datos clínicos se recogen muestras biológicas y tejido de pacientes con cáncer de próstata (613) e hiperplasia benigna (667).

Tabla 17 (O1-3) Resultados Objetivo 1 - Casos de próstata almacenados en Biobanco Periodo 2013-2016

AÑO	CASOS CONTROL Nº	TEJIDO congelado.	ORINAS/SANGRE
	CÁNCER PRÓSTATA Nº	Nº de alícuotas total.	Nº de alícuotas suma
2013	Hiperplasia benigna: 160 Cáncer de próstata: 133	654	3566
2014	Hiperplasia benigna: 182 Cáncer de próstata: 126	798	3757
2015	Hiperplasia benigna: 155 Cáncer de próstata: 101	732	2901
2016	Hiperplasia benigna: 170 Cáncer de próstata: 132	636	5082

# Resultados Objetivo 1

## APRENDIZAJE período intermedio

- 1- La distribución de las tareas a lo largo del proceso asistencial relaja la carga de trabajo.
- 2- Se ha disminuido el tiempo del paciente en el hospital en 1 hora
- 3- El número de firmas debe ser menor.
- 4- Hay que distribuir las tareas aún más entre los componentes del equipo.
- 5- Las actividades ganarían en eficiencia si estuvieran citadas y protocolizadas.

## VENTAJAS

- 1- Los urólogos tienen menos tareas acumuladas en un mismo día.
- 2- Los pacientes están menos tiempo en el hospital que con anterioridad.

## LIMITACIONES

- 1- No conocemos de antemano si las tareas están o no realizadas. El hecho de tener que confirmar si estaba realizado o no la explicación y recopilación del consentimiento retrasaba el proceso.
- 2- La consulta específica de cáncer de próstata no completa las expectativas.
- 3- Se precisa muchas revisiones de forma aleatoria para confirmar que se cumplimentan todos los pasos lo que da inseguridad en el resultado.



# Resultados Objetivo 1

## NUEVAS IMPLEMENTACIONES periodo intermedio

Tabla 18 (O1-4) Resultados Objetivo 1 - Implementaciones del periodo 2013-2016

<b>DÍA DEL DIAGNÓSTICO</b>  Aumento de actividad	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Mostrar ejercicios de Kegel</li><li>2. Cuestionarios de calidad de vida (ocasional)</li><li>3. Explicación de biobanco (ocasional)</li></ol>
<b>DIA DE PROGRAMACIÓN</b>  Aumento de actividad	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Solicitud de analítica biobanco. Imprimir</li></ol>
<b>DIA ANTERIOR A LA CIRUGÍA</b>  Disminuye de actividad	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nuevo informe de datos biométricos</li></ol>

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.4 AÑO 2017 – ACTUALIDAD. PROCESO RUTINA ACTUAL

Se ha ido incluyendo en la actividad diaria el proceso de recogida de muestras y consentimientos distribuyéndolo a lo largo del proceso asistencial de manera progresiva hasta el 2017 que ya queda integrado en la actividad programada y que es el que se sigue en el momento actual.

La consulta de cáncer de próstata tiene sus rutinas protocolizadas tanto para el trabajo de médicos, enfermería, auxiliares como para el resto del personal del equipo. Se detallan la actividad de investigación de cada uno de los miembros del equipo de la consulta.

### 5.1.9.4.1 ORGANIZACION

La consulta de cáncer de próstata gestiona todos los casos diagnósticos con esta patología. Todas las biopsias son valoradas por el equipo de urólogos de la consulta de cáncer de próstata.

Tras el diagnóstico se deriva a los pacientes a consulta de cáncer localizado o a consulta de cáncer avanzado. Esta consulta la lleva a cabo un grupo de tres profesionales formados en dicha patología. Dos de ellos forman parte a su vez del equipo quirúrgico de próstata y uno de ellos es Master en cáncer de próstata avanzado y otro está en curso.

En el 2017 se comienza el procedimiento de escaneo de consentimientos, cuestionarios, y demás documentación que firma o autocompleta el paciente, lo que hace más seguro el proceso.

### 5.1.9.4.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento de biobanco va evolucionando con ediciones más resumidas que se van consensuando entre las responsables de biobanco y clínica manteniendo el aprobado por el CEIC del hospital para el proyecto de investigación de próstata del coordinador científico. Ya no hay historia en papel y solo se necesita escanear el documento de consentimiento de biobanco a la

# Resultados Objetivo 1

historia. \*Se utilizan solo 2 hojas para el proyecto de investigación en lugar de las 6 previas.

## 5.1.9.4.3 DIRECCIÓN DE PROYECTO – ORGANIGRAMA 3

El organigrama se modifica en cuanto a que la tarea fundamental de investigación se va a realizar desde la consulta de cáncer de próstata. Los datos clínicos son recopilados por el 50% de los urólogos de cirugía robótica, los residentes y las urólogas de la consulta de cáncer de próstata. La coordinadora clínica es miembro del equipo de la consulta y es uno de los dos cirujanos de cirugía robótica implicados. Es importante que esté implicado un miembro del organigrama en cada momento de la rutina de investigación (Figura O1-16).

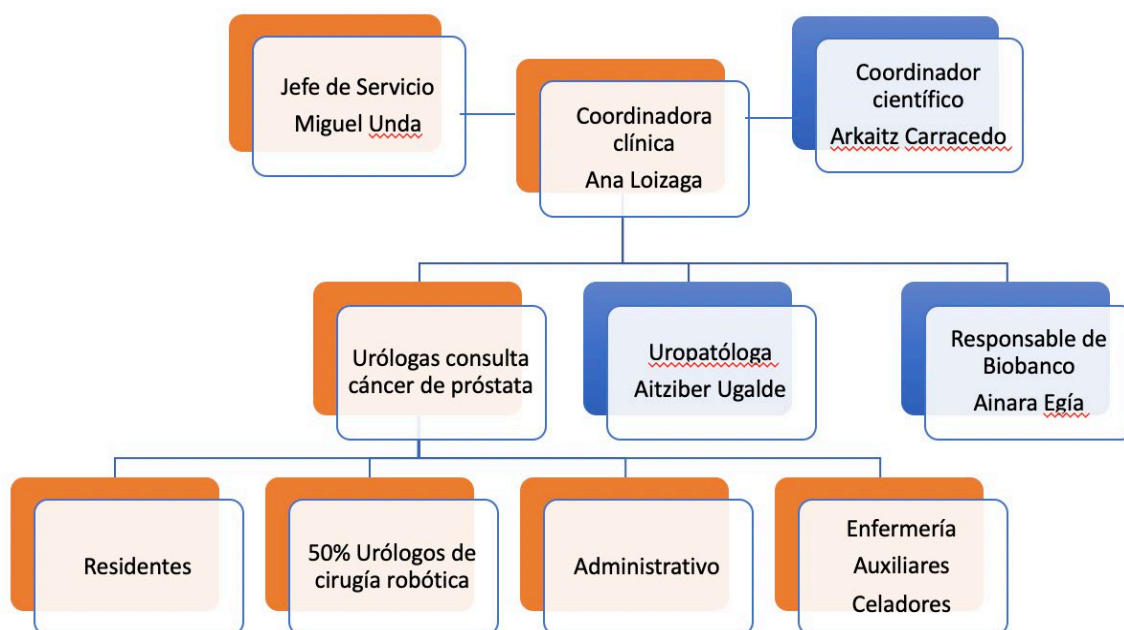


Figura 18 (O1-16) Resultados Objetivo 1 - Organigrama 2017 - Actualidad

# Resultados Objetivo 1

## **Coordinadora clínica/urólogas de consulta de cáncer de próstata**

Cumplimentan las tareas clínicas referidas en periodos anteriores y la explicación de biobanco. Se protocoliza la recogida de datos clínicos en base de datos.

Se coordina a la secretaria con la responsable de biobanco; a la secretaria con las enfermeras de consultas y a su vez a las enfermeras de consultas con la responsable de biobanco.

Se diseña un *check list* del proceso para revisar cada punto de la rutina de trabajo.

## **Residentes y coordinadora clínica:**

Cumplimentan tareas, únicamente, en caso de fallo de protocolo en el punto que se precise. Ya no es un trabajo de ellos fundamentalmente.

## **Secretaria:**

Persisten cambios de personal que siguen el dossier de instrucciones al respecto de biobanco sin problemas importantes. Sus tareas van disminuyendo.

## **Responsable de biobanco:**

Recoge en secretaría los consentimientos obtenidos para su almacenaje en el biobanco y la programación quirúrgica de próstata de la semana. Revisa que la secretaría realice las tareas necesarias.

La comunicación entre los coordinadores se realiza cuando hay alguna transgresión del protocolo detectada por uno de ellos. Cada vez menos frecuente.

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.4.4 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS Y TIEMPOS. CASOS CÁNCER DE PRÓSTATA

El tiempo del paciente en el hospital en la actualidad en tareas exclusivas para investigación básica representa unos *15-20 minutos más* en el hospital un día concreto que corresponde al día de la extracción de sangre y recogida de orina y acudirá siempre con cita previa y sin tiempo de espera.

La distribución de tareas en este período se decide a lo largo de todo el proceso para distribuir la carga de trabajo y la estancia de los pacientes en el hospital. El paciente tendrá día y hora en todas las ocasiones que se precise que acuda al hospital para cualquier tarea, dentro del proceso de rutina.

Cuando a un paciente se le indica una prostatectomía radical robótica se procede en la actualidad con los siguientes pasos:

### 5.1.9.4.4.1 Día de diagnóstico

En el período actual el día del diagnóstico intervienen enfermería, auxiliar de consultas y el urólogo/a de la consulta de cáncer de próstata.

Se precisan 25 minutos de consulta en la tarea clínica habitual, 5 minutos de ellos para tareas de investigación.

Distribución de tareas detallada para los distintos miembros del equipo:

#### **Urólogo/a de consulta de cáncer de próstata: 5-10 minutos añadidos**

El paciente acude a la consulta de cáncer de próstata para ser informado del resultado y opciones terapéuticas. Se inicia la tarea clínica habitual.

El urólogo/a, si la opción de tratamiento es la cirugía, explica vía clínica y recomendaciones al alta y se entrega dicha documentación de manera escrita (Anexo1).

# Resultados Objetivo 1

En caso de ser programado para cirugía radical por cáncer de próstata se dará explicación oral de ejercicios perineales de Kegel para realizar previamente a la cirugía y con posterioridad a ella. Se le muestran los ejercicios en papel y a través de un video(168) (169).

En este día se completa el pre-redactado llamado “preoperatorio Da Vinci” con datos físicos, epidemiológicos y clínicos del paciente (Figura O1-5).

Se realiza la inclusión en lista de espera informáticamente, 2 copias, una para el paciente y otra para ser escaneada (2 firmas)

Se entrega documentación para la realización de estudios preoperatorios.

EXPLICACION DE CONSENTIMIENTOS DE BIOBANCO Y EXPLICACIÓN DE EXTRACCIÓN DE SANGRE Y ORINA Se realiza durante unos 5 minutos, además de la explicación de recogida de sangre y orina y parte del tejido de la pieza quirúrgica para investigación. Se añade la explicación de que sus muestras se almacenan en un biobanco. Se explica consentimiento informado de la intervención (2 firmas), y de recogida de muestras para biobanco (2 firmas el paciente y 4 el urólogo). Los consentimientos en papel se envían a historia clínica según legalidad vigente. El paciente entiende y firma, SE RECOGE Y SE DERIVA EL CONSENTIMIENTO A ESCANEO. Una copia es para el paciente y otra, en papel, para biobanco según legalidad vigente (5 minutos).

RECOGER Y REGISTRAR CUESTIONARIOS de calidad de vida SF12, IIEF de función eréctil y test de incontinencia ICIQ-SF para escanear en la historia clínica. Estos representan el estado basal del paciente antes de la intervención. Completa los cuestionarios de calidad de vida en una zona habilitada para ello y entrega al personal auxiliar de enfermería para que el personal administrativo lo escanee en la historia clínica.

# Resultados Objetivo 1

## **Enfermería, auxiliar de consultas**

Durante unos 10 minutos el personal de enfermería y los técnicos de enfermería remarcan:

Explicación de ejercicios de Kegel y/o video informativo de ejercicios perineales.

En cada consulta hasta los 24 meses posteriores a la intervención se entregan los cuestionarios auto-administrados de calidad de vida SF12 corto; cuestionario IIEF6 para función eréctil e ICIQ- SF para continencia urinaria. El personal auxiliar de enfermería prepara la consulta previamente y conoce según la cita que le corresponde al paciente dentro del protocolo de seguimiento que cuestionarios debe recoger y dar para la siguiente consulta. Enfermería recoge y transcribe los test a la historia clínica electrónica revisando previamente que estos estén completos. Posteriormente se derivan a escaneo.

### 5.1.9.4.4.2 Día de la programación quirúrgica

Este día intervienen el equipo urológico completo y el personal administrativo para la tarea clínica habitual.

En este punto se emplearán únicamente unos 3 minutos para tareas de investigación por parte de los residentes:

Solicitud de analítica de biobanco y primer “check list” (Figura O1-17).

**El equipo de Urología, secretaria, residentes y coordinadora clínica revisan** el caso y confirma indicación quirúrgica.

Se realiza un primer chequeo de datos de los documentos necesarios (*check list*, 1)(170) que incluyen: verificar si la cirugía conlleva linfadenectomía o no; si la petición de sangre es necesaria; si está realizada la analítica de biobanco; si precisa cambio de medicaciones y las observaciones especiales para cada paciente. Así mismo se comprueba si precisa cama en unidad de cuidados intensivos, en cuidados intermedios o en unidad de recuperación post-

# Resultados Objetivo 1

anestésica para su solicitud si corresponde. Se constata si están escaneados los consentimientos de biobanco y de la intervención y de la transfusión si precisara.

## **El Residente. 3 minutos**

Graba en el sistema informático de Osakidetza la solicitud de analítica específica de biobanco nuevo icono correspondiente predeterminado para ello informáticamente (desde 2018) y analítica específica de cáncer de próstata. Al abrir el icono de analítica de biobanco se señala EDTA 2, suero y orina. Se solicitan, además, los habituales análisis para la próstata, glucosa, colesterol total, PSA, ácido fólico, triglicéridos vitamina B12, calcio y fosfato NA y K.

## **Secretaría:**

Se llama al paciente para informarle del día de la intervención y de que debe acudir el día anterior a la intervención en ayunas a consultas externas para realizar analítica. El paciente ya no tendrá que acudir donde la secretaría en la siguiente cita sino directamente a la consulta de enfermería a la hora que se le indica.



# Resultados Objetivo 1

**CHECK LIST**  
**PROSTATECTOMIA RADICAL ROBÓTICA (B1)**

DIA DE PROGRAMACION:  
Lugar: Sala de reuniones

- Linfadenectomía sí / no
- Petición de sangre sí / no
- Analítica de biobanco sí / no
- Analítica: bioquímica sí / no
  
- Consentimiento Prostatectomía RR sí / no
- Consentimiento de Biobanco sí / no
- 
- Tiene que retirar antiagregantes / anticoagulantes sí / no
- Observaciones a poner al programar (p. Ejm: alérgico al latex, ecógrafo..)
  
- URPA / UCPI / REANIMACION

Lugar: en Secretaría

- Llamar al paciente sí / no
- Informar del día de la intervención sí / no
- Informar de la medicación a tomar o no, en caso de que así fuera indicado por anestesia los días o día previos a la intervención. sí/no

DIA ANTERIOR A LA CIRUGÍA Y PREVIAMENTE HABLADO CON ENFERMERIA DE CONSULTAS (6082)  
-Telefonar al paciente para que acuda a consultas externas de Urología 2ª planta para realización de análisis ( en caso de grupo y pruebas, decirlo a enfermería)  
-En caso de que falte algún consentimiento u otro ítem acudir primero a secretaría de lado ( localizar a urólogo del servicio para completarlo)

**CHECK LIST**  
**PROSTATECTOMIA /RTU PROSTATA (B3)**

DIA DE PROGRAMACION:  
Lugar: Sala de reuniones

- Petición de sangre sí / no
- Analítica de biobanco sí / no
- Analítica: bioquímica sí / no

Figura 19 (O1-17) Resultados Objetivo 1 - Check list chequeo

## 5.1.9.4.4.3 Día anterior a la cirugía

Enfermería de consultas es el referente en este día en cuanto a investigación. A finales de 2017 y 2018 se realiza una adenda al proyecto para añadir entrevista nutricional a los pacientes con patología benigna y maligna de próstata. En estos casos precisaban 15 minutos añadidos.

# Resultados Objetivo 1

El tiempo estándar del paciente en el hospital representa unos **20-30 minutos** aproximadamente.

La tarea realizada en el planteamiento inicial, en 1 hora y 40 minutos, ahora sería 20-30 minutos tanto para el paciente como para el equipo.

**Enfermería de consultas de Urología: 20-30 minutos** de tarea de investigación:

Se recibe al paciente directamente en la Consulta de enfermería de Urología en la cita dada por la secretaría vía telefónica. Se le realiza la entrevista para investigación básica específico del protocolo actual y se recogen datos físicos y antecedentes personales de interés tanto propios como familiares (Figura O1-14). El cambio en este punto implica la cita directa en consultas de enfermería.

Chequeo número dos de datos: Se confirma que el consentimiento informado para la intervención quirúrgica y los tests de calidad de vida (Dominio de la Función Eréctil del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF); Cuestionario Estado de Salud y Cuestionario de Incontinencia Urinaria ISIQ-SF), para los pacientes que los requieran, estén escaneados. Si faltara algún documento lo realizarían en ese momento.

## CHECK LIST 2. CHEQUEO 2

### DOCUMENTOS ESCANEADOS:

- 1.- Consentimiento de la intervención
- 2.- Cuestionarios de calidad de vida precirugía: SF -12; IIEF 6, ICIQ-SF

Figura 20 (O1-18) Resultados Objetivo 1 - Check list 2, chequeo 2

# Resultados Objetivo 1

Se imprimen los volantes de analítica y se envían con las muestras (éstos volantes están grabados en el sistema por el urólogo/a en el día de la programación quirúrgica). Así disminuimos en 2, las hojas a entregar al paciente que se precisaba en etapas anteriores. Esto simplifica el trámite.

Realización de extracción sanguínea protocolizada para Biobanco: Tubo amarillo 8,5 ml; Tubo lila 9 ml ;Bote orina de 40 ml al menos y tubo amarillo 8,5 ml, para el Laboratorio de bioquímica.



Si el paciente tiene volante de reserva de sangre (en el caso de prostatectomía radical mas linfadenectomía bilateral), se le envía al laboratorio central de consultas, para seguir el protocolo específico (Colocación de pulsera GRICODE).

## **Enfermería de pabellón quirúrgico**

El paciente puede, si lo desea, acudir al pabellón de ingreso para que enfermería de planta le muestre la localización de su ingreso posterior y resuelva sus dudas al respecto.

### 5.1.9.4.4.4 Día de la cirugía

Es el día en que todo el equipo de investigación participa: enfermería, urología, anatomía patológica y técnicos de biobanco.

Prácticamente no es necesario tiempo adicional por Urología ni enfermería de quirófano. Es el momento para los equipos de biobanco y anatomía patológica.

# Resultados Objetivo 1

Aunque las tareas de investigación no consumen tiempo son indispensables para que termine el proceso adecuadamente.

## **Enfermería de quirófano**

Se escribe la hora de isquemia de la pieza en el recipiente que se envía a anatomía patológica (hora de sección de la pieza aun intra-corpórea). La pieza se recoge en fresco. Se envía lo antes posible a anatomía patológica por lo que tiene que ser priorizada por parte de celadores.

## **Urólogo/a:**

El urólogo/a completa la solicitud de anatomía patológica. En el diseño de dicha solicitud existe un icono que indica si tiene consentimiento de biobanco y precisa de recogida de muestra para ello.

Completa la base de datos de prostatectomía radical robótica, los formularios de “pre-cirugía” y de “cirugía” de la base de datos creada para esta patología quirúrgica. (10-15 minutos). Esta base se describirá en el Objetivo 2.

## **Biobanco tejidos- Anatomía patológica**

Se recogen muestras de tejido prostático el mismo día de la intervención quirúrgica.

Cuando se extrae la pieza quirúrgica en fresco se envía lo antes posible al departamento de Anatomía patológica al patólogo responsable que conoce que es pieza para biobanco por el informe enviado por el sistema informático interno.

El patólogo debe priorizar la pieza en fresco y seleccionar el material a enviar al biobanco cuyo personal debe estar para recoger, tratar y almacenar el tejido obtenido sin dilación.

El material destinado a biobanco (siempre el excedente no requerido para el diagnóstico) se congela inmediatamente en pequeñas alícuotas y se conserva en ultracongeladores a -80°C en las propias instalaciones que el Biobanco vasco tiene en cada uno de los Hospitales de la red de Osakidetza.

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.4.4.5 Una semana postcirugía

### **Coordinadora clínica: Chequeo 3º: 10-15 minutos**

Se completa la parte del tumor y se revisa la hoja de informe de los pacientes realizada por enfermería en el día pre-cirugía. Se fecha y se firma dicho informe.

Se chequea que la base de datos tenga los datos clínicos previos a la cirugía y los datos de la técnica quirúrgica y en su defecto se complementan.

Este denominado chequeo 3º es el punto que está siendo modificado hoy en día para evitar repetir la toma de datos por parte de la coordinadora. Se implementará que la enfermería recopile los mismos datos, pero los transcriba directamente a la historia clínica, sin pasarlo a papel, en un pre-redactado informático al efecto. El urólogo lo transcribirá a su vez a la base de datos el día de la cirugía. Evitaríamos este chequeo 3º posponiéndolo a la introducción de datos de seguimiento que realizaremos según protocolo a describir en el Objetivo 2.

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.4.5 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS Y TIEMPOS. CASOS CONTROL

### 5.1.9.4.5.1 Día de diagnóstico

A los pacientes control se les asiste en ambulatorio. Al no haber una consulta específica de hiperplasia de próstata el protocolo es semejante a la fase intermedia (*figura 7*) con explicación de biobanco solo por una persona del equipo (coordinadora clínica) el día del diagnóstico. Esto implica que se ha de revisar siempre si tiene realizado la explicación de biobanco y su consentimiento.

### 5.1.9.4.5.2 Día de la programación quirúrgica

Sin cambios respecto al planteamiento inicial e intermedio. No se realizan tareas de biobanco.

### 5.1.9.4.5.3 Día anterior a la cirugía

En los pacientes control, la mayoría de las veces, todas las tareas de investigación se concentran en este día. Todo el equipo de investigación del organigrama se ve implicado: coordinadora clínica, residentes, secretaría, enfermería y paciente. Se describe el protocolo completo este día añadiendo las modificaciones de la actualidad subrayándolas.

Al estar ya integrado y protocolizado el proceso, el tiempo que se implica al paciente es cada vez menor (aproximadamente 1 hora) aunque precisa realizar las mismas tareas que en el período anterior.

#### **Secretaría: 10 minutos**

CITAS: La Secretaría del pabellón de ingreso hospitalario cita a los pacientes el día anterior a la programación de su cirugía a las 8-8.15 horas (10-15 minutos + tiempo de espera.) Les informa que tras hablar con el urólogo/a debe acudir a consulta de enfermería que está situada en otro pabellón.

# Resultados Objetivo 1

CHEQUEO 2º: No siempre se realiza. Los documentos que se han constatado que faltan se les reclama o se investiga localización. Correspondería al chequeo 2 que se puede realizar en aproximadamente 5 minutos.

INDICACIONES AL PACIENTE PARA ACUDIR A LA CONSULTA DE ENFERMERÍA.

## **Coordinadora clínica y residentes :20 minutos**

EXPLICACION DE CONSENTIMIENTOS DE BIOBANCO Y EXPLICACION DE EXTRACCIÓN DE SANGRE Y ORINA: De la misma manera que en casos problema. Se deben firmar 2 hojas de consentimiento para biobanco.

CHEQUEO 2º: Se realiza la revisión de documentos.

SOLICITUD DE ANÁLISIS: Se realizan los volantes de analíticas específicas para biobanco (suero y orina). Además de las analíticas específicas para el proyecto de investigación en cuestión. Esta es una bioquímica con glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido fólico, vitamina B12, calcio, fosfato, Na y k. Pero no se imprimen (5 minutos)

RESOLUCIÓN DE DUDAS: Al ser el día previo a la cirugía el paciente siempre plantea dudas de última hora antes de la cirugía.

TRASLADO A CONSULTA DE ENFERMERIA: El paciente acude a la consulta de enfermería en otro pabellón (10 minutos de distancia). Acude en el horario estipulado por enfermería para tareas de biobanco, es decir cita previa.

## **Enfermería:30-40 minutos**

EXTRACCIÓN DE SANGRE E INFORME DE DATOS: Enfermería realiza la misma actividad que en los pacientes con cáncer de próstata, además de la extracción tomaba datos biométricos, peso, talla, cintura abdominal y circunferencia de cadera,

# Resultados Objetivo 1

así como datos de antecedentes familiares y medicación habitual. El informe con los datos recogidos los transcriben en papel y dicho informe lo recopila la coordinadora clínica al igual que en los casos problema. En total enfermería dedicaba entre 30- 40 minutos por paciente. Si el paciente tiene volante de reserva de sangre (en el caso de prostatectomía abierta), se le envía al Laboratorio central de Consultas, para seguir el protocolo específico (Colocación de pulsera GRICODE).

## 5.1.9.4.5.4 Día de la cirugía

Se realizan tareas que precisan coordinación entre Urología, Anatomía patológica, técnicos de biobanco.

### Urólogo/a:

- Realiza la intervención quirúrgica de próstata benigna.
- Se realiza volante de anatomía patológica clicando el icono de posibilidad de biobanco por tener el consentimiento para ello.

### Biobanco tejidos- Anatomía patológica

- Sin cambios respecto a periodos previos.

## 5.1.9.4.5.5 Una semana postcirugía

### Coordinadora clínica: Chequeo 3º: 5minutos

No hay cambios en los casos control. Se continúa haciendo la transcripción del Informe recogido por enfermería a papel y después este será transferido a base de datos de biobanco.

Se describe el resumen de actividades de la Actualidad (Figura 01-19 y O1-20).



# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.4.6 NÚMERO CASOS EN BIOBANCO DESDE 2017- ACTUALIDAD

En este periodo, además de datos clínicos, se recogen muestras biológicas y tejido de pacientes con cáncer de próstata (392) e hiperplasia benigna (323).

Tabla 19 (O1-5) Resultados Objetivo 1 - Resultados 2017 - Actualidad

AÑO	CASOS CONTROL CÁNCER PRÓSTATA Nº	TEJIDO congelado. Nº de alícuotas total	ORINAS/SANGRE Nº de alícuotas suma
2017	Hiperplasia benigna: 135 Cáncer de próstata: 136	515	3750
2018	Hiperplasia benigna: 120 Cáncer de próstata: 116	466	3396
2019	Hiperplasia benigna: 68 Cáncer de próstata: 140	496	3048

### APRENDIZAJE del protocolo actual

- 1- Una consulta específica y afianzada de cáncer de próstata es la clave para crear una estructura de investigación sostenible en el tiempo
- 2- Constancia. Si alguien insiste en que se protocolice sin excepción durante el tiempo que se precise en un entorno determinado, se consigue tenerlo integrado y sin que nadie se sienta agraviado en las tareas diarias.

# Resultados Objetivo 1

- 3- Actividades de investigación integradas en el proceso asistencial con tiempo estimado para su realización.
- 4- La distribución de tareas entre los miembros del equipo es fundamental. Es el momento de delegar y hacer a cada uno responsable de su tarea.
- 5- Simplificar tareas tanto para el paciente como para el personal da comodidad a todos: menos citas, menos firmas, menos traslados del paciente a distintas ubicaciones dentro del hospital, menos tiempo posible utilizado tanto por el paciente como por el personal. Y seguir simplificando
- 6- Protocolizar revisiones en días claves y con personas responsables de ello. Chequear forma parte indispensable del éxito de recogida de datos, muestras...y debe repetirse a lo largo del proceso.
- 7- El aprendizaje de nuestra rutina actual podría haber sido más eficaz si hubiéramos empezado a verificarlo con reuniones de validación protocolizadas desde el inicio del estudio con los agentes implicados.

## VENTAJAS

- 1- Un proceso integrado y protocolizado en el proceso asistencial normaliza la recogida de datos y material para investigación.
- 2- Contar con un uro-patólogo experimentado mejora el porcentaje de tumor almacenado en el biobanco

## LIMITACIONES del protocolo actual

- 1- La firma electrónica simplificará aún más el proceso.
- 2- No se nos ocurre como simplificar más. ¿Hemos llegado al límite?
- 3- Se precisa mantenimiento y evolución lo que implica personalizar la ya nombrada ilusión por estar incluidos como protagonistas en el desarrollo de la investigación en nuestro país.

# Resultados Objetivo 1

- 4- Debemos saber transmitir la estrategia y el potencial de la investigación a nuestros jóvenes.

## NUEVAS IMPLEMENTACIONES 2017- Actualidad.

Se basan en la experiencia de tener las tareas protocolizadas y con cita previa. Evitar al paciente tener que ir a varios sitios el mismo día y disminuir las hojas a entregar y a firmar. Disminución del tiempo del paciente a 20 minutos y del urólogo a menos de 30 minutos distribuidos en varios días.

Tabla 20 (O1-6) Resultados Objetivo 1 - Nuevas implementaciones 2017 – Actualidad

<b>DÍA DEL DIAGNÓSTICO</b> Se suman 3 actividades para urología	1.Cuestionarios de calidad de vida. PROTOCOLIZADO  2.Explicación de biobanco PROTOCOLIZADO  3.Disminuyen el nº de hojas a firmar de biobanco (2)
<b>DÍA DE PROGRAMACIÓN</b> Se suma 1 actividad para urología	Solicitud de analítica de biobanco. No se imprimen. PROTOCOLIZADO
<b>DÍA ANTERIOR A LA CIRUGÍA</b> Sin actividad para urología	CITA PREVIA en consulta de enfermería
<b>DÍA DE LA CIRUGÍA</b>	En volante de anatomía, nuevo icono que indica biobanco si/no

# Resultados Objetivo 1

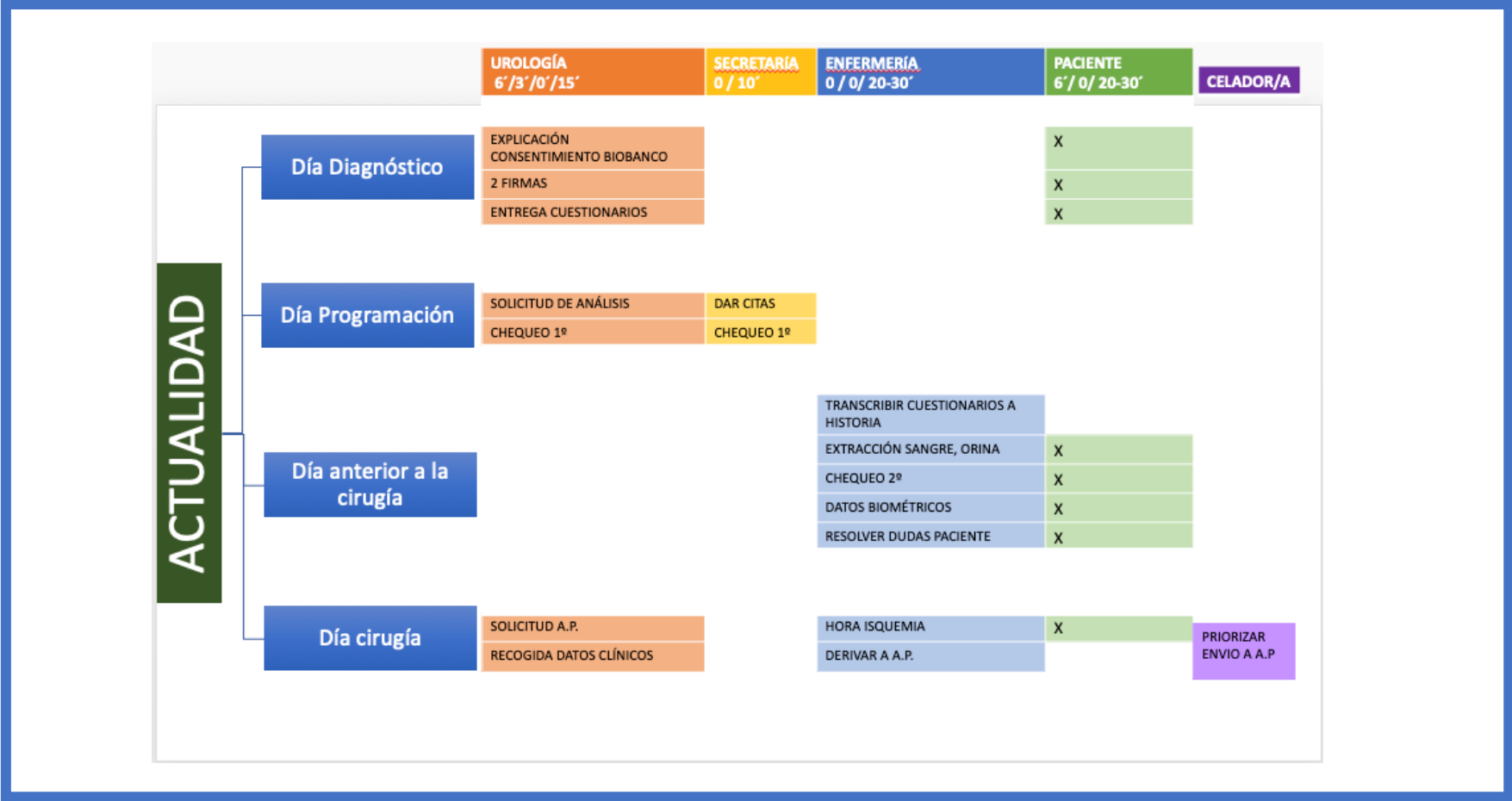


Figura 21 (O1-19) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas de investigación. Actualidad. Cáncer de próstata desde el diagnóstico a la cirugía.

# Resultados Objetivo 1



Figura 22 (O1-20) Resultados Objetivo 1 - Distribución de tareas en seguimiento. Cáncer de próstata 2017 - Actualidad

# Resultados Objetivo 1

## 5.1.9.5 RESUMEN DE CAMBIOS DESDE 2012 – ACTUALIDAD.

Evolución de la distribución del tiempo necesario para realizar la actividad investigadora clínica y básica dentro del Proceso de rutina de investigación para el Urólogo/a (Figura O1-21).

Se plasman los cambios realizados en cuanto a los colaboradores en el Proceso de rutina de investigación dentro del equipo de Urología (Figura O1-22).

Se realiza descripción de los tiempos totales empleados en el Proceso de rutina de investigación por urólogos, resto del equipo de Urología y paciente (Figura O1-23).

Se muestran otros cambios durante la rutina de investigación (Figura O1-24).

Desde el biobanco y junto al Servicio de Urología se ha redactado un documento de consentimiento único de recogida de muestras generadas por un donante a lo largo de todo su proceso de enfermedad urológica. Este documento será diferente para cada órgano y estará asociado al proyecto de recogida de datos clínicos por patología. Este consentimiento único por patología, está validado por el Comité de Ética del Hospital en año 2019 y es el utilizado en el momento actual (Anexo 5) con él se pretende unificar el consentimiento de biobanco y el consentimiento de recogida de datos clínicos en un solo documento.

# Resultados Objetivo 1

	Planteamiento inicial-Año2012	TIEMPO	Año2013-2016	TIEMPO	Año2017-Actualidad	TIEMPO
Distribución del tiempo: "Proceso de rutina de investigación"			Día diagnóstico	0-10'	Día diagnóstico	5-10'
			Día programación	0-10'	Día programación	15'
	Día anterior a la cirugía (cita extra)	40'	Día anterior a la cirugía (cita extra)	20-40'	(Día anterior a la cirugía)(Cita extra)	0-10'
	Día de cirugía	10-15'	Día de cirugía	10-15'	Día de cirugía	10-15'
	1 semana <u>postcirugía</u>	10-15'	1 semana <u>postcirugía</u>	10-15'	1 semana <u>postcirugía</u>	10-15'

Figura 23 (O1-21) Resultados Objetivo 1 - Evolución de la distribución del tiempo dentro del proceso de rutina de investigación para el Urólogo/a.

	Planteamiento inicial-Año2012	TIEMPO	Año2013-2016	TIEMPO	Año2017-Actualidad	TIEMPO
Colaboradores y tiempo total	-Administrativo	15'	-Administrativo	10-15'	-Administrativo	5'
	-Coordinadora / residentes	40'	-Coordinadora / residentes	30-40'	-Coordinadora/ residentes	5'
	-Coordinadora	10-15'	-Coordinadora	10-15'	-Coordinadora	10-15'
			Urólogas consulta	0-10'	-Urólogas consulta	5-10'
	-Enfermería	30-40'	-Enfermería	30-40'	-Enfermería	20-30'
	-Urólogos de cirugía robótica	10-15''			-Urólogos de cirugía robótica	10-15'

Figura 24 (O1-22) Resultados Objetivo 1 - Colaboradores en el proceso de rutina de investigación, equipo de Urología.

# Resultados Objetivo 1

	Tiempo Planteamiento inicial-Año2012	Tiempo Año2013-2016	Tiempo Año2017-Actualidad
UROLOGOS/AS	1HORA	40'-1H	30'
EQUIPO UROLOGÍA	1H45'	1H25'	55'
PACIENTE	2H	1h 45'	15-20'

Figura 25 (O1-23) Resultados Objetivo 1 - Tiempos totales en el "Proceso de rutina de investigación".  
Equipo de Urología y paciente.

	Planteamiento inicial-Año2012	Año2013-2016	Año2017-Actualidad
Nº firmas/nº hojas de cirugía + de investigación	2+6	2+6	2 + 2
Consentimientos	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
CHEQUEOS	1	2	3
Citas integradas en rutina	1	1+1	1+1+1

Figura 26(O1-24) Resultados Objetivo 1 - Otros cambios durante la rutina de investigación.



## 5.2 EXTENSIÓN TRASLACIONAL DEL CIRCUITO A LA BÚSQUEDA EXPERIMENTAL DE MARCADORES NO INVASIVOS DE CÁNCER:

### 5.2.1 RELACIÓN UROLOGÍA - BIOBANCO - ANATOMÍA PATOLÓGICA - INVESTIGACIÓN BÁSICA.

La conexión de la actividad quirúrgica urológica con el biobanco, ha desarrollado una relación fluida con investigadores básicos con interés sobre distintas patologías tumorales de nuestra especialidad con alta prevalencia en la población. En las siguientes tablas se recogen los resultados en cuanto a material para investigación y los proyectos actuales a estudio.

El resultado de las muestras obtenidas en nuestra organización es muy superior al resto de los hospitales de la red de la CAV. Clasificadas las muestras recogidas en los servicios de Urología de la red por tipología, el HUB tiene el número de muestras mayor de la red en RNA, *buffy coat*, orina, plasma, sangre, suero, tejido en parafina, tejido en eppendorff congelado, tejido eppendorff RNA later y tejido impronta. La suma total de muestras en Urología sería 45.396 en HUB vs 11.717, 2600, 526, 312 y 193 del resto de hospitales (Tabla O1-7).

La distribución de las muestras en función de la patología urológica (Tabla O1-8) en nuestro hospital, corresponden a patología prostático en dos terceras partes (45,17 CaP e HBP 28,86%) pero también se recogen muestras de neoplasia maligna de riñón, neoplasia maligna de vejiga, neoplasia benigna de riñón, todas ellas en proporciones más elevadas que en el resto de la comunidad.

En cuanto al número de donantes del Servicio de Urología en comparación con los donantes en los biobancos del resto de la Comunidad, la proporción de HUB es desde 2,4 veces hasta 90 veces superior (Tabla O1-9).

# Resultados Objetivo 1

Se han cedido 6310 muestras hasta la actualidad por el Servicio de Urología de HUB con las que se ha participado al menos en 9 Proyectos de investigación de diferentes grupos y Universidades: UPV/EHU, CIC bioGUNE, Somaprobex, Exigon y HUB.

Todos los proyectos investigan sobre Cáncer, cuatro de los grupos realizan investigación sobre neoplasia prostática, uno sobre vejiga y cuatro sobre patología renal. Habiéndose donado el mayor número de muestras de donantes con patología prostática, 3942 muestras vs 2161 de riñón y vs 207 de vejiga (TablaO1-10).

# Resultados Objetivo 1

Tabla 21 (O1-7) Resultados Objetivo 1 - Número de muestras en el Biobanco por tipología recibidas en los Servicios de Urología de cada Hospital de la red sanitaria vasca hasta la actualidad. Informe Urología Biobanco Vasco del 15/04/2019

TIPOS DE MUESTRAS RECOGIDAS	HUB	HU DONOSTIA	HU CRUCES	HU ARABA	HGALDAKAO-USANSOLO	ONKOLOGIKOA	TOTAL
ADN	252	699	2	52			1005
ARN	280						280
Buffy-coat	1448	184	5	4	7		1648
Células mononucleares	188	15	65				268
Cerebro				1			1
Cristal Blanco Tejido en Parafina	432	5	44		44		525
Cristal Tintado Tejido en Criomolde		87	7	14			108
Cristal Tintado Tejido en Parafina	8		28	14	13	4	67
Cristal Tintado Tejido Impronta	3			38			41
Líquido cefalorraquídeo				3			3
Orina	18434	5219			7	146	23806
Plasma	6866	2098	205	12	21		9202
Sangre	1897	526	231	4	7		2665
Suero	6948	2016	1852	3	12		10831
Tejido en Criomolde	216	843	31	27	27	14	1158
Tejido en Parafina	2235	25	42	200	36	10	2548
Tejido Eppendorf congelado	5125		81	140	133	12	5491
Tejido Eppendorf RNA later	742						742
Tejido Fresco			1			1	2
Tejido Impronta	322		6	14	5	6	353
<b>TOTAL</b>	<b>45.396</b>	<b>11.717</b>	<b>2.600</b>	<b>526</b>	<b>312</b>	<b>193</b>	<b>60.744</b>

# Resultados Objetivo 1

Tabla 22 (O1-8) Resultados Objetivo 1 - Número de muestras en el Biobanco por las principales patologías recibidas desde los Servicios de Urología de cada Hospital de la red vasca hasta la actualidad

PATOLOGÍAS DESTACADAS	HUB	HU DONOSTIA	HU CRUCES	HU ARABA	HGALDAKAO-USANSOLO	ONKOLOGIKOA	TOTAL
Neoplasia maligna de próstata	20.481	9.091	813	2	73	151	30.611
Hiperplasia de próstata	13.088	5	28	1		3	13.125
Neoplasia maligna de riñón	8.917	1.941	169	137	215	38	11.417
Neoplasia maligna de vejiga	2.358	511		282	24	1	3.176
Neoplasia maligna de testículo	262	42	69	63			436
Neoplasia benigna de riñón	160	43		24			227
Neoplasia benigna de próstata	61						61
Neoplasia maligna de uréter	15	43					58

# Resultados Objetivo 1

Tabla 23 (O1-9) Resultado Objetivo 1 - Número de donantes en el Biobanco de patología prostática registradas por los Servicios de Urología de cada Hospital hasta la actualidad en la red sanitaria vasca.

HOSPITALES	Nº DE DONANTES RECOGIDOS SERVICIO DE UROLOGÍA	Nº DE DONANTES CON NEOPLASIA MALIGNA DE PRÓSTATA	Nº DE DONANTES CON NEOPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA
<b>HUB</b>	2434	1373	1010
<b>HU DONOSTIA</b>	986	437	4
<b>HU CRUCES</b>	532	101	14
<b>HU ARABA</b>	165	2	1
<b>ONKOLOGIKOA</b>	71	57	3
<b>HGALDAKAO-USANSOLO</b>	27	4	0

# Resultados Objetivo 1

Tabla 24 (O1-10) Resultados Objetivo 1 - Proyectos de investigación con implicación de Urología

Título Proyecto Solicitud	Nº de muestras cedidas	Institución	Patología de la Muestra
Estudio de sistemas peptídicos en muestras neoplásicas: implicación del sistema renina angiotensina local en neoplasias renales y colorrectales	597 Tejido y fluidos	UPV/EHU	Hidronefrosis y Neoplasia renal
Metabolic requirements for PCa fitness	1.894 Tejido y líquidos	CIC bioGUNE	Neoplasia maligna de Próstata e Hiperplasia
Identificación de biomarcadores metabólicos y dianas terapéuticas en cáncer de próstata	1080 Tejido y líquidos	CIC bioGUNE	Neoplasia maligna de Próstata e Hiperplasia
Identificación de biomarcadores de cáncer de vejiga en exosomas obtenidos de orina	207 Orina	CIC bioGUNE	Neoplasia maligna de vejiga
Análisis de la proteína de activación de fibroblastos (FAP) en el cáncer colorrectal	702 Tejido	Hospital universitario Basurto	Neoplasia maligna de riñón
Evaluation of novel diagnostic microRNA biomarkers for prostate cancer using urine samples from Basque Biobank	908 Orina	Exiqon	Neoplasia maligna de próstata e Hiperplasia
Sondas de oligonucleotidos para el diagnóstico de varios tipos de cáncer	60 Tejido	SOMAprbes	Neoplasia maligna de próstata e hiperplasia
Investigación Multidisciplinar en nuevas estrategias para el diagnóstico temprano y tratamiento personalizado del cáncer	851 Tejido y líquidos	UPV/EHU	Neoplasia benigna y maligna de riñón
Fenotipado de Glomerulonefritis Lúpica, mediante MALDI-IMAGING.	11 Tejido	Hospital universitario Basurto	Tejido sin evidencia de malignidad de riñón

# *Resultados Objetivo 2*

1. Desarrollo de la base de datos.
2. Manual para completar la base de datos de prostatectomía radical robótica.
3. Explotación de variables incluidas en la base de datos para la identificación de parámetros pronósticos.







### 6. RESULTADOS OBJETIVO 2

Desarrollo y explotación de una base de datos con información epidemiológica, patológica, clínica, bioquímica y funcional.

1. Desarrollo de la base de datos.
2. Manual para completar la base de datos de prostatectomía radical robótica.
3. Explotación de variables incluidas en la base de datos para la identificación de parámetros pronósticos. El seguimiento mínimo se establece en 5 años.

#### 6.1 DESARROLLO DE BASE DE DATOS

##### 6.1.1 AÑO 2009 - 2016

Después de una revisión exhaustiva de la bibliografía existente, se diseña una base de datos en la que figuran todas las variables que se consideran relevantes para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata en cuanto a factores funcionales y oncológicos.

En enero de 2009 se inicia la técnica de prostatectomía radical robótica en HUB y simultáneamente se comienza a aplicar un protocolo temporal de visitas: visita pre-cirugía, y a los meses 3, 6, 12, 18 y 24 post-cirugía. En este protocolo se incluyen cuestionarios de calidad de vida, de función eréctil, de incontinencia, análisis específicos y cuestiones concretas funcionales. Se diseña así mismo, el protocolo de rehabilitación peneana para que los resultados funcionales de los pacientes fueran comparables (Figura M2. Materiales y métodos).

Teniendo en cuenta los ítems a cumplimentar en la base de datos, se diseñó un pre-redactado de historia clínica específico para cada visita (Figura O1-6).

## Resultados Objetivo 2

Se realiza un diseño de base de datos en formato de hoja de cálculo (Microsoft Excel) para recogida de datos funcionales y oncológicos, en pre-cirugía, cirugía y post-cirugía a los meses 3, 6, 12, 18 y 24 (Tabla O2-1). A partir de los 24 meses se realiza recogida en esa misma base, de datos exclusivamente oncológicos con periodicidad semestral. Esta base resulta compleja de manejar por la longitud de la misma en número de variables y número de casos.

Durante el 2016 se diseña una nueva base en el intento de facilitar y hacer mas segura la recogida de datos (Tabla O2-2). Esta segunda base resulta también incómoda en su uso al tener 351 variables por paciente. Desde el año 2009 hasta el 2016 se tienen recogidos datos de 930 pacientes con entre 200 y 351 variables por caso.

Ambas bases (2009-2016 y base de 2016) han sido gestionadas y utilizadas por personas diferentes para obtener resultados clínicos. Los múltiples usos de una base tan amplia da pie a pensar en errores de transcripción y manipulación que podrían falsear resultados.

### 6.1.1.1 REGISTRO DE DATOS

El registro de los datos se realiza de manera fija únicamente el día de la intervención quirúrgica recogiendo los datos clínicos, epidemiológicos y quirúrgicos de cada paciente. El resto de los datos de seguimiento se trasladan desde la historia clínica cuando se precisa obtener resultados de cara a una presentación o publicación. Esto es, realizado por diferentes personas con la posibilidad de añadir nuevos ítems modificando la base y creando mayor tasa de errores.

## Resultados Objetivo 2

### LIMITACIONES AÑO 2009 - 2016

- 1.- Personal: diferentes personas modificando la base. Alta tasa de errores.
- 2.- Tiempo: el momento de la recogida de datos no está protocolizado. Se realiza en función de necesidades de publicación o presentación de resultados.
- 3.- Datos: Los datos de origen están ubicados en distintos lugares de la historia clínica.
- 4.- Base en Excel: Poca manejabilidad de los datos para extraer conclusiones.

La escasez de tiempo. falta de protocolo de recogida y la multitud de usuarios puede provocar una baja fiabilidad de los datos.

# Resultados Objetivo 2

Tabla 25 (O2-1) Resultados Objetivo 2 – Extracto de base de datos funcionales y oncológicos. Primera hoja de cálculo 2009 - 2016

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	
1	FechaIQ	IMC	Cont.1mes	UIM	Mostr	Kegel	PSA 3m	PSAvalor 3	U3mGENERA	U3mURINARI	U3mSEXUAL	Contín. 3m	IEF3m	IEFvalores	IPD5 3	Subetivo 31	Climacturia	PSA 6m	PSAvalor 6	Contín.6m	IEF6m	IEFvalores	Acortam.6	Curvatura.6	Climacturia	IPD5 6 n
2	13/11/2009	15		5		0	0	33	12	10	0	0	1	0			0	0	0	0	0	2				
3	01/10/2009	16	3	8		0	0,003										0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
4	31/12/2009	16	1	9		0	0,01	28	10	11	0	0	7	3			0	0	0,01	3		0	0	0	0	
5	29/06/2009	18	0	8		0	0	27	14	20	0	2	27	2			0	0	0	0						
6	08/06/2009	19	1	8		0	0	15	10	12	1						0	0	0,003	0						
7	18/05/2009	21	2	8	1	0	0				2		0	1			1	0	0	2	0	6	0	0	0	1
8	26/10/2009	24	1	8		0	0,03	23	14	17	1	1	22	3	1	0	0	0,04	0	1	18	0	0	0	0	
9	11/12/2009	25	0	10		0	0,01	27	14	11	0	0	6	1	1	0	0	0,01	0	0	2	1	0	0	0	
10	21/09/2009	25	1	8		0	0	25	14	14	1	0	1	0			0	0,01	1	0	1	0	0	0	0	
11	01/06/2009	26	3		0	0	0,01				2			3			0	0	0	2	0	3	0	0	0	
12	22/06/2009	26	3	6	0	0	0	33	14	10	1	1	17	0			0	0	0,003	1	0	6	1	0	0	
13	25/05/2009	27	4	4	1	1	0,21	27	13	6	4	0	1	0			0	0	0,08	3	0	1	0	0	0	
14	14/09/2009	27	0	9		0	0,01	31	13	22	0	1	24	3			0	0	0,01	0	2	1	0	0	0	
15	05/10/2009	27	2			0	0,02	29	10	30	2	2	32				0	0	0	0	2		0	0	0	
16	14/01/2010	27	2	10	1	0	0,003	31	12	12	1	0	3	3	0	0	0	0,03	1		0	0	0	0	0	
17	23/10/2009	28	0	7		0	0	26	14	6	0	0	2	3			0	0	0	0	0	10	0	0	0	
18	25/06/2009	29	0	3		0	0	32	14	12	0	0	11	2			0	0	0,04	0						
19	07/12/2009	30		6		0	0,02				0			0			0	0	0,03	0	0	9	0	0	0	
20	12/11/2009	30	1	7		0	0,003	28	9	10	1	0	4				0	0	0,003	0	0	1				
21	22/04/2009	30	0	15		0	0,01				0						0	0	0,003	4	1	0	0	0	0	
22	15/06/2009	30	3	11	0	0	0,02	35	12	10	1	0	1	3			0	0	0,07	0	0	8	1	0	0	
23	18/06/2009	30	1	7	0	1	0,12	36	11	6	0	0	1	3			0	1	0,24	0		0	0	0	0	
24	16/07/2009	30	3	10	1	0	0	25	10	6	1	0	4	1			0	0	0,004	2			0	0	0	
25	28/08/2009	30	2	8	1			29	11	17	0		2													
26	04/09/2009	30	0	8		0	0,07	29	10	10	0	0	6	1			0	0	0,06	0	0	5	1	0	0	
27	02/10/2009	30	4	11	1	1	1,3	29	15	14	3	0	3	1	0		0	1	1,5	2	0	4	0	0	0	
28	30/11/2009	30	0	8		0	0,003	31	13		0								0,02	0	0	1	0	0	0	
29	11/06/2009	31	0	9	1	0	0	29	13	7	0			3			0	0	0	0	1	0	0	0	0	
30	10/07/2009	31	3	8	1	0	0,02	29	15	11	2	0	3	4			0									
31	24/08/2009	31	0	14	1	1	0,88	34	13	15	0	0	6	3				1	1,41	0		0	0	0	0	
32	18/09/2009	31	2	10	1	0	0	28	13	10	2	0		1			0	0	0,03	1	0	1	0	0	1	
33	09/11/2009	31	1	7		0	0,05	26	11	22	2	2	29	2	1	0	0	0,06	1	1	23	0	0	0	0	
34	11/11/2009	32	1	13		0	0,003	32	12	5	1	0	1	3				0	0,003	1	0	1				
35	19/11/2009	32			1	0	0,02	34	14	21	0	2	28	2			0	0	0,05	0	2	27				0
36	29/10/2009	32	0	12		0	0,003	31	13	21	1	1	14				0	0	0,01	0	1	14	1	1	0	0
37	13/07/2009	32	1	10	1	0	0,003	25	13	12	1	0	5	1			0	0	0,003	0			1	0	0	0
38	20/08/2009	32	0	8		0	0,03	23	13	13	1	0	3	3			0	0	0,03	0		0	0	0	0	0
39	27/08/2009	32	0	5		0	0,01	30	13	22	0	2	27	3			1	0	0,04	0	1	25	0	0	1	
40	17/09/2009	32	2	9		0	0,02	21	13	7	2	0	0	0			0	0	0,05	0	0	6	0	0	0	0



# Resultados Objetivo 2

## APRENDIZAJE AÑO 2009 - 2016

- 1.- Limitar el acceso a la base de datos
- 2.- Establecer la revisión de los datos previos
- 3.- Protocolizar la entrada de datos a lo largo del proceso en un tiempo estipulado para ello

### 6.1.2 AÑO 2017 - ACTUALIDAD

En el año 2017 se plantea crear una nueva base segura, fiable y definitiva para recopilar todos los datos de los pacientes con cáncer de próstata sometidos a una prostatectomía radical asistida con robot en el HUB, con el objeto de seguir trabajando en estas líneas y otras futuras y que nos permitan seguir avanzando en el conocimiento de la enfermedad tumoral más prevalente del varón.

Desde el Biobanco Vasco de la Organización Sanitaria Integrada- Basurto se ofrece la posibilidad de usar su plataforma informática. Ésta cuenta con sistemas de seguridad y con limitaciones de su uso a través de claves concedidas a usuarios para regular el acceso. En la misma plataforma del biobanco se albergarían los datos de biofluidos y tejidos relativos al caso, así como los datos físicos y clínicos.

La ubicación en el espacio del Biobanco hace que la base esté más fácilmente disponible, que no dependa de las personas ni de los trabajos en marcha, que esté mejor custodiada desde el punto de vista de la confidencialidad de los datos y que sirva para nuevos proyectos que puedan surgir sin estar ligado a un proyecto concreto e individual. Se precisa crear una base de datos para los casos nuevos y para trasladar los 930 pacientes de las bases previas con sus correspondientes variables (entre 200 y 351).

## Resultados Objetivo 2

### 6.1.2.1 PROYECTO DE INVESTIGACION

Dadas las dimensiones de los trabajos a realizar se diseña un proyecto denominado “Registro de pacientes intervenidos de prostatectomía radical asistida por robot en el Hospital Universitario Basurto” que es presentado y aprobado por el CEIC del Hospital y se solicita ayuda para la contratación de un data manager. El proceso administrativo se detalla en la Tabla O2-3.

Tabla 27 (O2-3) Resultados Objetivo 2 – Proceso administrativo del proyecto de investigación.

PROCESO ADMINISTRATIVO	
<b>Memoria del proyecto y justificación (1)</b>	
<b>Aprobación del CEIC (1)</b>	19/04/2017
<b>Solicitud de inclusión de pacientes fallecidos (2)</b>	
<b>Aprobación del CEIC (2)</b>	27/02/2018
<b>Recopilación de consentimiento informado</b>	
<b>Solicitud de presupuesto a BIOEF</b>	7/03/2018
<b>Recepción de presupuesto</b>	29/04/2018
<b>Solicitud en convocatoria interna de ayudas a la investigación 2018. OSI Bilbao-Basurto Concesión 6 meses</b>	7/05/2018
<b>Recogida de consentimientos informados</b>	

## Resultados Objetivo 2

<b>Evaluación de candidatos</b>	
<b>Memoria primer año</b>	
<b>Solicitud de prórroga de ayuda a OSI 2019</b>	
<b>Solicitud de presupuesto a BIOEF</b>	
<b>Nueva selección de candidatos</b>	15/04/2019
<b>Memoria segundo año</b>	
<b>Presentación a premios de proyectos de investigación 2018</b>	14-10-2019

### 6.1.2.2 CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

#### 6.1.2.2.1 NUEVO CONSENTIMIENTO INFORMADO AÑADIDO A PARTIR DEL 2017

El biobanco exige un consentimiento informado para incluir datos en su plataforma. Hasta esta fecha los pacientes tenían firmado solo consentimiento de recogida de biofluidos y tejidos prostáticos. Para incluir los datos clínicos deberían firmar otro consentimiento.

A partir de la fecha de creación de la base actual de 2017 y tras la aprobación del CEIC (Anexo 5) se entrega a los pacientes el documento de consentimiento informado que adjunta hoja explicativa del biobanco, de la recogida de datos clínicos, biofluidos y tejidos relacionados con su enfermedad de la próstata. A este documento hay que añadir un nuevo consentimiento para recogida de datos



## Resultados Objetivo 2

clínicos (Anexo 6), además del consentimiento propio del proyecto de investigación de CIC bioGUNE.

### 6.1.2.2.2 RECOPIACION CONSENTIMIENTOS DE REGISTRO ANTERIOR AL 2017

La necesidad de obtener este nuevo documento implica que se ha de recoger un total de 1118 consentimientos de los pacientes con prostatectomía radical previa, realizadas entre 2009 al 2017.

La recogida de los consentimientos de los 1118 pacientes se consiguió fundamentalmente por dos vías: el día en el que el paciente acudía a la siguiente consulta o a través de carta pre-franqueada. Para el envío de cartas se contó con la ayuda de la coordinadora del biobanco Basurto y de las secretarías del Servicio de Urología. A los pacientes a los que se les enviaba carta se les hacía una llamada telefónica previa informando del envío de la carta y el motivo. En la carta se enviaba el consentimiento (Anexo 6). una carta de presentación del proyecto firmada por el jefe de servicio y las instrucciones para completarlo (Anexo 7). De esta manera se obtuvieron los consentimientos de 1110 pacientes. Únicamente 8 pacientes no contestaron a ninguno de los medios empleados para su localización o rechazaron enviarlo. Como dentro de ese volumen de pacientes había algunos que habían fallecido y por tanto no se podía conseguir su consentimiento, se solicitó y se aprobó por parte del CEIC una resolución por la que a esos pacientes también se les pudieran recoger los datos clínicos (Anexo 8).

Presentando la documentación previamente descrita, desarrollo del proyecto. aprobación del CEIC y consentimientos recogidos, se presentó la solicitud en convocatoria interna de ayudas a la investigación 2018. OSI Bilbao-Basurto, con concesión de 6 meses y solicitud de prórroga de ayuda en el 2019. Esta ayuda fue adjudicada en las 2 ocasiones.

# Resultados Objetivo 2

## 6.1.2.3 DISEÑO DE BASE DE DATOS

### 6.1.2.3.1 DISEÑO DE FORMULARIOS

Se llevó a cabo el diseño de la base de datos partiendo de las variables antiguas y con la colaboración de un técnico de biobanco a lo largo de 8 meses. Se realizó la evaluación y pruebas con casos clínicos reales de manera semanal y puestas en común con cambios y mejoras continuas hasta el diseño de la base actual. Es una base dinámica que sigue actualizándose en función de la aparición de nuevas variables basadas en la evidencia científica (Tabla O2-4). Ésta base debe cumplir dos objetivos:

1. Ser intuitiva con criterios actuales pero que se pudiera entender con los criterios venideros. La base permite añadir variables, pero sin eliminar las variables ya escritas. Se establecen codificaciones de los datos para obtener resultados de una manera ágil. La obtención de resultados a lo largo del tiempo requerirá ir variando las codificaciones de las variables de acuerdo a nuevos criterios.
2. Mantener una estructura que permita la inclusión de datos a lo largo de la rutina de trabajo de nuestro Servicio de Urología de manera progresiva y sostenible en el tiempo, esto es, con visión de futuro. En primer lugar, se realiza la distribución de los datos en formularios independientes para facilitar el reparto de la inclusión de los mismos en los distintos momentos de la rutina diaria del Servicio. En función del número de datos a recoger, en cada formulario se agrupan los datos que se pueden recoger en un mismo día, para facilitar la tarea.

# Resultados Objetivo 2

Tabla 28(O2-4) Resultados Objetivo 2 – Formularios de base de datos actual.

Historico de Revisiones	
No existe revisiones con los criterios seleccionados	

Formularios Disponibles	
Formulario	Descripción
D17-03 000Precirugía.RU	D17-03 Registro Urología. Datos Personales y Diagnóstico Pre-cirugía
D17-03 001Cirugía-Datos quirúrgicos	D17-03 Registro Urología Cirugía-Datos quirúrgicos
D17-03 002Post-operatorio. Registro Urología	D17-03 Post-operatorio. Registro Urología
D17-03 003Visita 01 mes. Registro Urología	D17-03 Visita 1 mes. Registro Urología
D17-03 004Visita 03 meses. Registro Urología	D17-03 Visita 3 meses. Registro Urología
D17-03 005Visita 06 meses. Registro Urología	D17-03 Visita 6 meses. Registro Urología
D17-03 006Visita 12 meses. Registro Urología	D17-03 Visita 12 meses. Registro Urología
D17-03 007Visita 18 meses. Registro Urología	D17-03 Visita 18 meses. Registro Urología
D17-03 008Visita 24 meses. Registro Urología	D17-03 Visita 24 meses. Registro Urología
D17-03 009Otras Visitas	D17-03 Otras Visitas

1 2

## Resultados Objetivo 2

### 6.1.2.3.2 REGISTRO DE DATOS

Todos los pacientes intervenidos a partir del año 2019 son registrados por los urólogos de la consulta de Cáncer de próstata hasta los 24 meses. Se ha habilitado una consulta no presencial para este fin, que puede ocupar unas 2 horas semanales. Cada formulario se completa en un momento concreto dentro de la rutina de trabajo del urólogo/a (Tabla O2-5).

Formulario pre-cirugía y cirugía: Estos formularios son los más extensos y se completan el día de la cirugía con dos objetivos: cumplimentar la base y la revisión docente detallada del caso clínico con el residente.

Formulario 1er mes, 3er mes: El día de la consulta del 3er mes se le cita en “consulta no presencial de base de próstata” una semana más tarde. Esta consulta no presencial es de carácter semanal para actualizar los pacientes que se van operando.

Formulario mes 6, mes 12, mes 18 y mes 24: En la consulta a la que asiste el paciente a los 24 meses se les cita en la “consulta no presencial de base de próstata”, una semana más tarde.

En caso de progresión a partir de los 6 meses de la intervención, en cualquier momento de su proceso asistencial se les citará en dicha consulta no presencial semanal para completar el registro de Progresión.

De esta manera tendremos recogidos al menos nuestros resultados funcionales y oncológicos completos a 2 años de la intervención en todos nuestros pacientes y los resultados oncológicos de los pacientes que han progresado. Todos estos datos completados por urología.

# Resultados Objetivo 2

Tabla 29 (O2-5) Resultados Objetivo 2 - Organigrama de recogida de datos a partir de 2019

REGISTRO DE DATOS	CUANDO
FORMULARIO PRECIRUGIA / CIRUGÍA	DIA DE LA CIRUGIA
FORMULARIO POSOPERATORIO/ 1ºMES/3ºMES	CONSULTA NO PRESENCIAL (3ºMES+ 1 semana)
6º/12º/18º/24 MESES	CONSULTA NO PRESENCIAL (24 MESES+ 1 semana)
PROGRESION	CONSULTA NO PRESENCIAL CUANDO OCURRA

## 6.1.2.3.3 ACTUALIZACION DE DATOS

La actualización de datos por encima de los 2 años la realiza un data manager contratado un día a la semana en jornada completa (año 2020).

## 6.2 MANUAL PARA COMPLETAR LA BASE DE PROSTATECTOMÍA RADICAL DE PROSTATA

Para que se pueda completar la base de datos de una manera uniforme, ya sea por un data manager, por urólogos, residentes o por personal sin experiencia en cáncer de próstata, se ha realizado un manual con instrucciones a seguir. Es un dossier de 33 páginas donde se describen las variables a recoger, criterios para determinar cuándo rellenar unos u otros campos y cómo hacerlo correctamente (Anexo 9).

# Resultados Objetivo 2

## 6.3 EXPLOTACIÓN DE VARIABLES INCLUIDAS EN LA BASE DE DATOS

IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADO MEDIANTE PROSTATECTOMÍA RADICAL ROBÓTICA EN HUB CON SEGUIMIENTO A MÁS DE 5 AÑOS

### 6.3.1 OBJETIVO

El objetivo es identificar grupos de pacientes con distinta evolución y evaluar los factores pronósticos, clínicos y analíticos relacionados.

Una vez identificados los grupos pronósticos podremos continuar estudiando los diferentes paneles genómicos, metabolómicos o proteómicos que se han ido seleccionando a lo largo de la investigación traslacional por los investigadores básicos. El objetivo final es conseguir, trabajando de una manera continuada con el biobanco y los investigadores básicos, nuevos biomarcadores que nos determinen antes de la cirugía qué pacientes se beneficiarán de una estrategia terapéutica más o menos intensiva.

Con los datos obtenidos podemos conocer, en nuestro entorno, qué resultados obtenemos siguiendo las directrices de tratamiento de las guías actuales europeas en Urología y cómo mejorar nuestros parámetros de calidad.

### 6.3.2 DISEÑO DE ESTUDIO COHORTE BASURTO

Definimos nuestra cohorte de estudio de 667 pacientes con cáncer de próstata (ver punto 4.1, 4.2 y 4.3 de Material y Métodos) a los que se les ha realizado una prostatectomía radical robótica entre 2009-2014 con datos actualizados a diciembre de 2019, con una mediana de seguimiento de 69 meses y media de 72.6 meses (Tabla O2-6). Clasificamos los pacientes por grupos de riesgo según guías de la Asociación Europea de Urología 2019 (1) en pacientes de riesgo

## Resultados Objetivo 2

bajo, intermedio y alto (Tabla M1), adaptando los resultados patológicos a la clasificación ISUP2014 (2) en los grados histológicos (Tabla M2).

La mayoría de estos pacientes tienen además de datos clínicos, así como muestras de orina, de sangre y de tejido prostático recogidas por el biobanco del HUB.

Se distribuyen las variables en factores del paciente, factores del tumor, factores de la técnica y factores de seguimiento y se realiza el análisis descriptivo y el análisis univariante de las variables a estudio.

Tabla 30 (O2-6) Resultados Objetivo 2 - Características de la cohorte

<b>CARACTERÍSTICAS COHORTE (667 pacientes)</b>		
	MEDIA	DS
<b>Edad (años)</b>	63.4	6.3
<b>BMI</b>	27.2	3.4
<b>Peso Próstata (gr.)</b>	41.6	21.1
<b>Volumen Cirugías</b>	222.0	90.8
	MEDIANA	RIQ
<b>PSA Preoperatorio</b>	6.3	5.1-8.9
<b>Seguimiento (Meses)</b>	69	59-91

DS=desviación standard; RIQ= rango intercuartílico

# *Resultados Objetivo 2*

---

## **6.3.3 FACTORES RELATIVOS AL PACIENTE**

### **6.3.3.1 ANALISIS DESCRIPTIVO DATOS GENERALES DEL PACIENTE ANTECEDENTES.**

El total de los resultados de esta sección está resumido en la Tabla O2-7.



# Resultados Objetivo 2

Tabla 31 (O2-7) Resultados Objetivo 2 - Datos físico clínicos de la cohorte

FACTORES DEL PACIENTE	Nº	%
<b>Edad al diagnóstico</b>		
<55	64	10.7
55-65	266	44.5
>65	268	44.8
<b>IMC</b>		
<25	151	26.3
25-30	313	54.4
≥30	111	19.3
<b>Intervenciones previas</b>		
No / Otras	469	72.7
Abd / Abd+Ing	70	10.9
Ing	93	14.4
Pros	11	1.7
Pros+ Ing	2	0.3
Pros+Abd	0	0.0
<b>Antecedentes personales</b>		
No	460	70.1
Tabaco	129	19.7
Cardiopatía	60	9.1
Tabaco y Cardiopatía	7	1.1
<b>Otros tumores</b>		
No	567	85.1
Sí	99	14.9
<b>Antecedentes familiares</b>		
No antecedentes	606	96.2
1ºgrado o 1ºgrado+2ºgrado	19	3.0
2ºgrado	5	0.8
<b>Hipertensión arterial(HTA)</b>		
No	389	58.5
Sí	276	41.5
<b>Tratamiento HTA</b>		
Sin tratamiento	118	44.2
ARAI	59	21.4
IECA	51	18.5
Otro	44	15.9
ARAI+IECA	4	1.4
<b>Diabetes</b>		
No	592	89.7
Sí	68	10.3
<b>Tratamiento Diabetes</b>		
No Metformina	42	61.8
Sí Metformina	26	38.2
<b>Dislipemia</b>		
No	372	56.1
Sí	291	43.9
<b>Tratamiento Dislipemia</b>		
Sin tratamiento	174	59.9
No Estatina	5	1.6
Si Estatina	112	38.5

Antecedentes: Prost= cirugía de próstata; Abd= cirugía abdominal; Ing= cirugía inguinal; IECA= inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina; ARAI= antagonistas del

## Resultados Objetivo 2

### 6.3.3.1.1 EDAD

La mayoría de los pacientes (89.3%) son mayores de 55 años sin diferencias en el grupo entre 55 y 65 y los mayores de 65. La media de edad es de 63.4 años y la mediana de 64.4 con un rango entre 43 y 77 años (Figura O2-1).

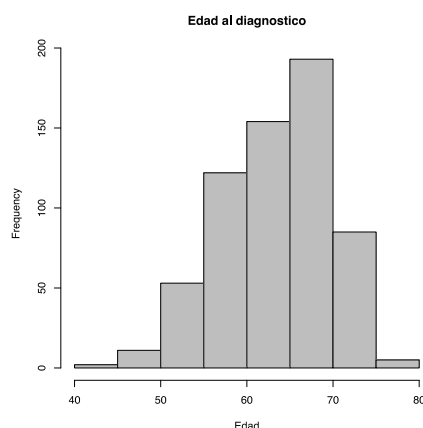


Figura 27 (O2-1) Resultados Objetivo 2 - Edad al diagnóstico

### 6.3.3.1.2 IMC

Un 54.4% de los pacientes presentan sobrepeso y un 19.3% son obesos según el índice de masa corporal (IMC), calculado como peso (kg)/ talla (m<sup>2</sup>).

### 6.3.3.1.3 ANTECEDENTES FAMILIARES

Un 3.8% de los pacientes tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata, casi el 80% de ellos con al menos un familiar de 1<sup>er</sup> grado.

### 6.3.3.1.4 ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS PREVIOS

El 2% del total de pacientes tenían cirugías previas de próstata. En el área quirúrgica abdominal predomina la hernia inguinal, como cirugía única en un 14.4% y asociada a otras intervenciones como cirugía previa de próstata un 0.3%. Otras intervenciones abdominales representan un 10.9%.

## Resultados Objetivo 2

### 6.3.3.1.5 ANTECEDENTES MÉDICOS HÁBITOS TÓXICOS

Hábitos tóxicos: Un 19.7% referían ser fumadores.

Enfermedades: La dislipemia es el antecedente más frecuente (43.9%) en nuestra cohorte de pacientes seguido de la HTA (41.5%) y la diabetes (10.3%). Las cardiopatías se presentan en un 9.1% de los pacientes.

Tratamientos médicos: De los pacientes que tienen hipertensión arterial se distribuyen en toma de ARAII 21.4% (59 pacientes) y de IECA 18.5% (51 pacientes) y la mayoría no precisan mediación (42.8%). La asociación de IECA y ARAII se daba en un 1.4% y otras asociaciones en un 15.9%. En cuanto a la medicación para la diabetes el 38.2% toman metformina. De los pacientes con dislipemia toman estatinas un 38.5%.

Hasta el 14.9% de los pacientes presentan otros tumores malignos asociados, a lo largo de su evolución.

### 6.3.3.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES DEL PACIENTE EN RELACION A DFS Y MFS

Ninguno de los factores previos ni las características del paciente ni sus enfermedades, ni tratamientos tan discutidos como las estatinas, la metformina y resultaban ser pronósticos de manera significativa en relación a DFS. Sin embargo, sí que encontramos relación con MFS (supervivencia libre de metástasis) de los tratamientos con antihipertensivos especialmente los tratamientos combinados de IECA y ARAII frente a no tomar tratamiento alguno para la hipertensión ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ) (Figura O2-2 C y D) o frente a otros tratamientos ( $p^{\text{adj}} = 0.001$ ) (Figura O2-2 E y F).

# Resultados Objetivo 2

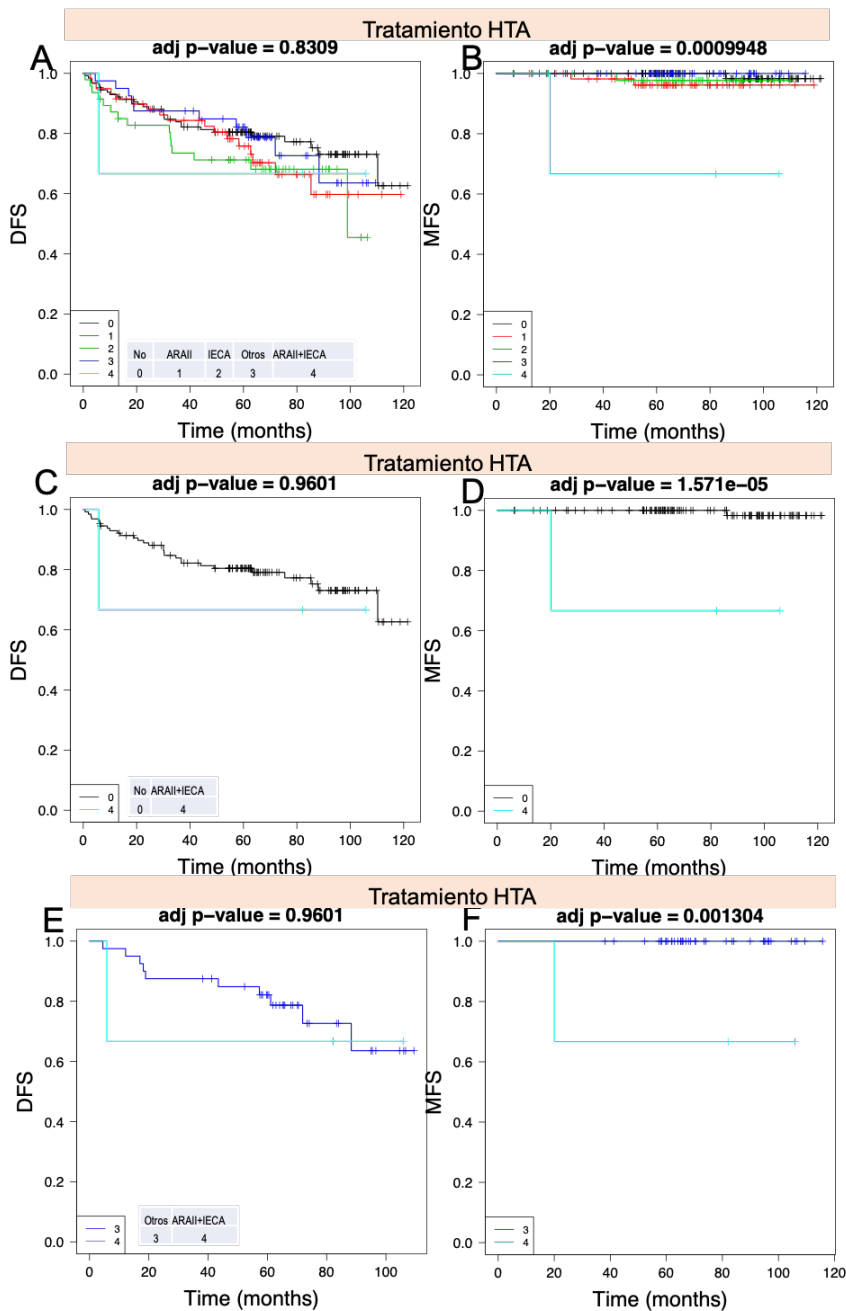


Figura 28 (O2-2) Resultados Objetivo 2 - A y B Tratamientos antihipertensivos, relación con DFS y MFS, C y D Análisis pareado IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y ARAII (antagonista de los receptores de la angiotensina II) relacionado con no tomar antihipertensivo; E y F: Análisis pareado combinación IECA y ARAII con tomar otros antihipertensivos.

# Resultados Objetivo 2

## 6.3.4 FACTORES DEL CÁNCER PREVIO A LA CIRUGÍA

### 6.3.4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE DATOS DEL CÁNCER

El total de los resultados de esta sección está resumido en la Tabla O2-8 1 y 2.

El 81.5% de los pacientes presentan un PSA previo a la cirugía menor de 10ng/ml y el 62.3% tienen una densidad de PSA  $\geq$  a 0.15ng/ml/cc.

El tamaño de la próstata menor de 55gr se presenta en el 81.2% de los casos.

Tabla 32 (O2-8.1) Resultados Objetivo 2 - Datos del tumor previo a la cirugía 1.

DATOS DEL TUMOR PREVIOS A LA CIRUGIA 1	Nº	%
<b>PSA precirugía</b>		
≤5	144	22.2
5 - 10	390	60.0
>10	116	17.8
<b>PSA precirugía</b>		
<10	530	81.5
≥10	120	18.5
<b>Densidad PSA</b>		
<0.15	226	37.7
≥0.15	374	62.3
<b>Ecografía (gr.)</b>		
≤55	487	81.2
>55	1143	18.8
<b>Tacto rectal</b>		
Normal	487	80.4
Sospechoso	119	19.6
<b>Nº biopsias</b>		
1 biopsia	378	71.2
más de 1	153	28.8
<b>Vigilancia activa</b>		
No	549	94.7
Sí	31	5.3
<b>Grupo de riesgo EAU</b>		
Bajo	259	41.4
Intermedio	273	43.7
Alto	90	14.4
Localmente avanzado	3	0.5
<b>Estadio clínico</b>		
cT1	493	83.3
cT2a/b	87	14.7
cT2c	12	2.0

## Resultados Objetivo 2

Tabla 33 (O2-8.2) Resultados Objetivo 2 - Datos del tumor previo a la cirugía 2

<b>DATOS DEL TUMOR PREVIOS A LA CIRUGIA 2</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Tipo cáncer biopsia</b>		
Acinar	653	99.8
Otros	1	0.2
Epidermoide	0	0
Endocrino	0	0
Mucinoso	0	0
<b>Gleason ISUP</b>		
≤3+3 - ISUP1	366	57.5
3+4 - ISUP2	197	31.0
4+3 - ISUP3	37	5.8
4+4 5+3 3+5 - ISUP4	29	4.6
4+5 5+4 5+5 - ISUP5	7	1.1
<b>Lateralidad tumor biopsia</b>		
Unilateral	412	66.0
Bilateral	212	34.0
<b>Porcentaje cilindros afectados</b>		
<20%	236	38.2
20-50%	306	49.5
>50%	76	12.3
<b>Extensión máxima de cilindro afectado (mm)</b>		
≤3	271	54.2
>3	229	45.8
<b>Porcentaje tumor en cilindro afectado</b>		
≤30	206	84.4
>30	38	15.6
<b>Porcentaje total de tumor</b>		
≤50	299	96.1
>50	12	3.86
<b>Invasión perineural</b>		
No	622	95.0
Sí	33	5.0

El tacto rectal es normal en el 80.4% de los casos. Hasta un 28.8% de los pacientes tienen más de 1 biopsias realizadas para el diagnóstico. Todos los pacientes de la serie son adenocarcinomas de próstata excepto en un caso que es adenocarcinoma ductal. Respecto al porcentaje de cilindros afectados de la biopsia diagnóstica, casi la mitad de los casos (49.5%) tienen entre 20 y 50% de cilindros afectados. El 38.2% tienen menos del 20% de los cilindros afectados y únicamente el 12.3% de los casos tienen más del 50% de los cilindros afectados. La afectación unilateral de la próstata es la más frecuente (66%). No

## Resultados Objetivo 2

encontramos diferencias destacadas entre la extensión del tumor en milímetros dentro de cada cilindro de biopsia agrupándolos entre menor o igual a 3mm (54.2%) y mayor o igual a 3mm (45.8%). El porcentaje de tumor total en la biopsia es  $\leq 50$  en el 96.1% de los casos. El patólogo describe invasión perineural en un 5% de las biopsias.

La distribución de los grupos de riesgo de la EAU de recidiva bioquímica para cáncer localizado es del 41.4% de riesgo bajo, 43.7% de riesgo intermedio y 14.4% de riesgo alto. Solo un 0.5% son localmente avanzado (Figura O2-3).

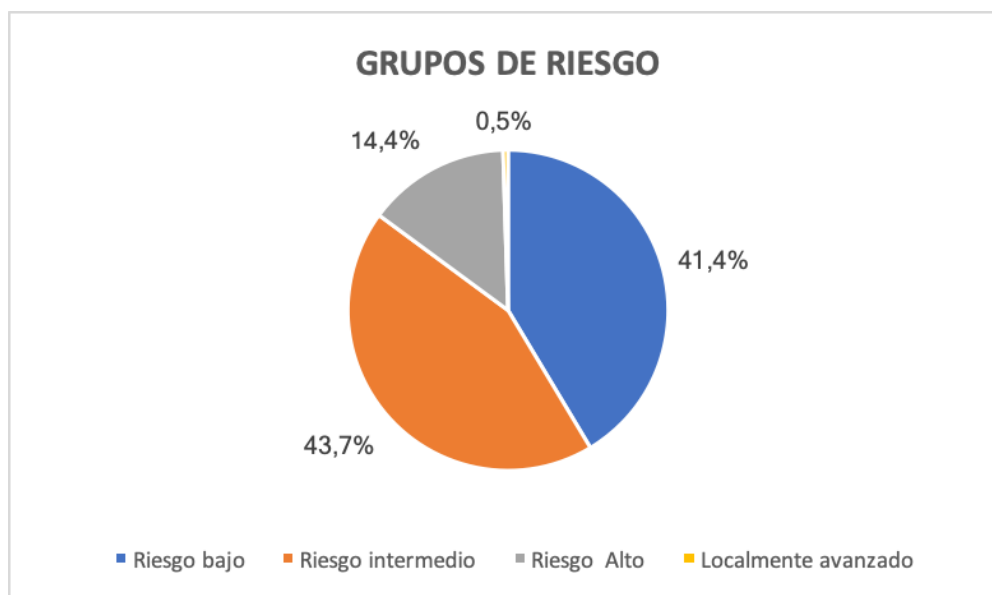
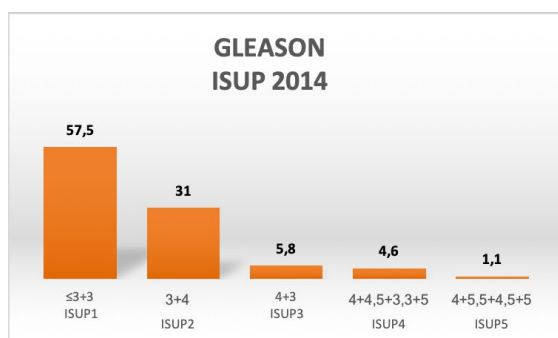


Figura 29 (O2-3) Resultados Objetivo 2 - Grupos de riesgo de EAU de recidiva bioquímica de cáncer de próstata localizado.

El Gleason 3+3 o ISUP1 representa el 57.5% del grado en las biopsias (Figura O2-4 A) sin embargo, en las piezas quirúrgicas, el grado predominante es el ISUP2 o Gleason 3+4 (58.3%) (Figura O2-4 B).

# Resultados Objetivo 2

A



B

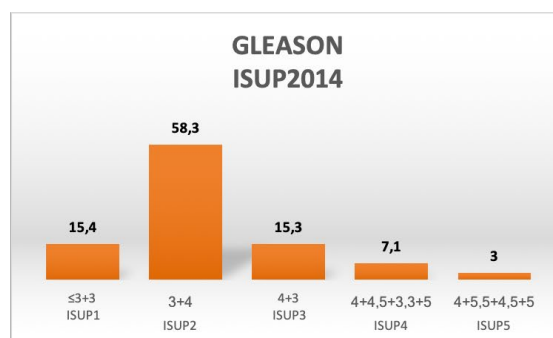


Figura 30 (O2-4) Resultados Objetivo 2 – A: Gleason de la biopsia (ISUP2014) B: Gleason de la pieza (ISUP2014)

## 6.3.4.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES DEL CANCER PRECIRUGÍA EN RELACIÓN A DFS Y MFS

### 6.3.4.2.1 PSA, PSA DENSIDAD

El PSA al diagnóstico se relaciona estadísticamente de manera significativa con la DFS tanto si lo dividimos en  $<5$ , entre 5 y 10ng/ml y  $>$  de 10 ( $p^{\text{adj}} = 0.006$ ) (Figura O2-5 A y B) como entre PSA  $<10$ ng/ml y  $\geq 10$ ng/ml ( $p^{\text{adj}} = 0.04$ ) (Figura O2-5 C y D). No se relaciona con MFS de manera significativa.

La densidad de PSA no alcanza la significación estadística en su relación con MFS y si para DFS ( $p^{\text{adj}} = 0.002$ ) (Figura O2-5 E y F).



# Resultados Objetivo 2

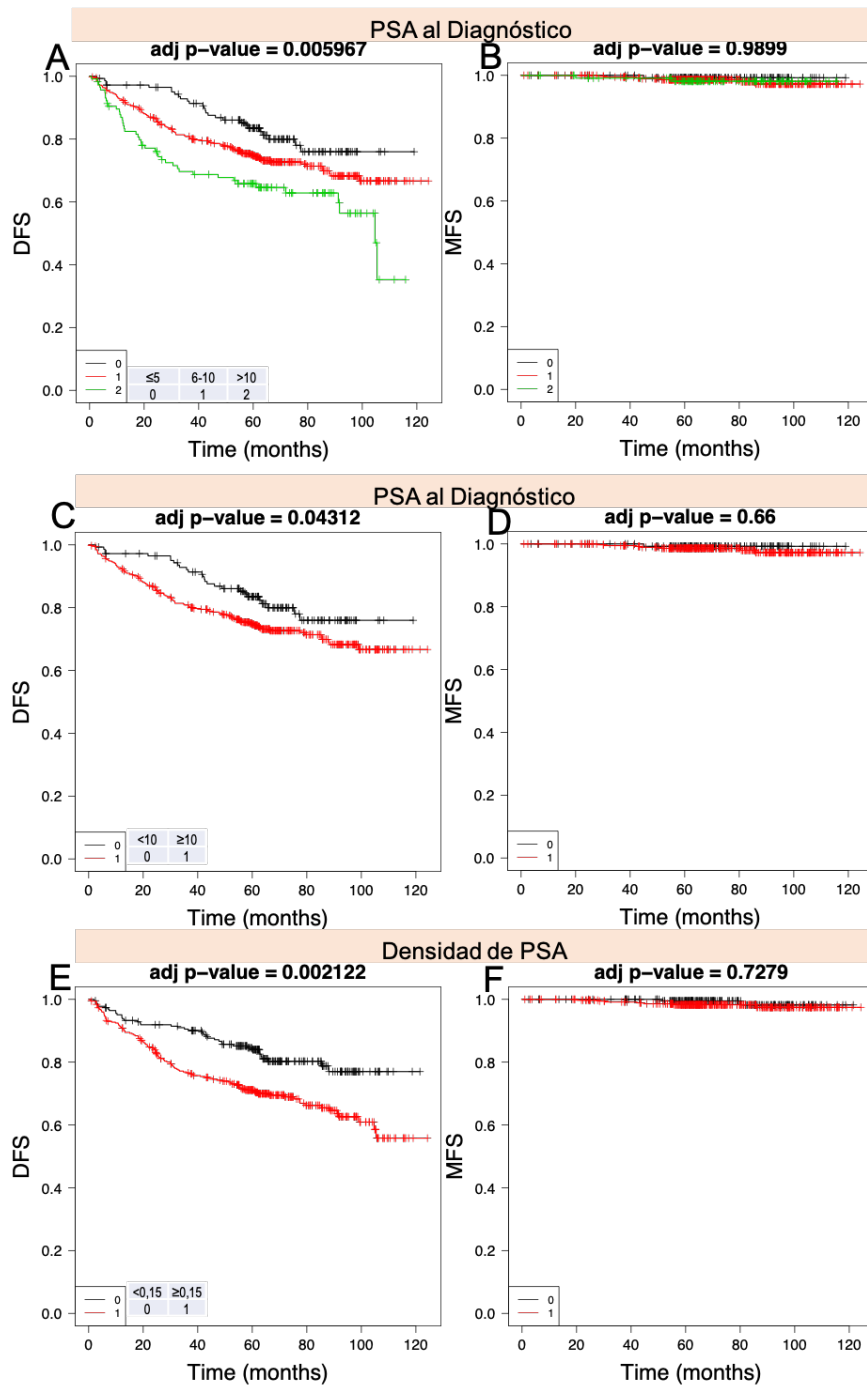


Figura 31 (O2-5) Resultados Objetivo 2 - Datos pre-cirugía: análisis univariante en relación a progresión: PSA y PSA<sub>d</sub>. A y B: DFS y MFS para PSA en código 1; B y C rango 2; E: DFS y MFS referido a densidad de PSA.

# Resultados Objetivo 2

## 6.3.4.2.2 ESTADIO CLÍNICO

El estadio clínico definido exclusivamente por el tacto rectal sospechoso o no sospechoso no es un factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica ni de metástasis (Figura O2-6). En cambio, si definimos el estadio en T1c, cT2a/b y T2c hay significación respecto a DFS con una  $p^{\text{adj}}=0.01$ .

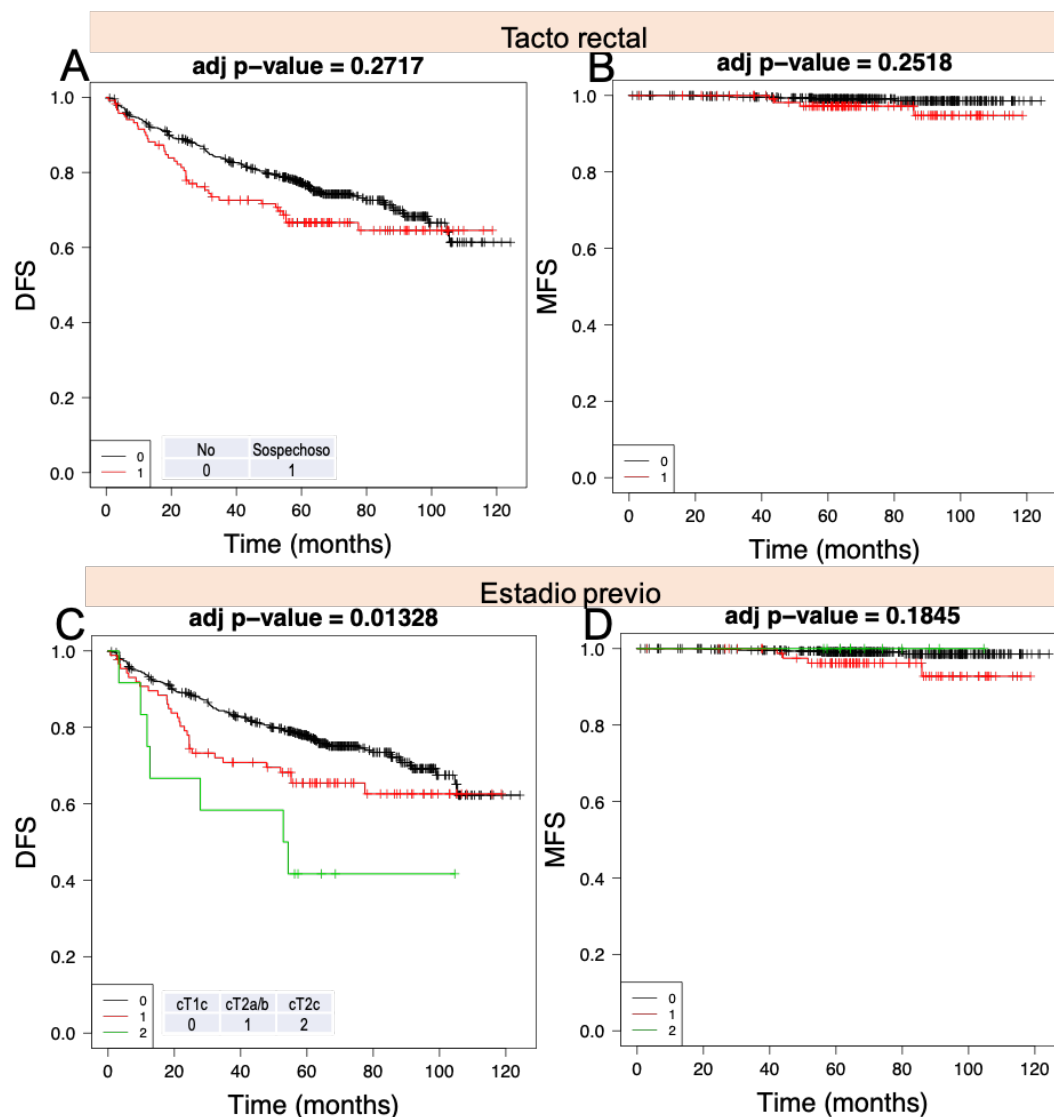


Figura 32 (O2-6) Resultados Objetivo 2 - Datos pre-cirugía: análisis univariante en relación a progresión, DFS y MFS: A y B, tacto rectal C y D, estadio clínico.

## Resultados Objetivo 2

### 6.3.4.2.3 BIOPSIA

El porcentaje total del tumor en la biopsia definido como mayor a 50% o menor de 50%, no resulta significativo para DFS en nuestra serie ( $p^{\text{adj}}=0.07$ ) y si claramente para MFS ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ) (Figura O2-7 A y B). El mayor porcentaje de cilindros afectados (menor de 20, entre 20 y 50, mayor a 50%) resulta significativo para DFS (Figura O2-8 A y B). El resto de formas de cuantificar el tumor en la biopsia demarcan de manera significativa ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ) el riesgo de recidiva bioquímica, DFS y de metástasis, MFS (Figura O2-7 C y D, E y F) y son, la extensión máxima en un cilindro en milímetros (menor de 3mm y mayor de 3mm) y el porcentaje del cilindro afectado, menor o igual a 30% y mayor de 30%.

Se constata en nuestra serie que una afectación bilateral de la biopsia presenta un riesgo significativo para DFS ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ) pero no para MFS. La invasión perineural en la biopsia no tiene valor significativo pronóstico ni para DFS ni para MFS. (Figura O2-8 C y D, E y F).

# Resultados Objetivo 2

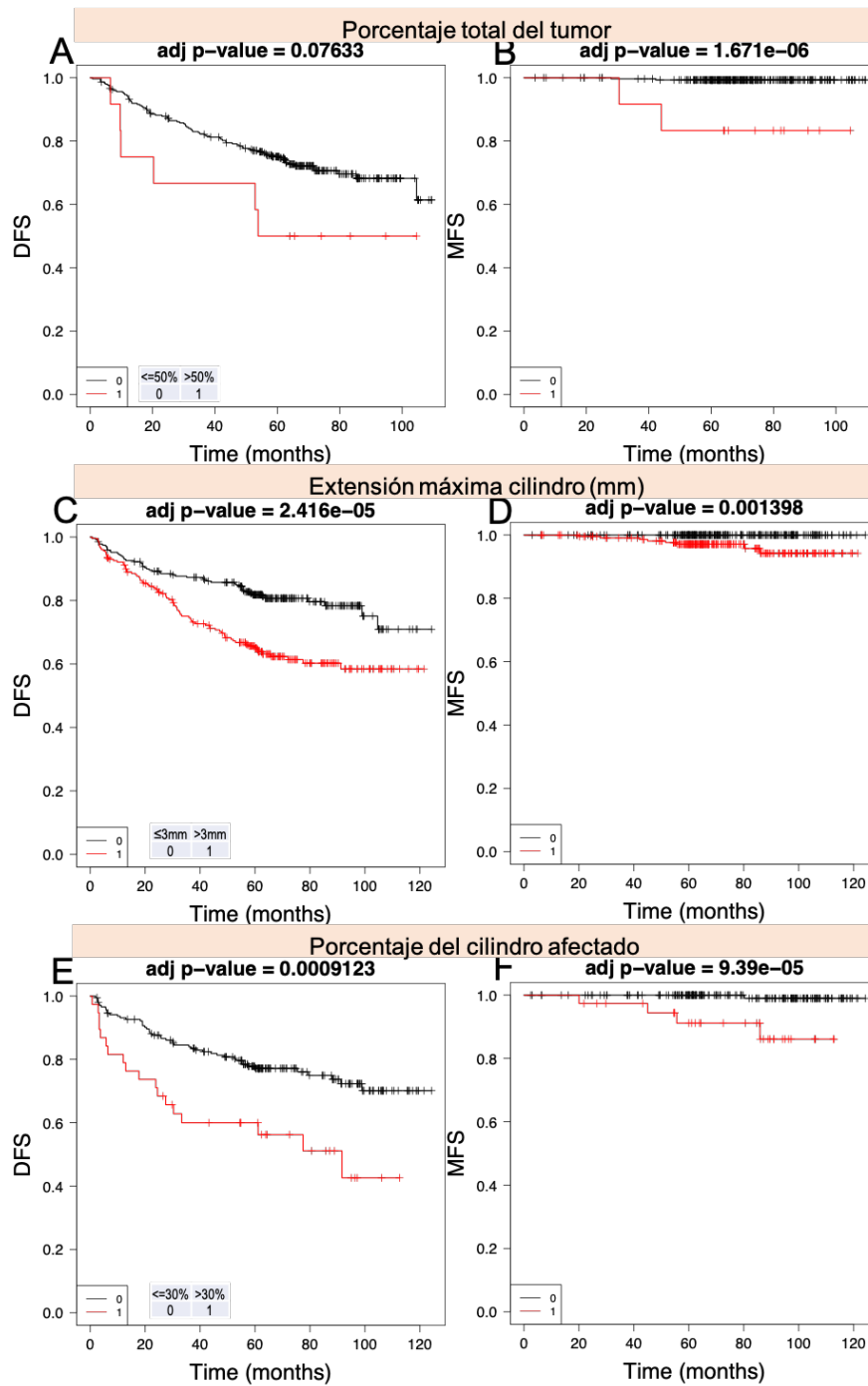


Figura 33 (O2-7) Resultados Objetivo 2 - Biopsia 1: Datos precirugía: análisis univariante en relación a progresión, DFS y MFS: A y B porcentaje de tumor; C y D extensión máxima de un cilindro; E y F, porcentaje de tumor.

# Resultados Objetivo 2

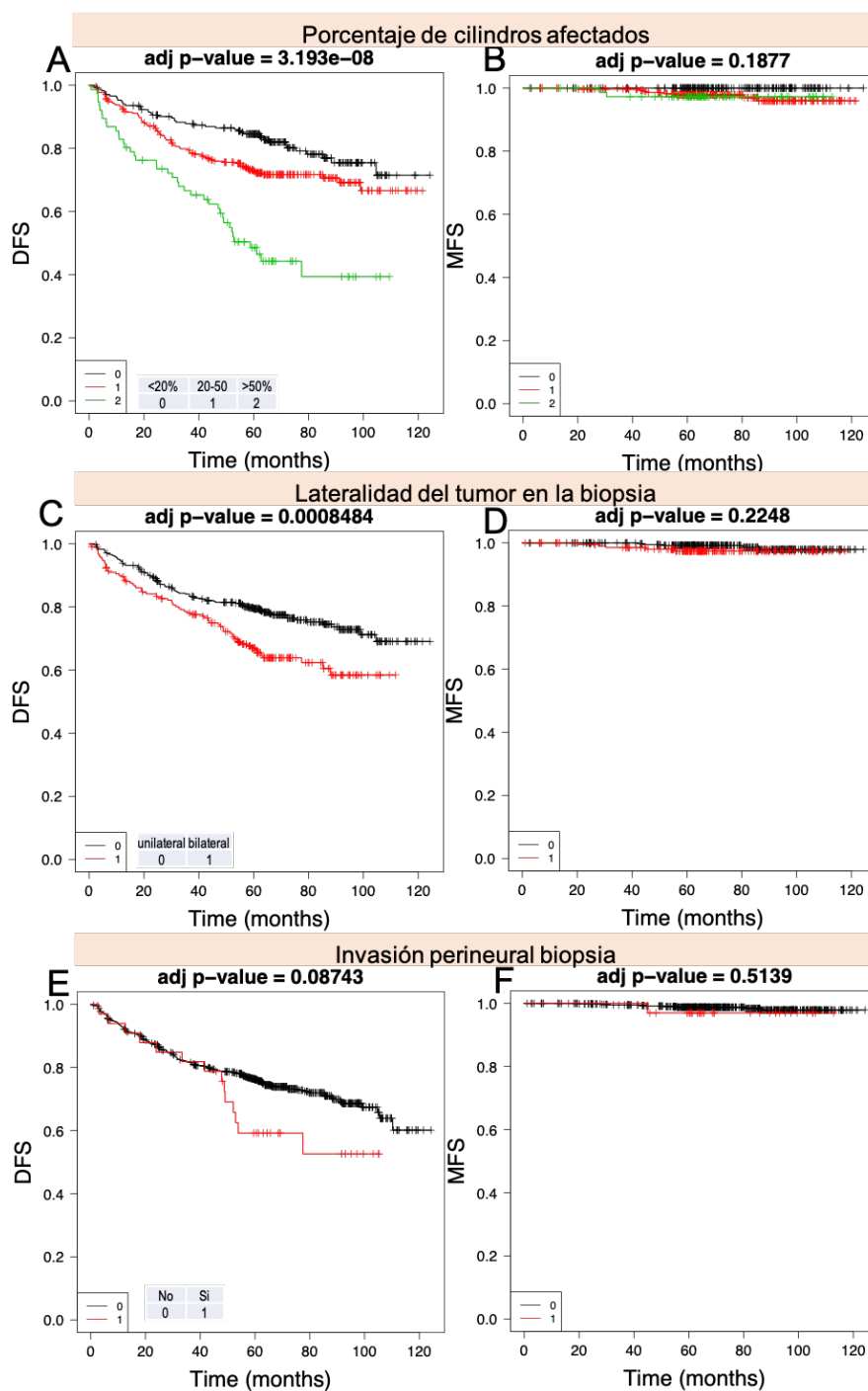
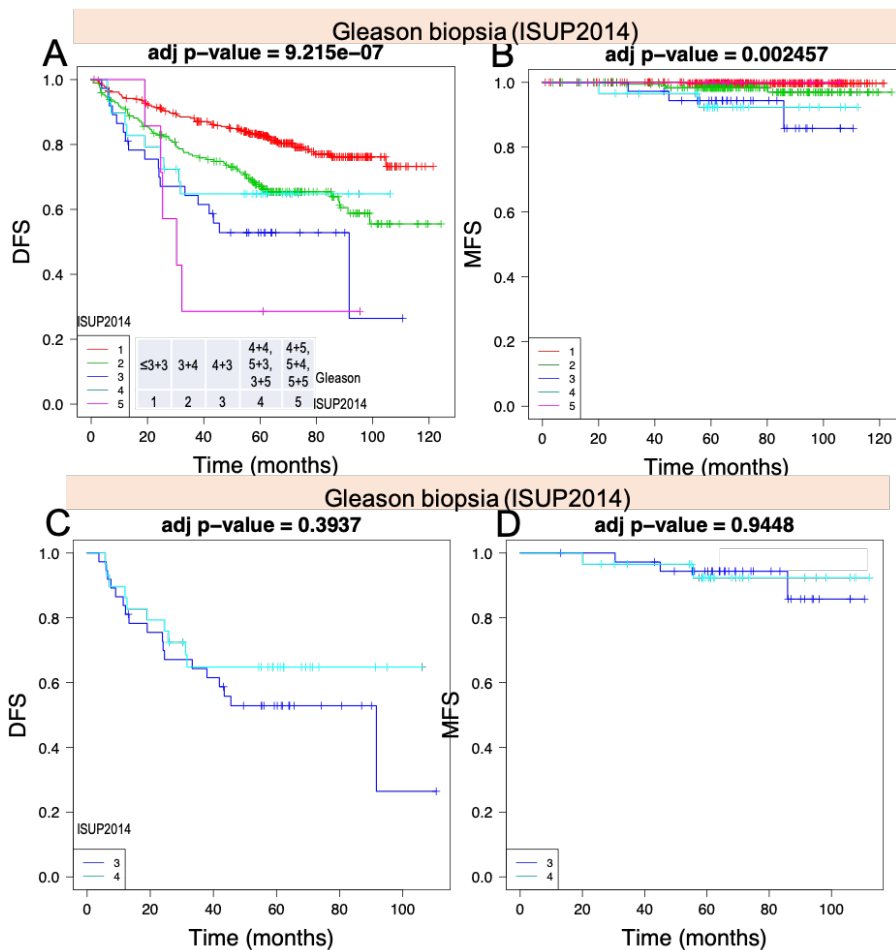


Figura 34 (O2-8) Resultados Objetivo 2 - Biopsia 2. Datos precirugía: análisis univariante en relación a progresión DFS y MFS: A y B porcentaje de cilindros afectados; C y D lateralidad en la biopsia; E y F invasión perineural

Los grados de Gleason se han agrupado según los grados de la ISUP de 2014 (Figura O2-9 A y B). El Gleason es probablemente el factor más claro indicador

# Resultados Objetivo 2

de pronóstico. Cada grado de ISUP tiene más riesgo que el anterior fundamentalmente para DFS ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ) pero también lo es para MFS ( $p^{\text{adj}} = 0.002$ ) pero las diferencias pareadas entre ellos no son significativas (Figura O2-9 C y D, E y F, G y H e I y J).



# Resultados Objetivo 2

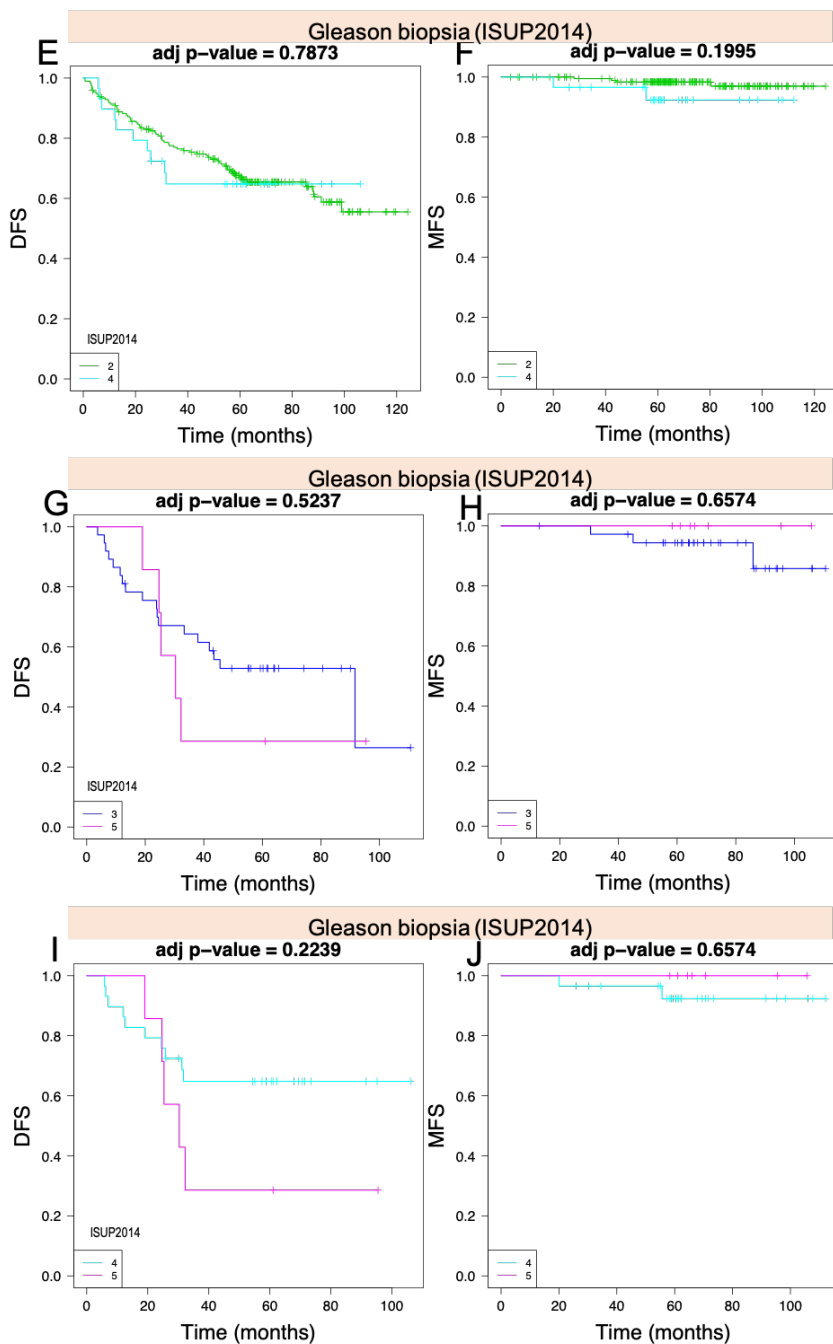


Figura 35 (O2-9) Resultados Objetivo 2 - Datos precirugía: análisis univariante en relación a progresión DFS y MFS: A y B Gleason biopsia con la clasificación ISUP 2014; C y D análisis pareado ISUP 3 y 4; E y F análisis pareado ISUP 2 y 4; G y H análisis pareado ISUP 3 y 5; I y J análisis pareado ISUP 4 y 5.

Cuando utilizamos los grupos de riesgo de la EAU adaptado de D'Amico, éstos están relacionados con una  $p^{\text{adj}}= 0$  respecto a DFS y MFS (Figura O2-10 A y B).

# Resultados Objetivo 2

Sin embargo, no hay diferencia significativa respecto a MFS entre el grupo de intermedio y alto riesgo (Figura O2-10 C y D).

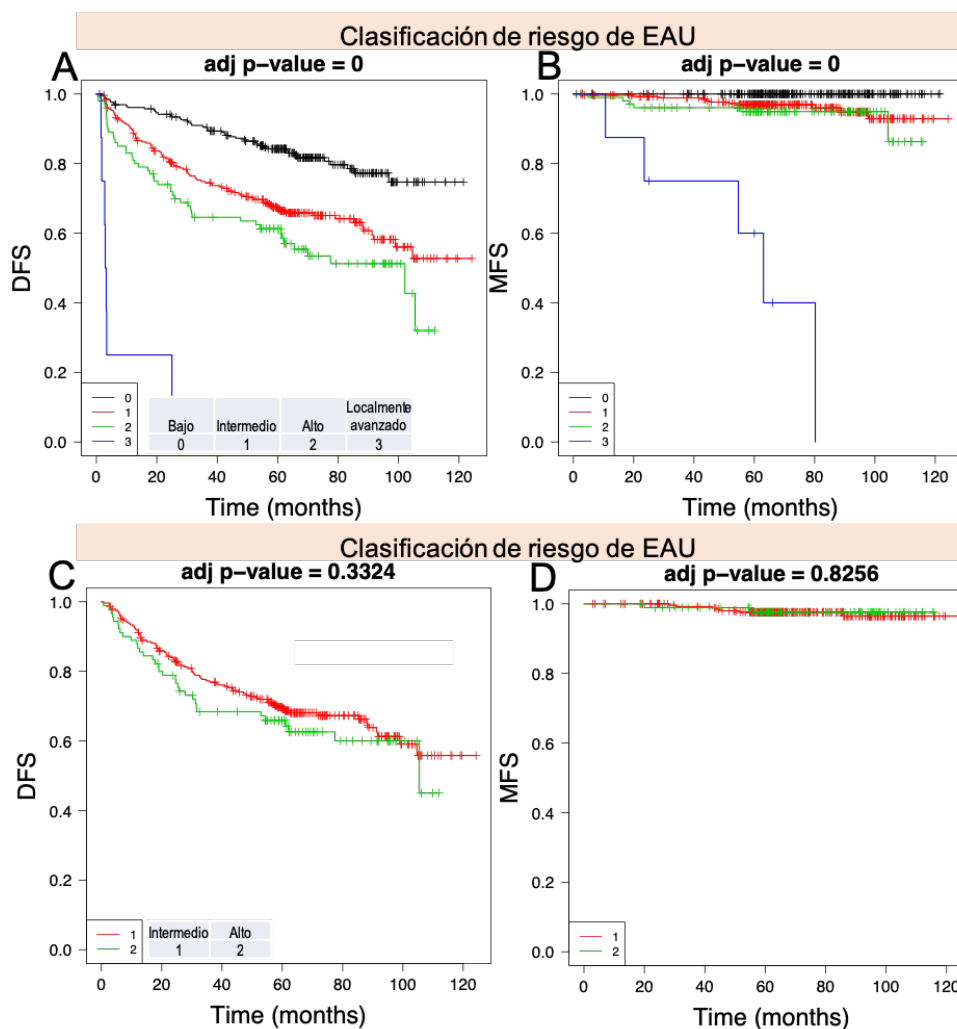


Figura 36 (O2-10) Resultados Objetivo 2 - Datos precirugía: análisis univariante en relación a progresión DFS y MFS: A y B grupos de riesgo de EAU; B y D análisis pareado grupo intermedio y alto riesgo



## Resultados Objetivo 2

### 6.3.5 DATOS DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

#### 6.3.5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE TÉCNICA QUIRÚRGICA

El total de los resultados de esta sección está resumido en la Tabla O2-9 1, 2. y 3.

Para los análisis de progresión, dividimos las intervenciones en tres grupos temporales, las realizadas entre 2009-2011, entre 2012-2013 y en el año 2014. Se realizaron 300 en el primer período frente a 248 intervenciones en el segundo y 119 en el tercero. Las dividimos así mismo en cuanto al cirujano, y los tres cirujanos habituales realizaron 37.9%, 27.3% y 29.9% (cirujano 1, 2 y 3) de las intervenciones respectivamente, el cuarto cirujano 4.9%. El ayudante fue en el 51 % un residente de segundo o tercer año. El tiempo de consola medio es de 184.6 minutos y de mediana 180 minutos; el sangrado habitual medio es <300ml en el 62.8% de los pacientes. El 94.4% de los accesos en cara posterior de próstata son interfasciales, 5.1% extrafasciales y 0.5% intrafasciales. La uretra se considera larga o gruesa en el 86.4% de las ocasiones. Se conserva el cuello vesical en el 91.6%. Un 8.4% precisan cerclaje vesical. Las bandeletas se preservan de manera bilateral en el 58.5%, unilateral 21% y no se preservan en el 20.5%. Se diferencia entre la preservación posterior 45.4% y posterolateral 54.6%. Los ligamentos puboprostáticos se preservan en aproximadamente la mitad de los casos (50.9%). Otras variantes técnicas descritas en la base de datos no se realizan en este período de estudio.

Linfadenectomía ilioobturatriz se realiza en 26 pacientes (4%).

Incidencias durante la cirugía ocurren en 24 pacientes (3.7%), un paciente precisó hemoterapia por sangrado y el resto de pacientes tuvieron apertura accidental de la cara posterior de vejiga.

## Resultados Objetivo 2

Tabla 34 (O2-9) Resultados Objetivo 2 - Datos de la técnica quirúrgica, 1, 2 y 3

<b>DATOS TÉCNICA QUIRÚRGICA 1</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Año de Cirugía</b>		
2009-11	300	44.9
2012-13	248	37.2
2014	119	17.9
<b>Cirujano</b>		
A	179	27.3
B	197	29.9
C	248	37.9
D	32	4.9
<b>Ayudante</b>		
Adjunto o resid. 5º año	323	49.0
Residente	337	51.0
<b>Tiempo de consola</b>		
≤180	364	55.7
>180	289	44.3
<b>Apertura</b>		
Longitudinal	351	59.0
Transversal	245	41.0
<b>Sangrado</b>		
<100	51	7.8
100-300	359	55.0
>300	243	37.2
<b>Acceso</b>		
Interfascial	570	94.4
Intrafascial	3	0.5
Extrafascial	31	5.1
<b>Uretra</b>		
larga/gruesa	507	86.4
corta/Fina	80	13.6
<b>Cuello conservado</b>		
No	53	8.4
Sí	579	91.6

## Resultados Objetivo 2

DATOS TÉCNICA QUIRÚRGICA 2	Nº	%
<b>Conservación bandeletas</b>		
No	134	20.5
Unilateral	137	21.0
Bilateral	380	58.5
<b>Tipo bandeleta</b>		
Posterior	197	45.4
Posterolateral	237	54.6
<b>Conservación ligamentos puboprostáticos</b>		
No	311	49.1
Sí	322	50.9
<b>Refuerzo posterior</b>		
No	649	99.4
Sí	4	0.6
<b>Suspensión anastomosis pubis</b>		
No	649	99.7
Sí	2	0.3
<b>Suspensión parauretral</b>		
No	408	63.0
Sí	240	37.0
<b>Preservación de fascia</b>		
No	629	97.8
Sí	14	2.2
<b>Sutura barbada</b>		
No	648	99.1
Sí	6	0.9
<b>Lóbulo medio</b>		
No	263	91.0
Sí	26	9.0
<b>Linfadenectomía</b>		
No	631	96
Sí	26	4
<b>Incidencias</b>		
No	631	96.3
Sí	24	3.7

DATOS TÉCNICA QUIRÚRGICA 3	MEDIA	MEDIANA
Tiempo de alta	4.9	4
Tiempo de sonda	10.7	10
Días de drenaje	3.0	3
Tiempo de consola	184.6	180
Ganglios analizados	12.8	25.0

## Resultados Objetivo 2

### 6.3.5.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE TÉCNICA QUIRÚRGICA EN RELACIÓN A DFS Y MFS

#### 6.3.5.2.1 TÉCNICA

La conservación de ligamentos puboprostático ( $p^{\text{adj}}=0.02$ ) y la preservación de la fascia endopélvica ( $p^{\text{adj}}=0.001$ ) son datos de la técnica quirúrgica de mal pronóstico de DFS de manera estadísticamente significativa. La preservación de fascia afecta además significativamente a MFS (Figura O2-11 A y B, C y D). Realizar suspensión parauretral tiene mejor pronóstico que no realizarla para DFS ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ). El acceso al plano posterior de la próstata se puede realizar intrafascial, interfascial o extrafascial que en esta cohorte de pacientes no es significativo para progresión. Ni la conservación de bandeletas ni el tipo de preservación posterolateral o posterior tiene valor significativo en cuanto a relación con DFS ni MFS.

No hay relación entre la conservación de cuello vesical y el riesgo de progresión.

El cirujano es un factor importante en los resultados de DFS con una  $p^{\text{adj}}=0.018$  pero no influye respecto a la aparición de metástasis (MFS) (Figura O2-12 A y B). Respecto al año de realización de la PRR, éste no influye respecto a DFS ni respecto a MFS (Figura O2-13 A y B) de manera global ni en el estudio pareado, entre los diferentes años 2009-2011, 2012-2013 y 2014 (Figura O2-13 C y D, E y F).

# Resultados Objetivo 2

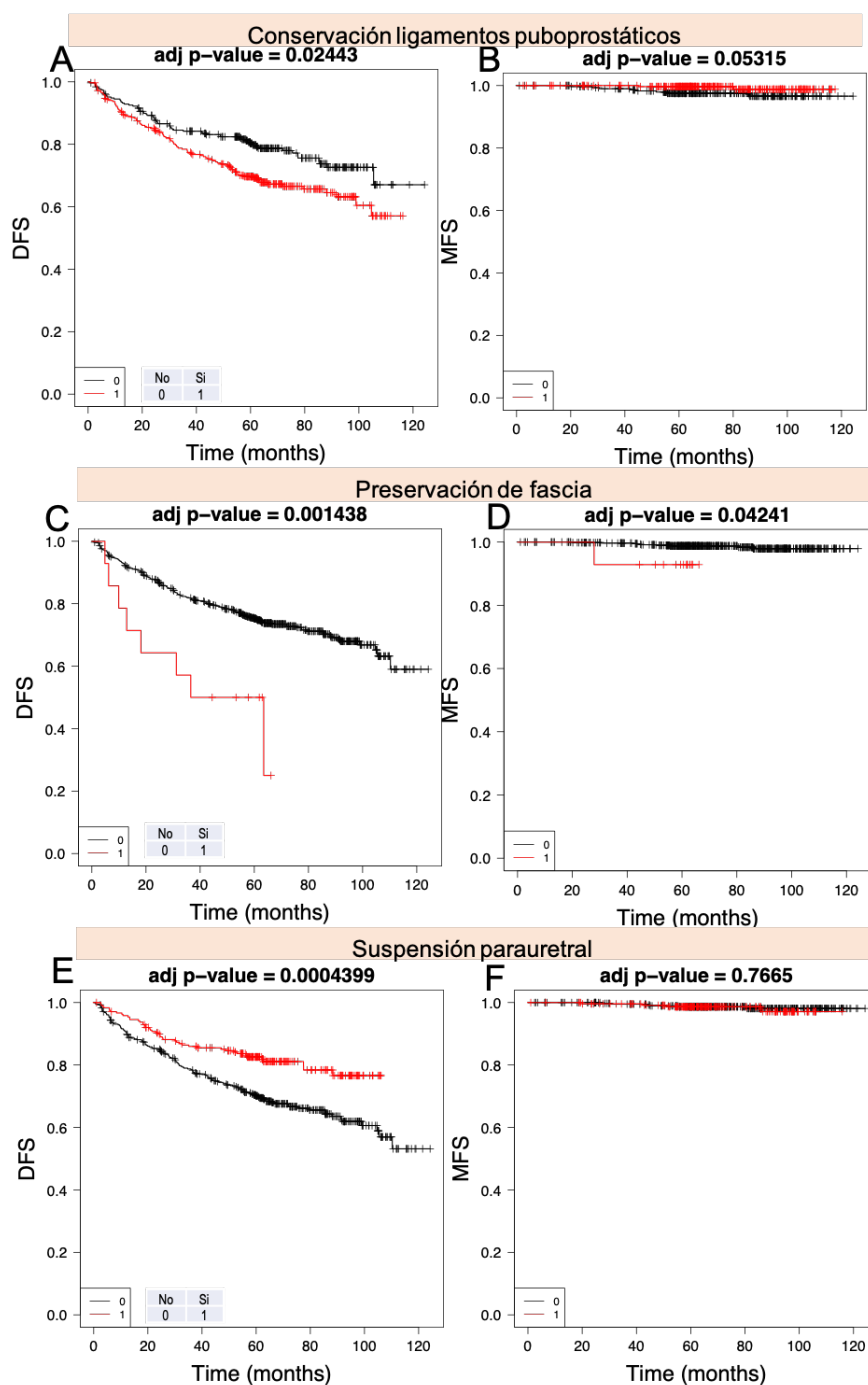


Figura 37 (O2-11) Resultados Objetivo 2 - Técnica quirúrgica 1: Análisis univariante de factores pronósticos a progresión DFS y MFS: A y B conservación ligamentos; C y D preservación de fascia; E y F suspensión parauretral.

# Resultados Objetivo 2

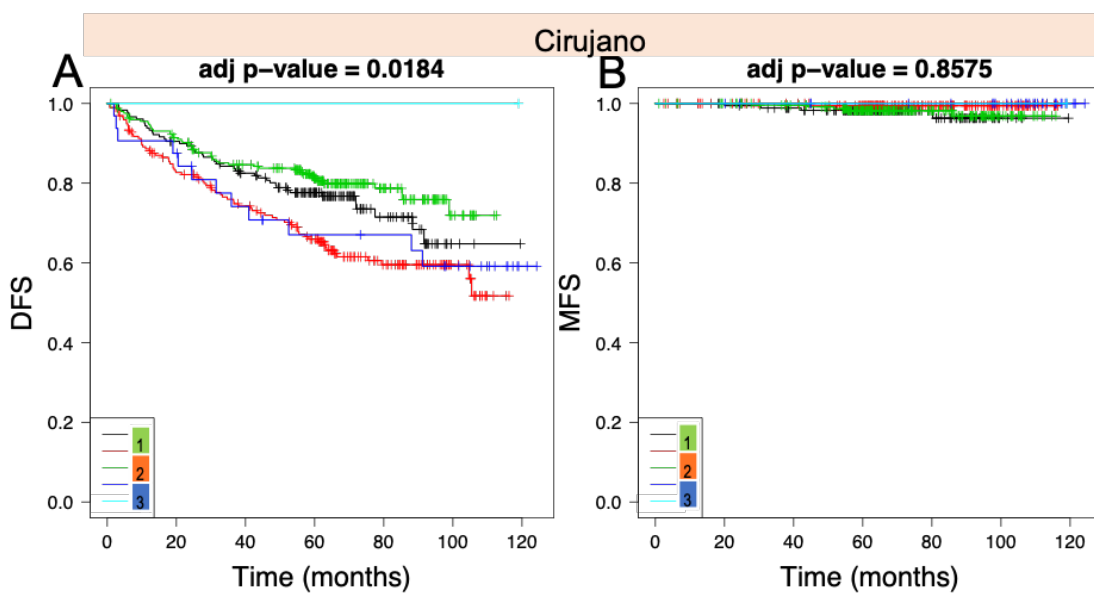


Figura 38 (O2-12) Resultados Objetivo 2 - Técnica quirúrgica 2: Análisis univariante de factores pronósticos a progresión DFS y MFS: A y B cirujano.

# Resultados Objetivo 2

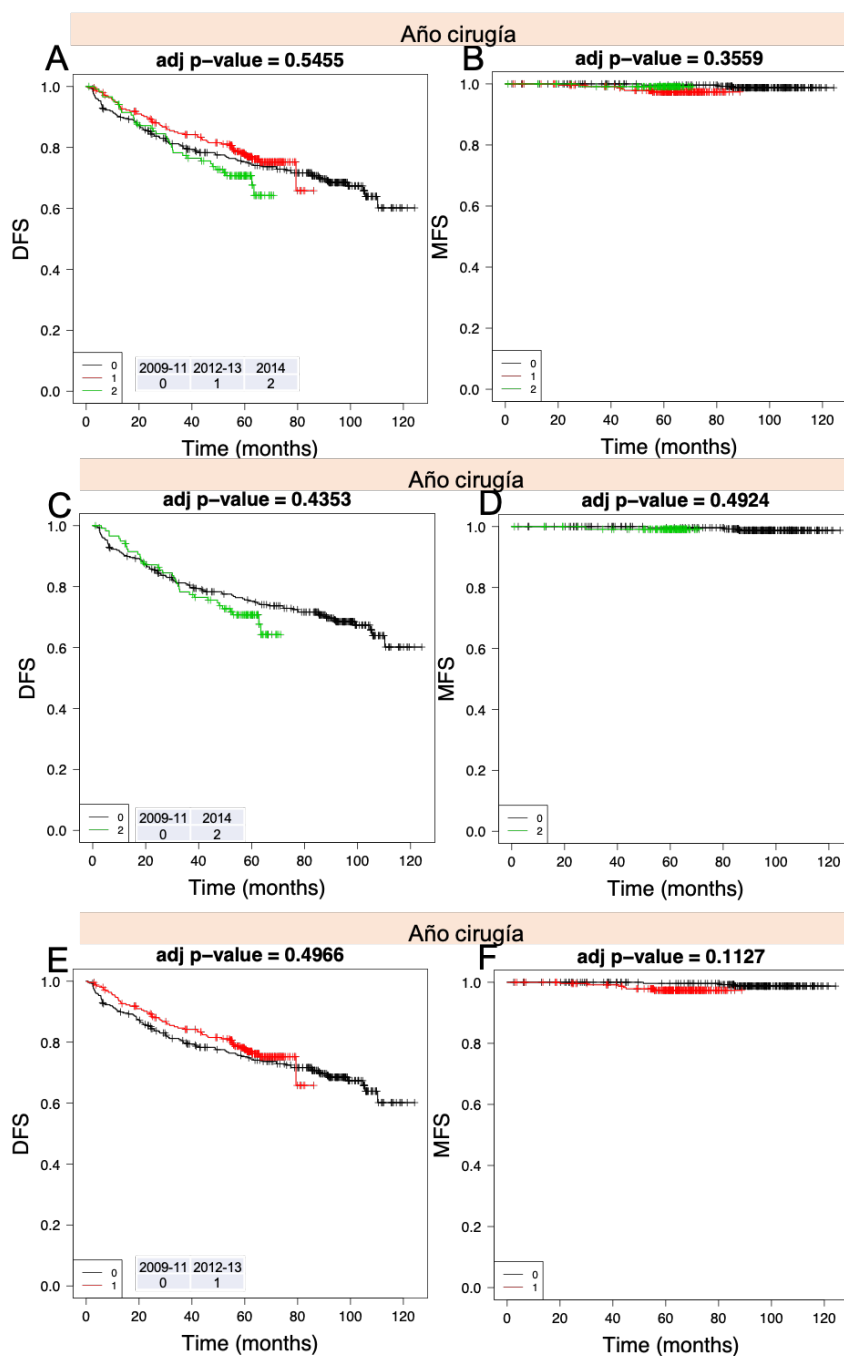


Figura 39 (O2-13) Resultados Objetivo 2 - Técnica quirúrgica 3: Análisis univariante de factores pronósticos a progresión DFS y MFS: técnica quirúrgica 3: A y B Año de cirugía; C y D análisis pareado 2009-2011 con 2014; E y F 2009-2011 con 2012-2013

# Resultados Objetivo 2

## 6.3.6 DATOS CLÍNICOS POSTCIRUGÍA

### 6.3.6.1 DATOS CLÍNICOS POSTCIRUGÍA ANÁLISIS DESCRIPTIVO

El total de los resultados de esta sección está resumido en la Tabla O2-10.

Tabla 35 (O2-10) Resultados Objetivo 2 - Datos clínicos postcirugía

DATOS CLINICOS POST CIRUGÍA	Nº	%
<b>Drenaje (días)</b>		
<2	49	8.6
de 2 a 5	489	85.5
>5	34	5.9
<b>Ingreso (días)</b>		
<4	133	20.4
de 4 a 10	493	75.5
>10	27	4.1
<b>Sonda (días)</b>		
<=8	33	5.7
de 9 a 11	436	74.9
>12	113	19.4
<b>Complicaciones tempranas (&lt;3 meses)</b>		
No	542	85.7
Sí	98	15.3
<b>Reingreso</b>		
No	591	95.6
Sí	27	4.4
<b>Reintervención</b>		
No	603	99.0
Sí	6	1.0
<b>Complicaciones tardías (3 - 24 meses)</b>		
No	445	69.6
Sí	194	30.4

Al 85.5% de los pacientes se les deja el drenaje de 2 a 5 días, con media y mediana de 3. El tiempo medio de alta es 4.9 días y mediana de 4. El 75% de las sondas se retiran entre el 9ª y el 11ª día con una media de 10.7 y mediana de 10 (Figura O2-9. 3).



## Resultados Objetivo 2

Hay 27 pacientes (4.4%) con re-ingresos, precisando re-intervenciones 6 pacientes de la serie (1%) uno por fístula urinaria persistente, otro por sangrado de puerto de entrada quirúrgico (puerto del 5mm), y los 4 casos restantes se debieron a patología intestinal: un caso por adherencias intestinales, una por hernia umbilical, una por hernia inguinal encarcerada y una perforación de sigma.

Complicaciones precoces (período menor de 3 meses) se han dado en 98 pacientes (15.3%) (Figura O2-14). Algunos de ellos presentan más de una complicación. La complicación más frecuente, la hematuria, se da en 35 pacientes asociado o no a retención aguda de orina (13 pacientes) y la infección urinaria en 28. Fístula urinaria se presenta en 4 casos (sonda por encima del mes o drenaje urinario abundante). Siete pacientes presentaron distensión abdominal por diversas causas: 1 por adherencias intestinales, 1 por perforación de sigma, 1 por herniación por incisión umbilical, 1 por hernia inguinal y por íleo paralítico 3. Siguen en frecuencia la orqui-epididimitis (5), colección pre-vesical (3), trombosis venosa profunda en EEII (3) absceso abdominal (2), estenosis cervico-uretral (1), hematoma de pared (2), transfusión (1). Un accidente cerebrovascular se presentó a los 45 días de la intervención.

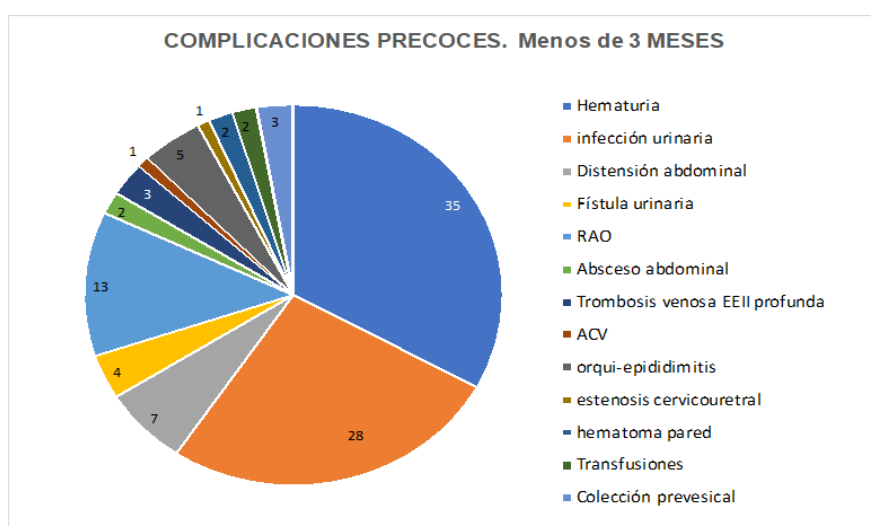


Figura 40 (O2-14) Complicaciones precoces en menos de 3 meses posteriores a la cirugía

## Resultados Objetivo 2

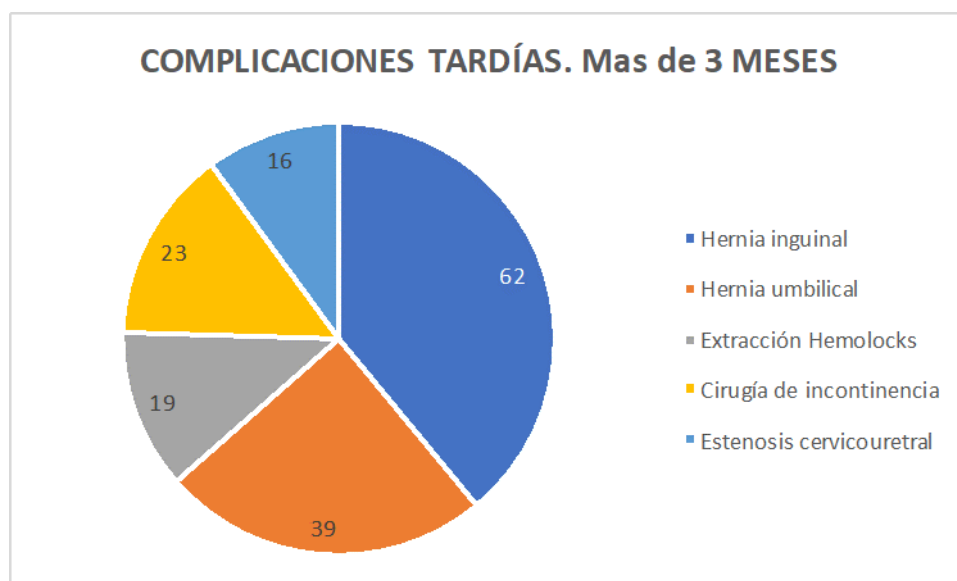


Figura 41 (O2-15) Resultados Objetivo 2 - Complicaciones tardías, superior a 3meses.

Las complicaciones tardías en las que pudiera estar implicada la cirugía realizada a partir del tercer mes hasta los 24 meses se dieron en un 30.4% de los pacientes. Se describen las más frecuentes (Figura O2-15). Las principales a considerar son las hernias inguinales en un 39% de ellas (62 pacientes) y la hernia umbilical en herida de extracción de pieza 24.5% (39 pacientes). Otras complicaciones son, la extracción de *hemolocks* 12% (19 pacientes), la cirugía de la incontinencia 14.5% (23 pacientes) y la estenosis cervicouretral en el 10% (16 pacientes).

### 6.3.6.2 DATOS CLÍNICOS POSTCIRUGÍA ANÁLISIS UNIVARIANTE

Ninguno de los datos clínicos postcirugía descritos tienen valor pronóstico.

# Resultados Objetivo 2

## 6.3.7 DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

### 6.3.7.1 DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS DE PIEZA QUIRÚRGICA ANÁLISIS DESCRIPTIVO

El total de los resultados de esta sección está resumido en la Tabla O2-11.

Tabla 36 (O2-11) Resultados Objetivo 2 - Datos anatomía patológica de pieza quirúrgica

PIEZA QUIRÚRGICA	Nº	%
<b>Estadio Tumor</b>		
T2*	524	79.4
T3a	98	14.9
T3b	31	4.7
T4	7	1.0
<b>Gleason pieza ISUP</b>		
<=3+3 - ISUP1	102	15.4
3+4 - ISUP2	387	58.4
4+3 - ISUP3	101	15.2
4+4 5+3 3+5 - ISUP4	47	7.1
4+5 5+4 5+5 - ISUP5	26	3.9
<b>Invasión</b>		
No	171	24.8
Perineural	485	73.0
Vascular	1	0.1
Ambas	7	1.1
<b>Lado próstata afectado</b>		
izdo / dcho	57	8.6
Bilateral	605	91.4
<b>Infiltración Extracapsular</b>		
No	548	83.3
Sí	110	16.7
<b>Apex invadido</b>		
No	454	68.3
Sí	211	31.7
<b>Cuello invadido</b>		
No	629	94.7
Sí	35	5.3
<b>Márgenes</b>		
No	414	62.5
Sí	249	37.6
<b>Tipo de márgenes</b>		
<3/unifocal/focal	211	84.7
>3 multifocal	38	15.3
<b>PIN</b>		
No	62	9.4
Sí	596	90.6
<b>Estadio N</b>		
pNx	633	96.0
pN0	23	3.5
pN1	3	0.5
<b>Ganglios +</b>		
≤3	3	100.0
>3	0	0.0
<b>Ganglios analizados</b>		
≤10	11	42.3
>10	15	57.7
<b>Tipo de cáncer</b>		
Acinar	653	99.2
Ductal	2	0.3
Epidermoide	0	0.0
Endocrino	0	0.0
Mucinoso	3	0.5

## Resultados Objetivo 2

La anatomía patológica es adenocarcinoma de tipo acinar excepto en 2 casos ductal y variante mucinosa en 3 casos.

El estadio postquirúrgico predominante es el T2 (79.4%), el resto de estadios se distribuyen en T3a 14.9%, T3b 4.7% y T4 1%.

Según la clasificación anatomopatológica de ISUP 2014, se identifica al grupo más frecuente como el ISUP2 que incluye el grado de Gleason 3+4 (58.4%). Únicamente un 15.4% presentaban ISUP1, un 15.2% un ISUP3, un 7.1% ISUP4 y 3.9% ISUP 5.

La invasión perineural aparece en un 73% y la linfovascular o vascular en solo un paciente (0.1%). La asociación de ambas en un 1.1%.

En el 91,4% la afectación de la próstata es bilateral. Aparece infiltración extraprostática en un 16.7 %. Prácticamente un 32% del ápex se ve afectado, sin embargo, el cuello vesical un 5.3%.

Márgenes positivos se describen en un 37.6% y de ellos el 84.7% son unifocales y/o menores de 3mm y el 15.3% multifocal o de 3mm (38 pacientes). Si subdividimos los márgenes en función del estadio T, el estadio pT2 presenta márgenes en un 32% y el pT3 en un 58%. Y si los subdividimos en función del riesgo el mayor porcentaje se presenta en los pacientes de riesgo intermedio en un 46% vs 27 y 42% en los de riesgo bajo y alto respectivamente. Se estudian los márgenes según el número de casos, dándose del caso 1 al 50 un 36% de márgenes positivos; del 51-100 un 30%; manteniéndose estable el número de márgenes hasta el rango de 601 a 650 al menos.

Las piezas presentan PIN asociado en el 90.6% de ellas.

Cuando se realiza linfadenectomía por criterios de riesgo de afectación, solo 3 de las 26 realizadas fueron positivas. En todos los casos el número de ganglios afectados eran positivos en una cifra menor o igual a 3. La media de ganglios

## Resultados Objetivo 2

analizados por linfadenectomías es de 12.8 y mediana de 25 (Tabla O2-9 2 y 3). El 57.7% de pacientes tienen más de 10 ganglios analizados.

### 6.3.7.2 PIEZA QUIRÚRGICA ANÁLISIS UNIVARIANTE EN RELACIÓN A DFS Y MFS.

#### 6.3.7.2.1 EL ESTADO ANATOMO-PATOLÓGICO ESTADIO T Y ESTADIO N.

Es un indicativo claro de progresión tanto de metástasis como de recidiva bioquímica. A más estadio mayor riesgo tanto el estadio T como el N (Figura O2-16 A y B, C y D).

Hay una clara relación significativa con DFS y MFS de la realización o no de linfadenectomía (pNx pN0) y la presencia de ganglios positivos (pN1) (Figura O2-15 C y D). Sin embargo, no se hallan diferencias significativas para DFS y MFS entre el número de ganglios extraídos (menores o iguales o mayores de 10) ni entre el número de ganglios positivos (menos o igual a 3 o mas de 3).

En nuestra serie los estadios T3a y T3b presentan una diferencia significativa respecto a DFS y no respecto a MFS (Figura O2-17 A y B) sin embargo, ninguno de los dos estadios tiene diferencias significativas pronósticas con respecto al T4 ni para recidiva bioquímica ni para metástasis (Figura O2-17 C, D, E y F).

# Resultados Objetivo 2

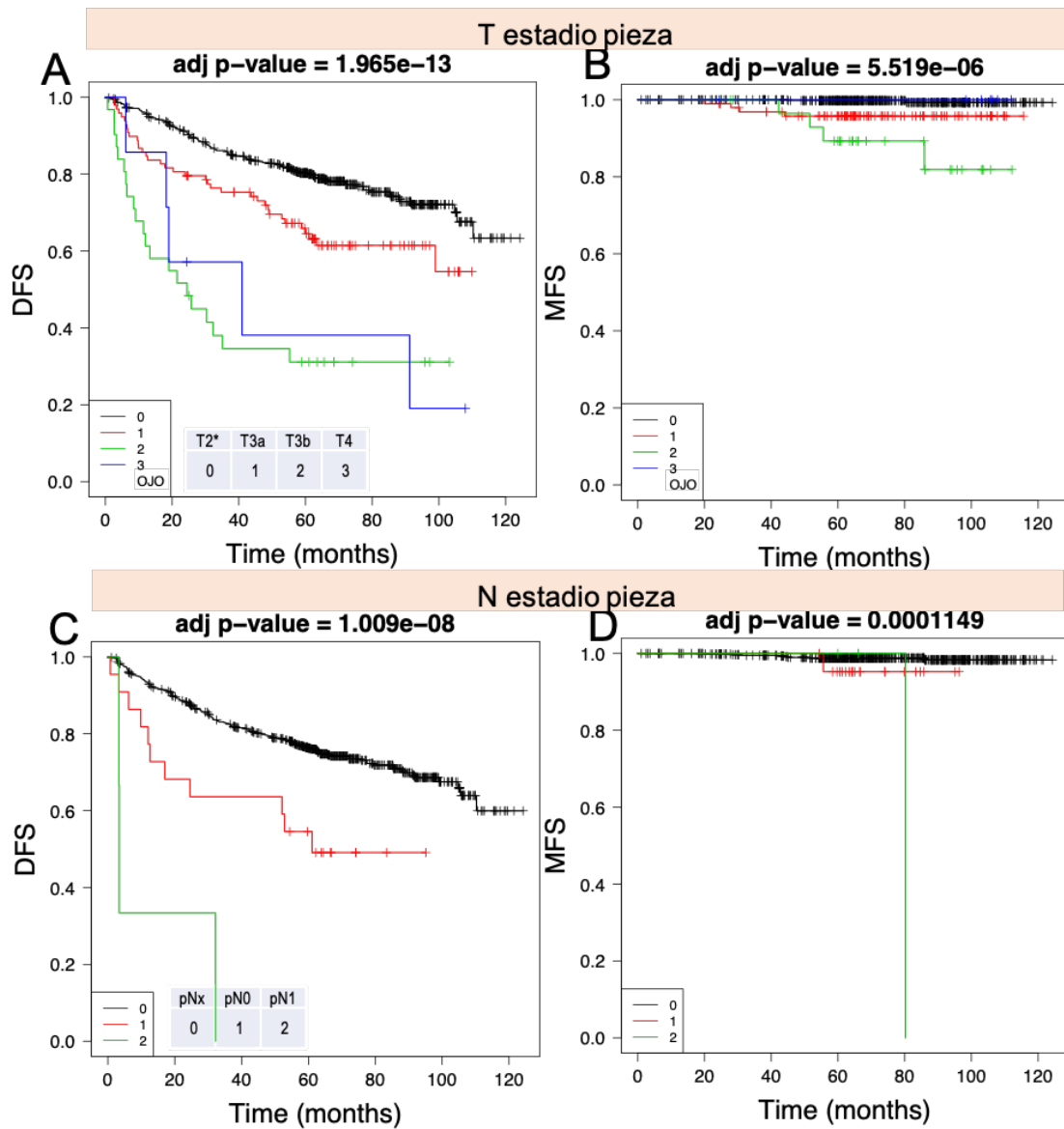


Figura 42 (O2-16) Resultados Objetivo 2 - : Análisis univariante de factores pronósticos a progresión: A y B: Estadio T para DFS y MFS; C y D estadio N para DFS y MFS

# Resultados Objetivo 2

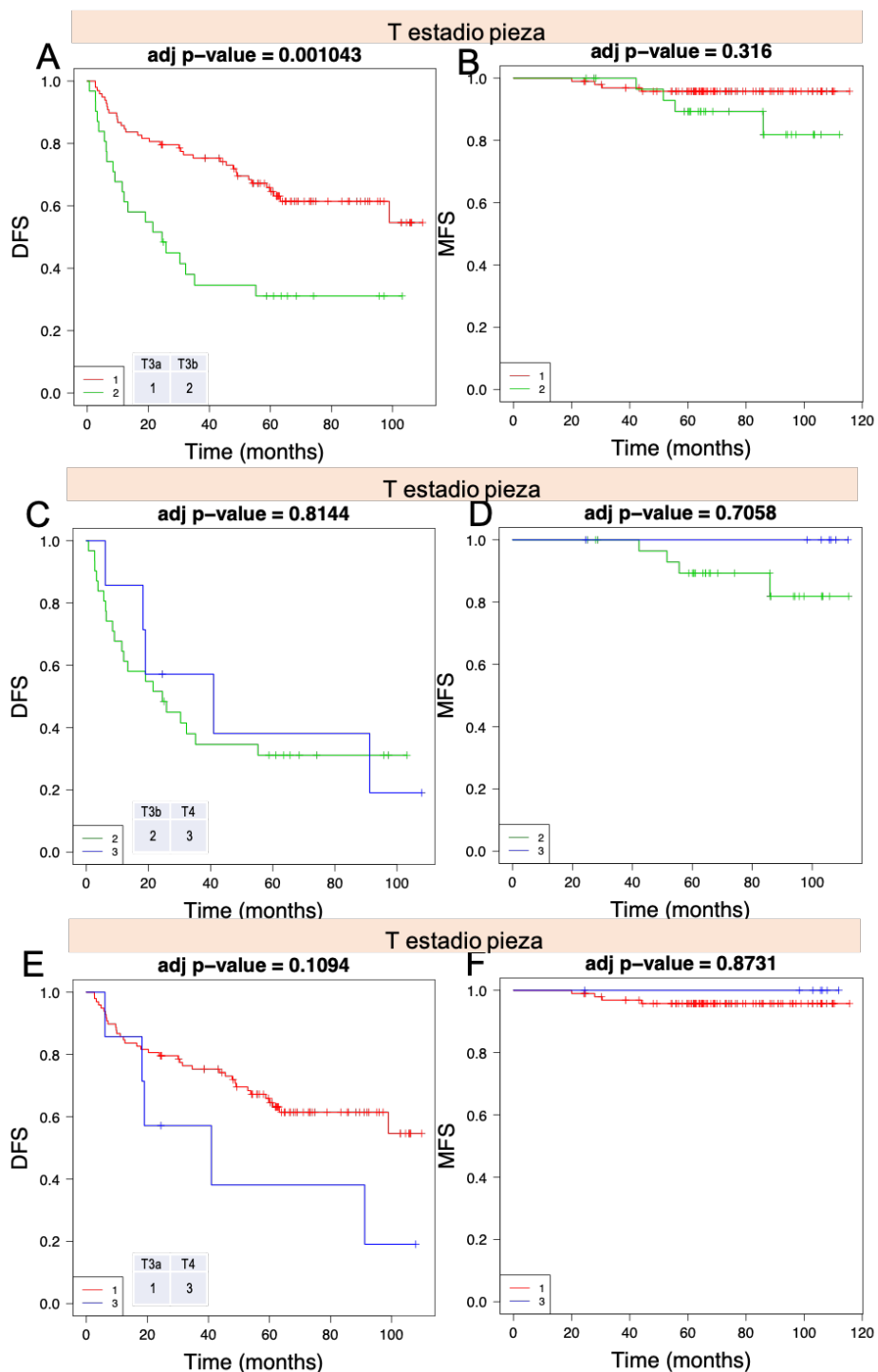


Figura 43 (O2-17) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a progresión DFS y MFS: A y B: estadio T3b y T4; E y F estadio T3a y T4.

## Resultados Objetivo 2

### 6.3.7.2.2 LATERALIDAD DE AFECTACION EN LA PIEZA

Encontramos que no resulta significativo el que la próstata este afectada bilateralmente o no, ni para DFS ni para MFS.

### 6.3.7.2.3 EL GRADO DE GLEASON

Aumenta el riesgo tanto de recidiva bioquímica como de metástasis de manera progresiva según aumenta el grado y tanto en el Gleason de la biopsia como de la pieza. Agrupando los grados de Gleason según los grupos ISUP 2014 de la pieza quirúrgica se diferencian de manera significativa entre ellos con el grado más alto en cuanto a relación a progresión (Figura O2-18. 1 A y B). Las diferencias en cambio, no son significativos entre el ISUP 1 y 2 en cuanto a DFS ni MFS (Figura O2-18. 1 C y D). El grupo ISUP 2 y 3 se diferencian de manera significativa para DFS, aunque no para MFS (Figura O2-18. 1 E y F).

El ISUP 3, aunque presenta mejor pronóstico que el ISUP 4, no lo hace de manera significativa para DFS ( $p^{\text{adj}} = 0.435$ ) ni para metástasis ( $p^{\text{adj}} = 0.228$ ) (Figura O2-18. 2 A y B). Sin embargo, el ISUP 2 tiene claramente mejor pronóstico que el ISUP 4 para DFS ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ) y para MFS ( $p^{\text{adj}} = 0.004$ ) (Figura O2-18. 2 C y D). Se define así el peor pronóstico del ISUP 3 respecto al ISUP 2 donde el 3 se aproxima más al pronóstico del ISUP 4. Los grupos 4 y 5 se diferencian claramente para DFS y para MFS (Figura O2-18. 2 E y F). Estas diferencias no se veían en la biopsia.

Comparando grupos ISUP de biopsia y pieza, la primera no presenta diferencias significativas en los grupos ISUP excepto cuando se comparan los grupos con el ISUP 1 sin embargo, en la pieza las diferencias son claramente significativas entre todos los grupos excepto cuando comparamos el ISUP 3 y 4. (Tabla O2-12).



# Resultados Objetivo 2

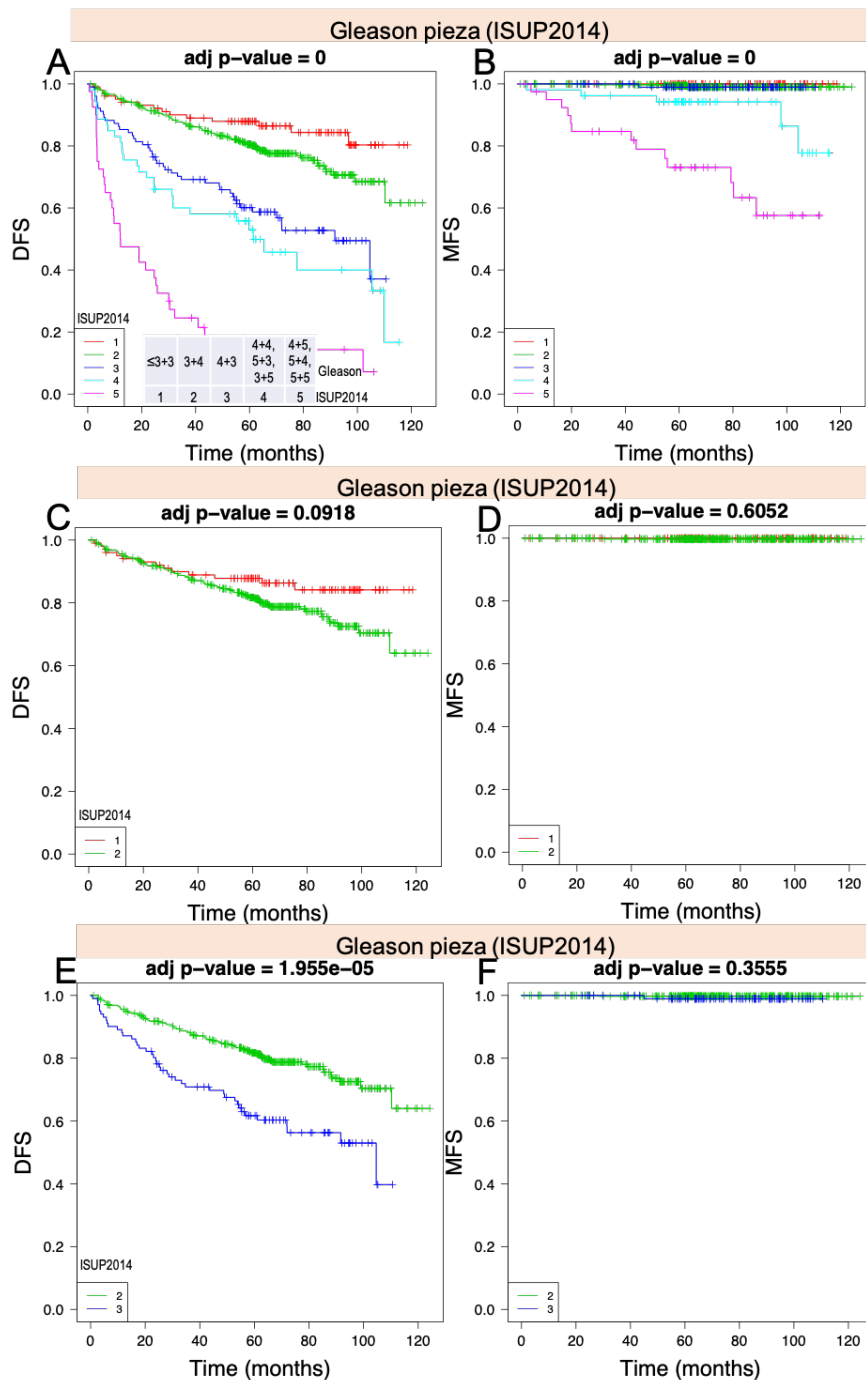


Figura 44 (O2-18.1) Resultados Objetivo 2 - 1: Anatomía patológica de pieza, Gleason e ISUP2014: Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B ISUP2014 - Gleason pieza; C y D: análisis pareado ISUP 1 y 2; E y F: ISUP 2 y 3.

# Resultados Objetivo 2

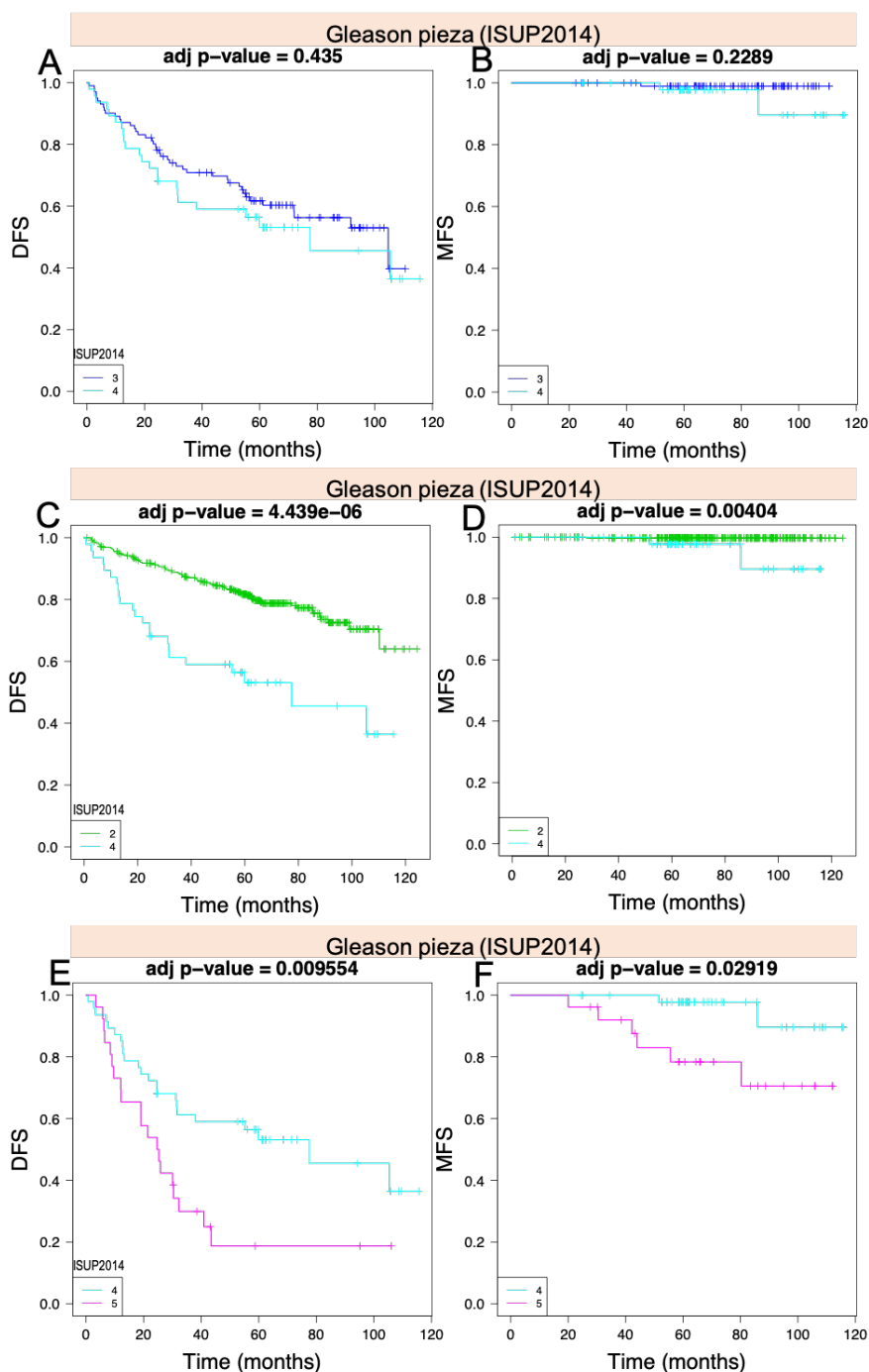


Figura 45 (O2-18.2) Resultados Objetivos 2 - 1: Anatomía patológica de pieza, Gleason e ISUP2014: Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B ISUP2014 - Gleason pieza; C y D: análisis pareado ISUP 1 y 2; E y F: ISUP 2 y 3.

## Resultados Objetivo 2

Tabla 37 (O2-12) Resultados Objetivo 2 - Anatomía patológica pieza Análisis univariante de factores pronósticos a progresión: ISUP comparativo biopsia-pieza quirúrgica

ISUP2014 / DFS / MFS BIOPSIA					ISUP2014 / DFS / MFS PIEZA Quirúrgica				
ISUP	# DFS eventos	DFS p <sup>adj</sup>	# MFS eventos	MFS p <sup>adj</sup>	ISUP	# DFS eventos	DFS p <sup>adj</sup>	# MFS eventos	MFS p <sup>adj</sup>
1-2	140	<0.001	5	0.105	1-2	96	0.091	1	0.605
1-3	90	<0.001	4	<0.001	1-3	56	<0.001	1	0,400
1-4	82	0.047	3	<0.001	1-4	37	<0.001	2	0,005
1-5	77	0	1	0.945	1-5	34	0	6	<0.001
2-3	86	0.081	7	0.136	2-3	124	<0.001	2	0.355
2-4	78	0.787	6	0.199	2-4	105	<0.001	3	0.004
2-5	73	0.069	4	0.875	2-5	102	0	7	0
3-4	28	0.393	5	0.945	3-4	65	0.435	3	0.228
3-5	23	0.523	3	0.657	3-5	62	<0.001	7	<0.001
4-5	15	0,224	2	0.657	4-5	43	<0.009	8	0.029

### 6.3.7.2.4 DATOS DE INFILTRACIÓN

La invasión perineural, linfovascular y linfovascular asociada a perineural (Figura O2-19 A y B) afectan de manera significativa al riesgo de progresión bioquímica ( $p^{\text{adj}} = 0.006$ ) y se aproximan a la significación para el riesgo de MFS ( $p^{\text{adj}} = 0.07$ ). Encontramos mayor riesgo aún de progresión en DFS y MFS, en los casos en los que presentan asociado a la invasión perineural, la invasión linfovascular en la pieza (Figura O2-19 C y D) pero sin significación estadística. La infiltración extra-prostática (Figura O2-19 E y F) implican un riesgo significativamente mayor tanto para recidiva bioquímica como para metástasis ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ). El ápex afectado en nuestra serie resulta ser un factor que se asocia significativamente a una menor recidiva bioquímica con  $p^{\text{adj}} = 0.013$ , no estando su afectación relacionada con la aparición de metástasis (Figura O2-20 A y B). La Invasión de cuello no implica en la cohorte a estudio, riesgo de progresión significativa (Figura O2-20 C y D).

# Resultados Objetivo 2

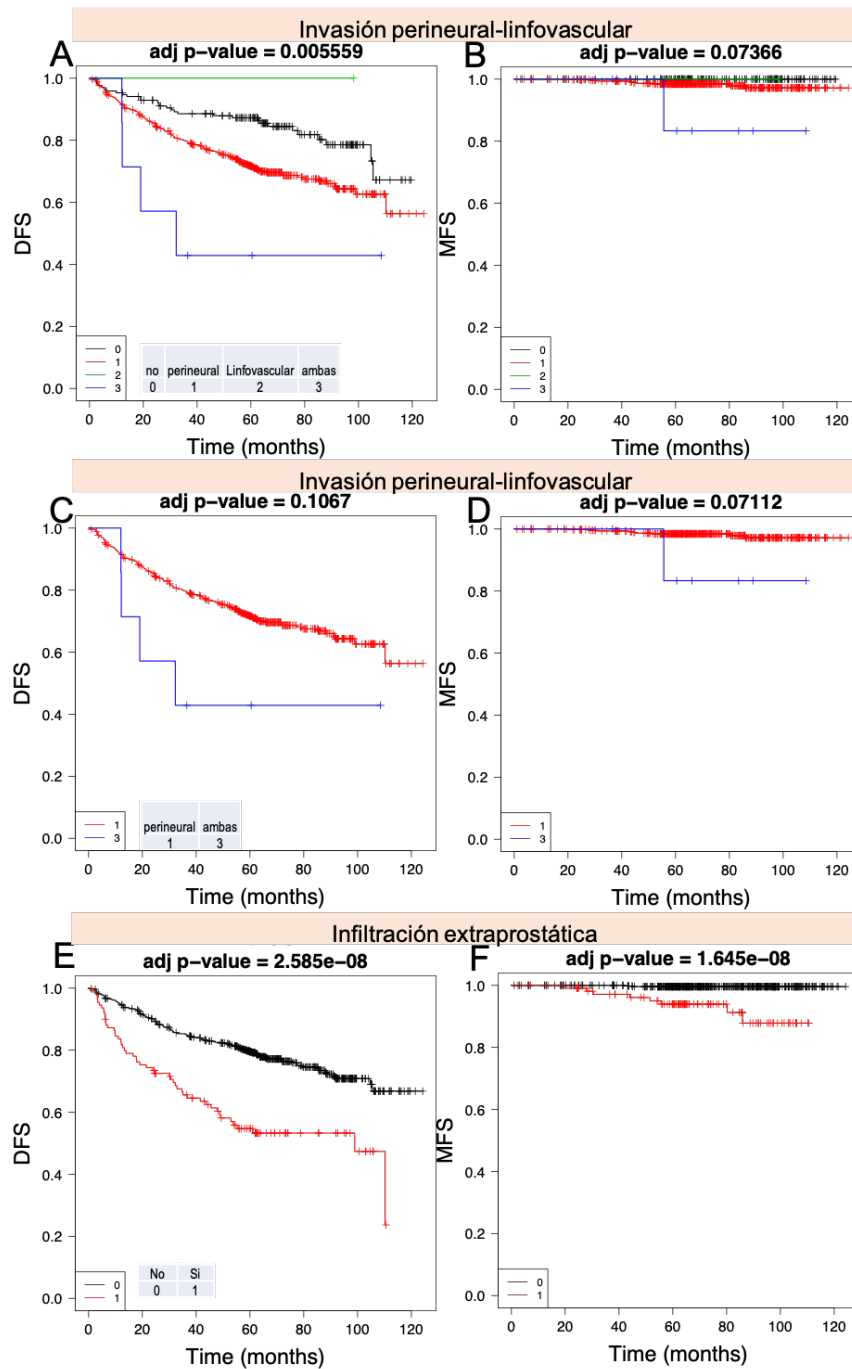


Figura 46 (O2-19) Resultados Objetivo 2 - Anatomía patológica pieza. Análisis univariante a progresión DFS y MFS: A y B invasión perineural y linfovascular; C y D perineural y linfovascular; E y F infiltración extraprostática

# Resultados Objetivo 2

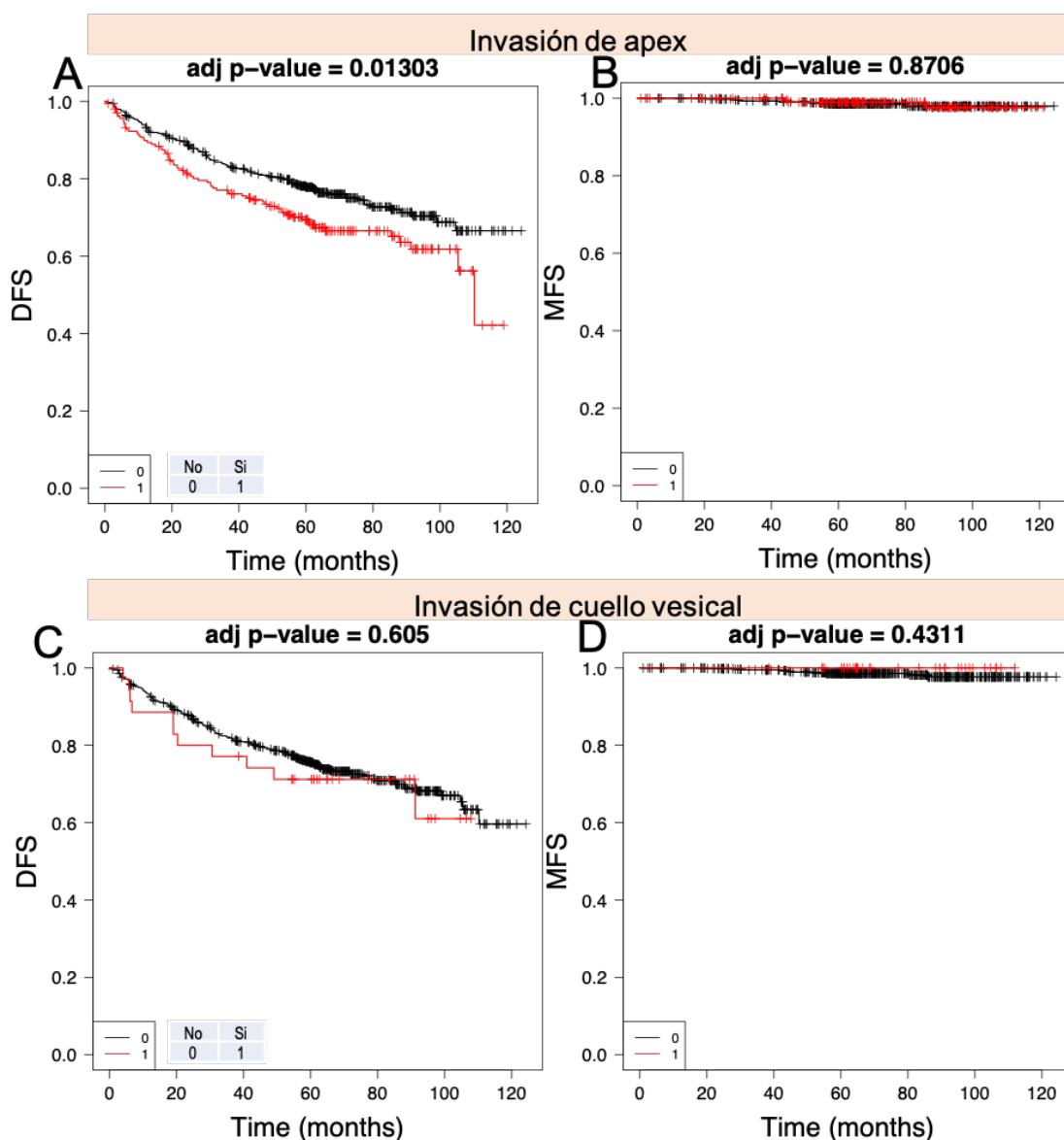


Figura 47 (O2-20) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B Invasión de apex; C y D: Invasión de cuello vesical.

## 6.3.7.2.5 LOS MÁRGENES DE LA PIEZA

Los márgenes positivos tienen una relación significativa con progresión bioquímica y con metástasis. Analizando los tipos de márgenes los dividimos en 3 grupos: no márgenes, márgenes focales o menos de 3mm y márgenes multifocales o más de 3mm. Se encuentran diferencias significativas entre presencia o no de margen ( $p^{\text{adj}} < 0.001$ ). En cuanto al tamaño del margen no se

# Resultados Objetivo 2

relaciona significativamente con progresión bioquímica pero sí lo hace respecto a metástasis ( $p^{\text{adj}}=0.01$ ).

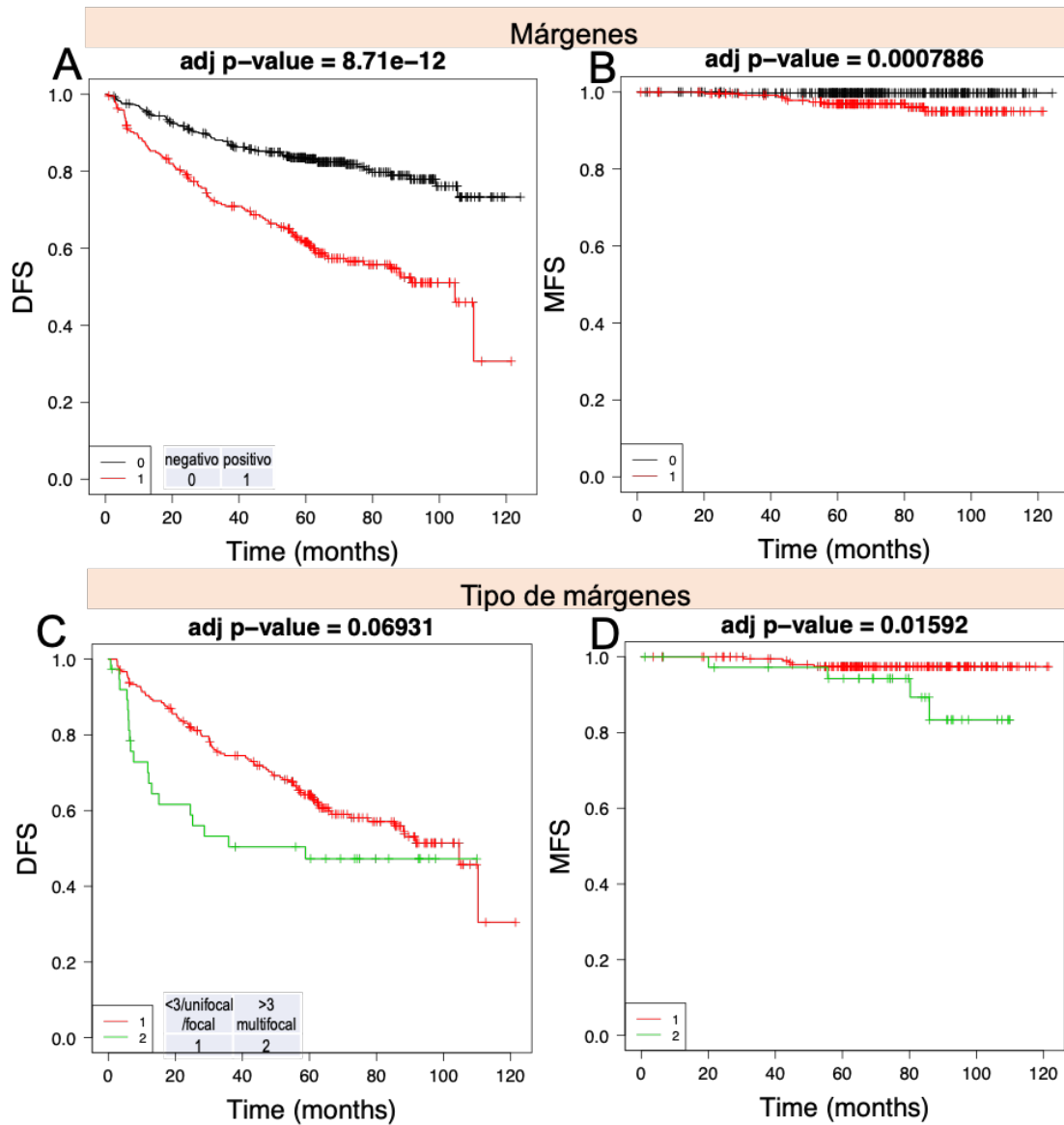


Figura 48 (O2-21) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B Presencia de márgenes; C y D Tipo de márgenes  $\leq 3$  mm o unifocal o focal vs  $>3$ mm o multifocal.

# Resultados Objetivo 2

## 6.3.8 SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO Y FUNCIONAL

### 6.3.8.1 ANÁLISIS DESDRIPTIVO DEL SEGUIMIENTO

#### 6.3.8.1.1 PSA

Se han dividido los valores del PSA en el seguimiento de los primeros 24 meses entre menor de 0.01; entre 0.01 y 0.2; entre 0.2 y 0.4; mayor de 0.4. A todos los pacientes se les realizaba el primer PSA al tercer mes, excepto aquellos pacientes en los que se sospecha estadio localmente avanzado a los cuales se les realiza el primer PSA, al mes de la cirugía. Por este motivo el porcentaje de  $PSA \leq 0.01$  es del 67.2% en el 3º mes vs 53.9% en el primer mes (Tabla O2-13).

Tabla 38 (O2-13) Resultado Objetivo 2 - Resultados de PSA nadir tras prostatectomía radical robótica

	1 MES (%)	3 MESES (%)
PSA $\leq 0.01$	53.9	67.2
PSA 0.01-0.2	34.6	28.1
PSA 0.2-0.4	7.7	1.7
PSA $>0.4$	3.8	3.0

#### 6.3.8.1.2 CONTINENCIA

##### 6.3.8.1.2.1 Cuantificación por número de compresas

Respecto a continencia hemos considerado el “no uso de absorbentes” como la “no incontinencia” y esto es, la suma de los pacientes descritos como no incontinencia en ningún momento, junto con los pacientes que presentan escapes ocasionales a los esfuerzos, pero no usan compresas. Se produce una mejoría progresiva de la continencia a lo largo de los meses (49.9%, 74%; 83.3%,

## Resultados Objetivo 2

85.5%; a 87%, los 1, 3, 6, 12 y 18 meses respectivamente). No debemos olvidar a la hora de explicar nuestros resultados a los pacientes, que algo más de un 1% de pacientes a los 18 meses presenta incontinencia severa (Figura O2-22).

Aunque los estudios publicados reflejan que la continencia no mejora a partir de los 12 meses, en nuestra cohorte se ha continuado el estudio hasta los 18 meses. Se comprueba que la continencia mejora más allá de los 12 meses (85.5% de continencia) hasta al menos los 18 meses en que se alcanza un 87% de continencia.

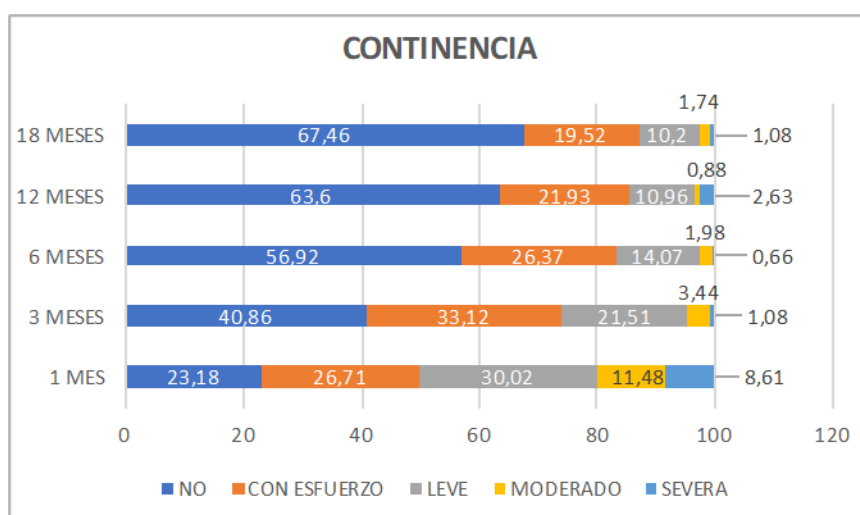


Figura 49 (O2-22) Resultados Objetivo 2 - Grado de continencia según nº de compresas

### 6.3.8.1.2.2 Cuantificación mediante el test de ICIQ SF de continencias

Este test (Anexo3) cuantifica no sólo la continencia sino el grado de repercusión en la calidad de vida del paciente desde 0 (nada) hasta 22 (máxima pérdida y molestia). La mayoría de los pacientes cuantifican sus quejas respecto a las pérdidas urinarias entre 0-2 en todas las visitas. Destaca otro grupo de pacientes con puntuación entre 5-7, con una clara mejoría a medida que pasa el tiempo en todos los casos. En la visita del mes 1 y la visita del mes 18, la realización de este test está fuera de protocolo y se recogen por ello en menor número de pacientes (Figura O2-23).



## Resultados Objetivo 2

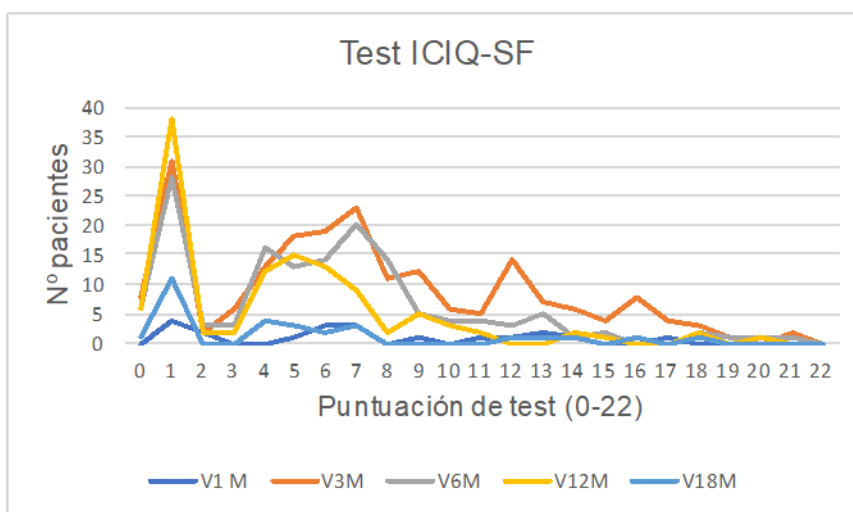


Figura 50 (O2-23) Resultados Objetivo 2 - Puntuación del ICIQ-SF en las visitas de seguimiento

### 6.3.8.1.3 FUNCIONE ERECTIL

#### 6.3.8.1.3.1 Cuantificación con test IIEF

Los pacientes realizan cuestionario de función eréctil (IIEF 6) (Anexo2) previo a la intervención y después de ella a los 3, 6, 12 y 24 meses. Para evaluar la función eréctil postoperatoria seleccionamos únicamente a los pacientes con cuestionario IIEF realizado previamente a la PRR (522 pacientes) para conocer el estado basal. Se excluyen los pacientes con disfunción eréctil a partir de disfunción leve-moderada previamente a la cirugía (puntuación menor de 17). Se incluyen para el estudio a los pacientes con puntuación mayor de 17, es decir, incluimos a la suma tanto de los que presentaban disfunción leve según el test (IIEF mayor de 17) como los que tienen función eréctil normal (IIEF mayor de 26). Esta suma supone (IIEF superior a 17) un 19% más un 39.2% (IIEF mayor de 26) (Tabla O2-14). Seleccionamos la suma de estos pacientes “normales” para nuestro estudio (313) a los que se les realiza preservación de bandeletas neurovasculares uni o bilateral durante la cirugía para preservar la función eréctil y se valora, según el mismo test, los resultados posteriormente a la cirugía al mes 3, 6, 12 y 24 (Figura O2-24 A).

## Resultados Objetivo 2

Tabla 39 (O2-14) Resultados Objetivo 2 - Cuestionario IIEF6 preoperatorio.

IIEF 6		Preoperatorio	
		N	%
Valor cuestionario	<5	99	19.0
	6-10	44	8.4
	11-16	69	13.2
	17-25	105	20.2
	>26	205	39,2

De estos 313 pacientes seleccionados encontramos a los 24 meses después de la intervención pacientes sin disfunción eréctil (IIEF superior a 26) en un 22.5% de los casos y una disfunción eréctil leve (IIEF entre 17 y 25) en un 40%. Esto supone que la recuperación de la función eréctil, cuantificado mediante IIEF, se da en el 62.5% de los pacientes con función eréctil previa normal o disfunción leve y que además se les haya realizado preservación de bandeletas neurovasculares. Se aprecia mejoría progresiva con el tiempo 3, 6 y 12 e incluso 24 meses para la disfunción leve y la no disfunción eréctil. (Figura O2-24 A).

## Resultados Objetivo 2

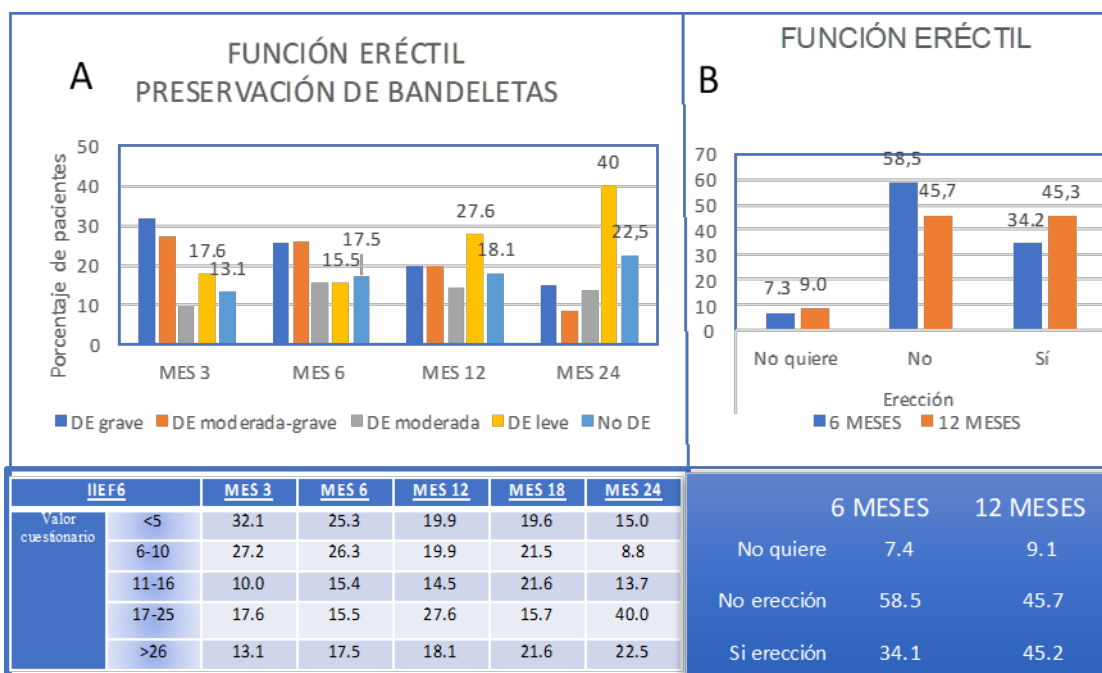


Figura 51 (O2-24) Resultados Objetivo 2 - Seguimiento de la función eréctil tras la cirugía en 313 pacientes con cuestionario IIEF6 precirugía mayor de 17 y conservación de bandeletas neurovasculares. A: Cuantificación mediante IIEF6 al mes 3, 6, 12 y 24 meses y B mediante entrevista clínica a los 6 y 12 meses

Con la entrevista clínica a la pregunta de: ¿tiene usted erecciones suficientes para la penetración?, los resultados de función eréctil son mantenidos a los 6 y 12 meses en un 45% de los pacientes, aunque es difícil de cuantificar (Figura O2-24 B).

A los 6 meses están en tratamiento por disfunción eréctil un 7.8% de los pacientes, a los 12 meses un 24.52% y a los 24 meses un 34.8%. De ellos la mayoría en tratamiento con IPDE5 en un 6.9, 12.7 y 21.21% a los 6, 12 y 24 meses (Figura O2-25).

# Resultados Objetivo 2

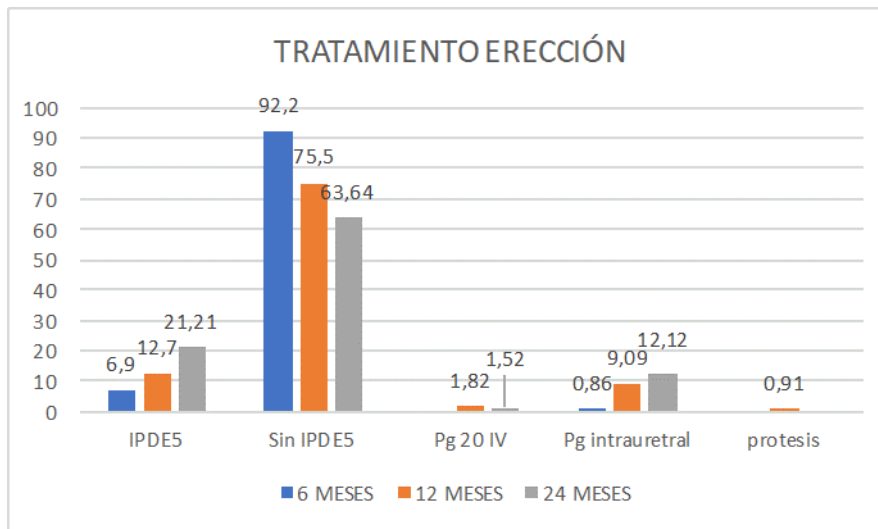


Figura 52 (O2-25) Resultados Objetivo 2 – Tratamientos de disfunción eréctil

Lo que denota siempre un retraso en el tratamiento por parte de estos pacientes. La respuesta parcial a los tratamientos con IPDE5 no cambia de los 6 a los 12 meses y la respuesta total es discretamente mejor a los 12 meses, 22.7% vs 17.4% a los 6 meses (Figura O2-26).

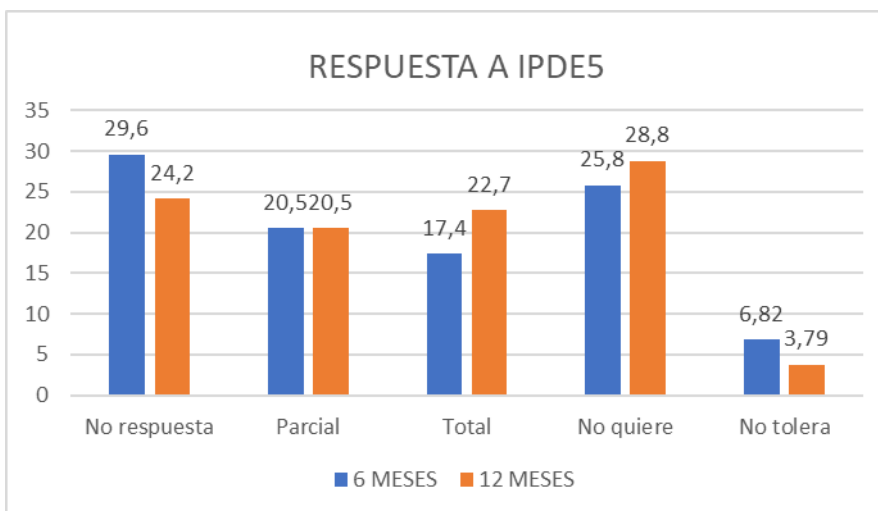
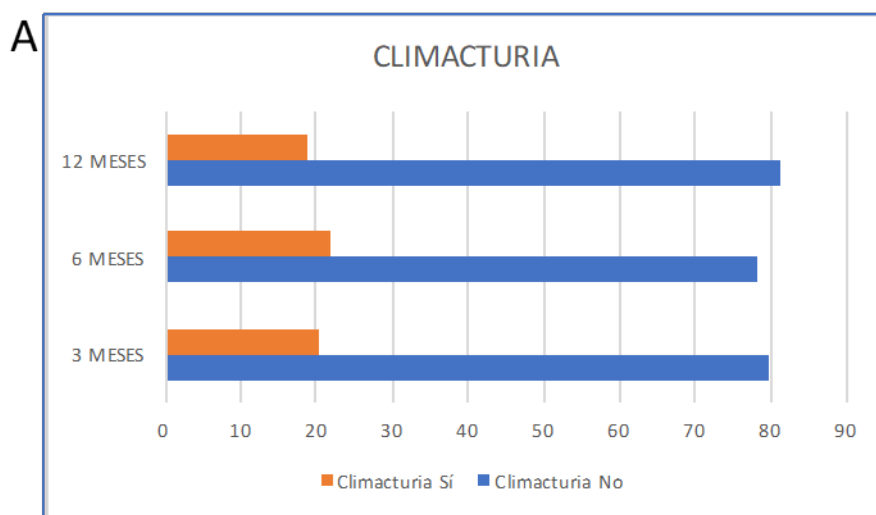


Figura 53 (O2-26) Resultados Objetivo 2 - Respuesta a IPDE5 a los 6 y 12 meses posteriores a la PRR.

## Resultados Objetivo 2

### 6.3.8.1.4 ALTERACIONES MORFOMÉTRICAS DEL PENE Y CLIMACTURIA

El total de resultados de esta sección se muestra en la Tabla O2-15. La climacturia se ha estudiado a los 3, 6 y 12 meses y representa un 20.5, 21.4 y 18.5% respectivamente en nuestra cohorte de pacientes (Figura O2-27 A). Se describen el acortamiento y la curvatura del pene que se han estudiado a los 6 meses, 12 y 24 meses presentando cifras de acortamiento de 37%, 41.3%, 38.9% respectivamente y de curvatura de 8.8%, 10.4% y 13.6% (Figura O2-27 B y C).



## Resultados Objetivo 2

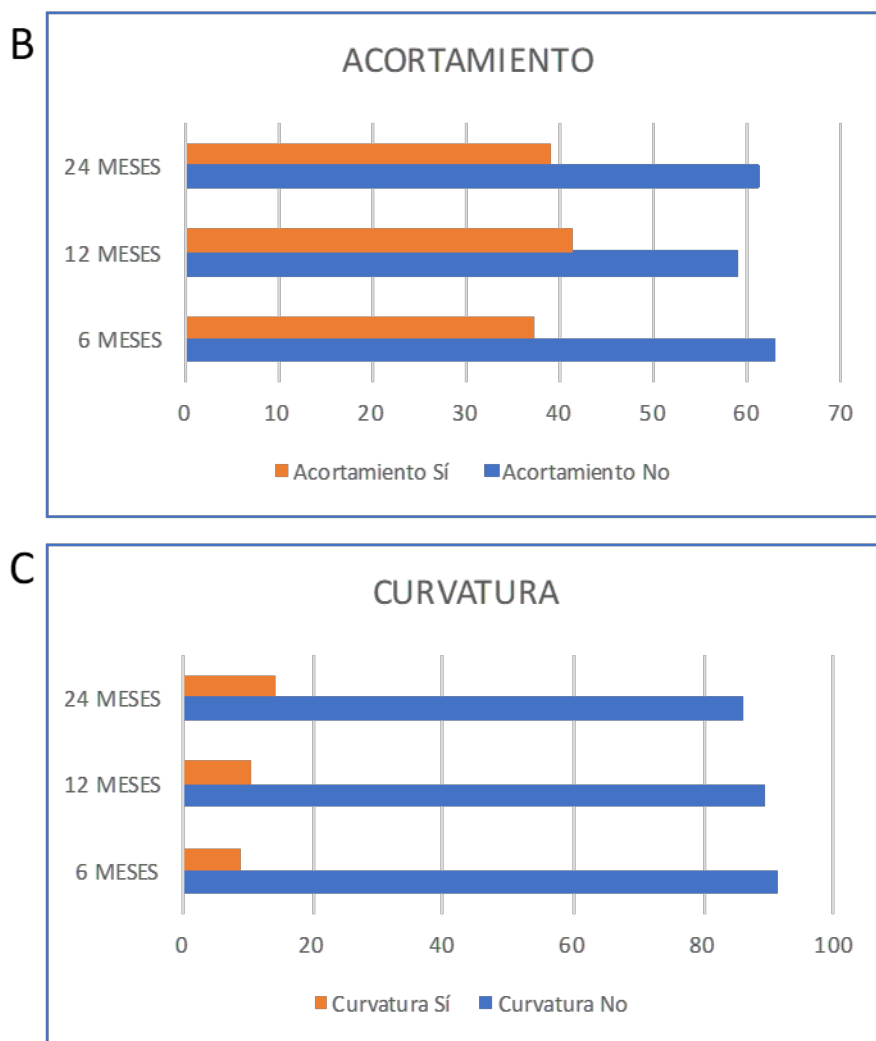


Figura 54 (O2-27) Resultados Objetivo 2 - Evolución en 24 meses de A, climacturia; B, acortamiento; C, Curvatura.

El acortamiento es la variable morfométrica más frecuente y estable durante el seguimiento, alcanzando cifras cercanas al 39% a los 24 meses. De igual manera los pacientes que presentan climacturia al inicio mantendrán el síntoma durante el seguimiento (18-20%). La curvatura, en cambio, progresa durante la evolución (8.8-13.6%) (Figura O2-14).

## Resultados Objetivo 2

Tabla 40 (O2-15) Resultados Objetivo 2 - Datos de climacturia y alteraciones morfométricas

<b>ORGASMO – ALTERACIONES MORFOMÉTRICAS</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>Sí</b>	<b>%</b>
<b>Climacturia</b>	No		Sí	
<b>3 MESES</b>	205	79.5	53	20.5
<b>6 MESES</b>	217	78.6	59	21.4
<b>12 MESES</b>	216	81.5	49	18.5
<b>Curvatura</b>	No		Sí	
<b>6 MESES</b>	258	91.2	25	8.8
<b>12 MESES</b>	249	89.6	29	10.4
<b>24 MESES</b>	241	86.4	38	13.6
<b>Acortamiento</b>	No		Sí	
<b>6 MESES</b>	189	63.0	111	37.0
<b>12 MESES</b>	172	58.7	121	41.3
<b>24 MESES</b>	173	61.1	110	38.9

### 6.3.8.1.5 CALIDAD DE VIDA

El cuestionario SF-12 de calidad de vida se entrega en el momento de hacer el diagnóstico y hasta el mes 12 durante el seguimiento. No se ha cuantificado globalmente, pero sí analizamos ítem por ítem y su relación con DFS y MFS. Seleccionamos para el conteo porcentual de respuestas aquellas preguntas que resultan significativas para el pronóstico de DFS y MFS (Tabla O2-16).

Es de destacar que de 555 pacientes de la cohorte a estudio en los que se recoge este test el día del diagnóstico, en la pregunta 5: ¿tuvo que dejar de hacer actividades cotidianas durante las últimas 4 semanas? hasta un 11% contesta que “sí”, esto es, antes de la intervención. Al mes de la intervención, en la pregunta 1, identifican que su estado de salud es malo, regular, bueno, muy bueno y excelente en un 0.9%; 16.1%; 59.5%; 20.1%, 3.4%, respectivamente. Destacamos también la pregunta referidas al dolor, pregunta 8: durante las últimas 4 semanas ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual?, contestan mucho, bastante, regular, un poco, nada, un 1.6, 10.5, 19.7, 30.2 y 38 % respectivamente al mes de la intervención y a los tres meses, un 0.7%; 5.1%; 11.5%, 21% y 61.7%, respectivamente. Hay dos preguntas que dan respuesta al estado emocional, la pregunta 6 y la pregunta de 11. Esta última, durante las últimas 4 semanas ¿se sintió desanimado o triste?, la respuesta de

## Resultados Objetivo 2

nunca, solo algunas veces, algunas veces, muchas veces, casi siempre, siempre, las proporciones son, 5.8%; 0%; 4.6%; 14.9%; 29.9%; 44.8%, respectivamente. La pregunta 6: durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional? un 10.5% sí lo referían. Comprobamos que el estado de salud al inicio de su proceso, el dolor y el estado emocional están afectados porcentualmente de una manera importante en nuestra cohorte de pacientes.



## Resultados Objetivo 2

Tabla 41 (O2-16) Resultados Objetivo 2 – Cuestionario de calidad de vida SF-12. Preguntas con valor pronóstico significativo.

Cuestionario de calidad de vida SF-12			
Visita	Pregunta n°	Respuesta	%
<b>Preoperatorio</b>	5: Últ. 4 semanas ¿tuvo que dejar de hacer tareas en trabajo/actividades cotidianas?	Sí	11.0
		No	89.0
<b>Mes 1</b>	1: En general, usted diría que su salud es:	mala	0.9
		regular	16.1
		buena	59.5
		Muy Buena	20.1
		excelente	3.4
		8: Durante las 4 últimas semanas ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual?	
		Mucho	1.6
		bastante	10.5
		regular	19.7
		un poco	30.2
		nada	38.0
		8: Durante las 4 últimas semanas ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual?	
<b>Mes 3</b>	8: Durante las 4 últimas semanas ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual?	Mucho	0.7
		bastante	5.1
		regular	11.5
		un poco	21.0
		nada	61.7
<b>Mes 6</b>	6: Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional?	Sí	10.5
		No	89.5
	11: Durante las 4 últimas semanas, ¿se sintió desanimado y triste?	nunca	5.8
		sólo alguna vez	0.0
		algunas veces	4.6
		muchas veces	14.9
		casi siempre	29.9
		siempre	44.8

## Resultados Objetivo 2

### 6.3.8.2 SEGUIMIENTO ANÁLISIS UNIVARIANTE

#### 6.3.8.2.1 DATOS DEL PSA

El nivel de PSA a los 3 meses los subdividimos entre  $\leq 0.1$ ; 0.1-0.2; 0.2-0.4 y mayor de 0.4. Estos niveles son factores pronósticos MFS como cabría esperar pero sin embargo, no encontramos diferencias significativas en el análisis pareado entre los niveles 0.2-0.4 y mayores de 0.4 para MFS ( $p^{\text{adj}}=0.32$ ).

#### 6.3.8.2.2 DATOS FUNCIONALES, CLIMACTURIA

No hallamos relación entre el grado de continencia, el grado de función eréctil ni las alteraciones morfométricas con la evolución del cáncer. Sin embargo, la climacturia mantenida en el mes 3 y 6 resulta ser un dato de mal pronóstico para DFS ( $p^{\text{adj}}=0.01$  y 0.02 respectivamente) aunque no influye para la aparición de metástasis (Figura O2-28).

# Resultados Objetivo 2

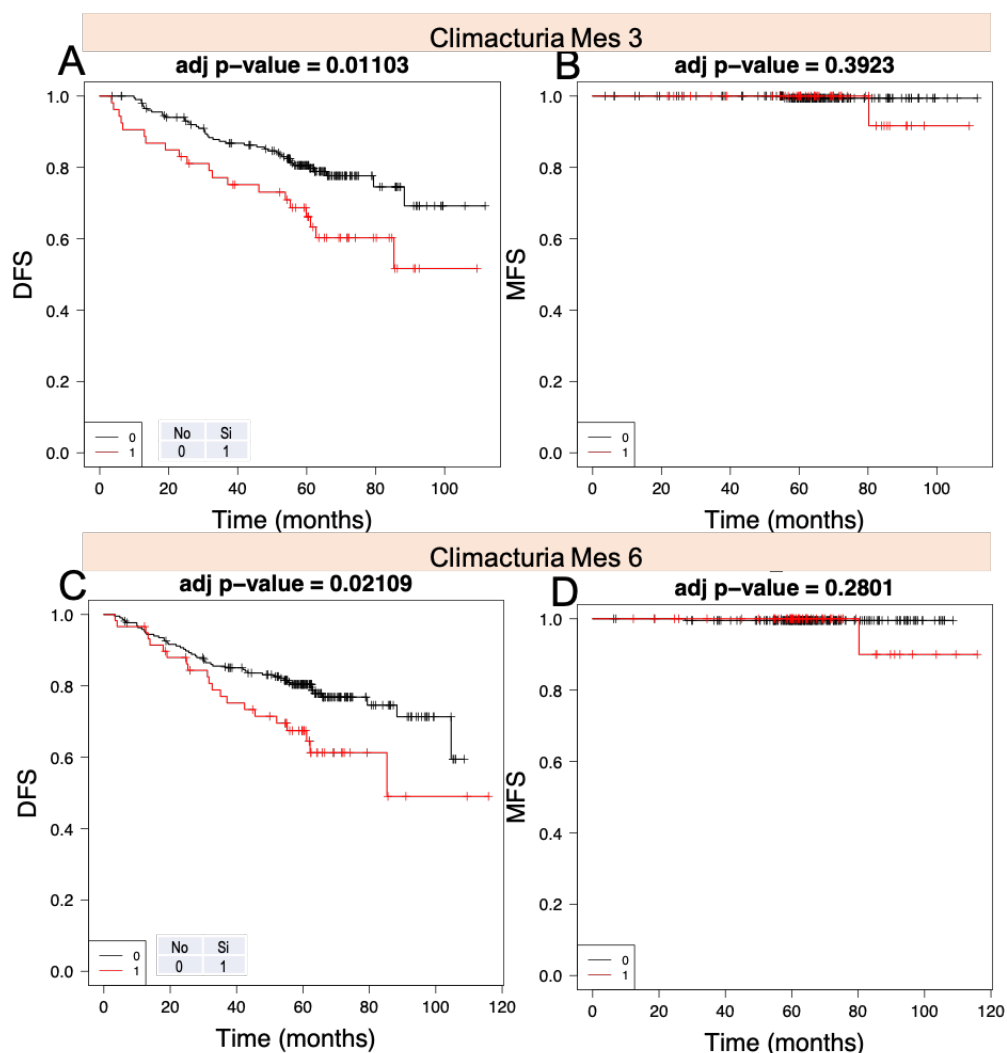


Figura 55 (O2-28) Resultados Objetivo 2 – Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS: A y B climacteria en 3er mes; C y D climacteria en el 6º mes tras PRR.

## 6.3.8.2.3 CALIDAD DE VIDA

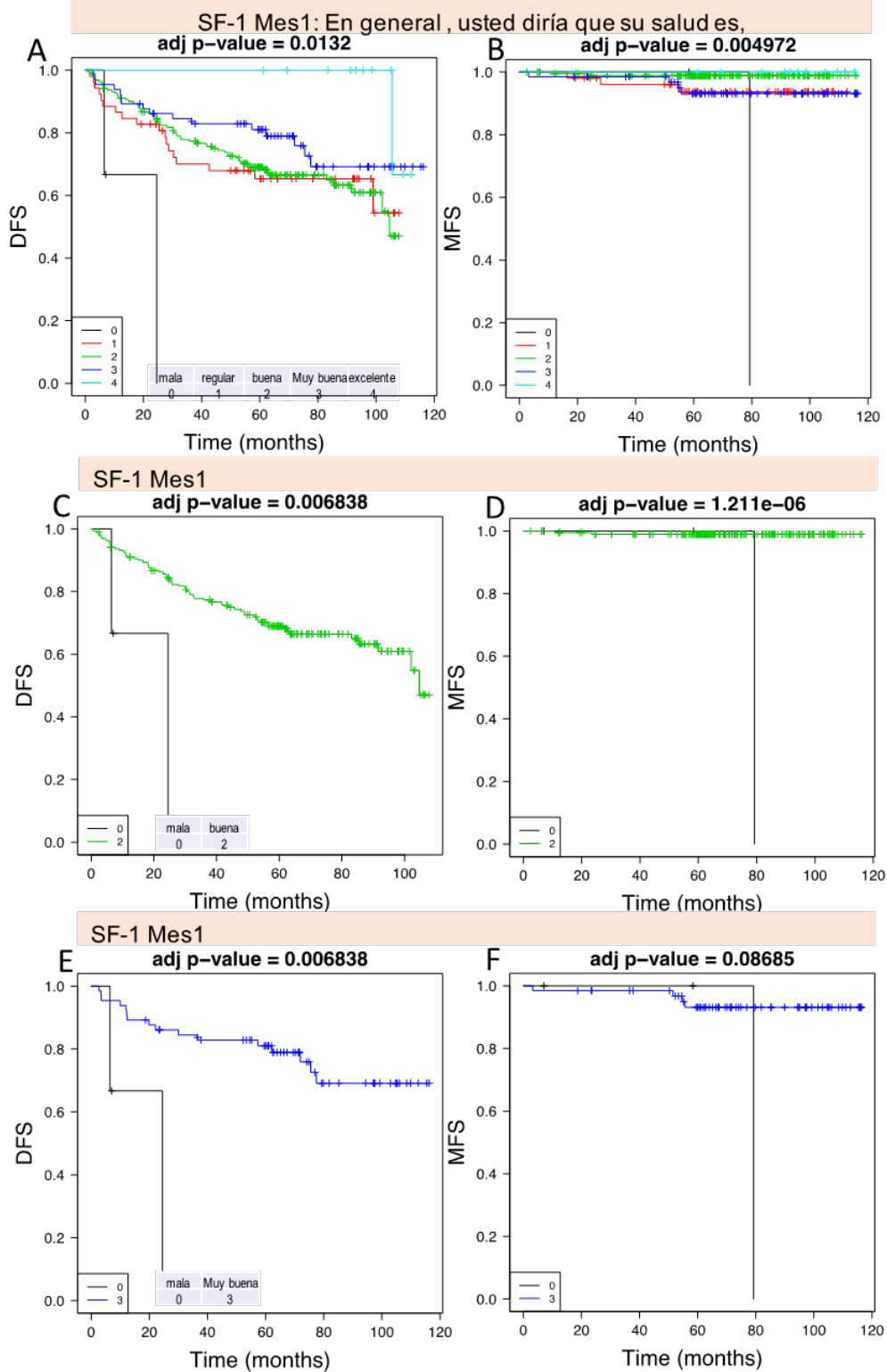
Analizando el cuestionario SF-12 de calidad de vida (Figura O2-29 y O2-30), la pregunta SF nº1 en el mes 1 que se refiere a: en general usted diría que su calidad de vida es y cuyas respuestas van de mala a excelente, es la única pregunta que se relaciona tanto con la recidiva bioquímica como con las metástasis en los valores extremos de manera significativa, de buena, muy buena y excelente frente a mala (DFS:  $p^{\text{adj}}=0.013$ , MFS:  $p^{\text{adj}}=0.005$ ) (Figura O2-29 A y B). Se presenta el análisis pareado de cada respuesta con la respuesta mala (Figura O2-29 C a H). En la pregunta SF nº 5 del preoperatorio: durante las

## Resultados Objetivo 2

últimas 4 semanas tuvo que dejar de hacer tareas en trabajo/ actividades cotidianas?, la respuesta si, frente a no, está significativamente relacionada con la progresión bioquímica ( $p^{\text{adj}}=0.013$ ) (Figura O2-30 A y B). La pregunta del test nº 8 de calidad de vida: ¿hasta qué punto su dolor le ha dificultado su trabajo? resulta significativa en el mes 1 tras la intervención con una  $p^{\text{adj}}=0.002$  y en el mes 3 con una  $p^{\text{adj}}=0.029$  respecto a recurrencia bioquímica (Figura O2-31 A y Figura O2-32 A). La respuesta “mucho” dolor con respecto a todas las demás respuestas es significativa a progresión bioquímica tanto al mes como al tercer mes (Figura O2-31 C-J y Figura O2-32 C-J). La pregunta SF 2 del mes 12 “tuvo dificultad para realizar esfuerzos moderados” tiene valor significativo pronóstico para MFS ( $p^{\text{adj}}=0.01$ ).

Hay dos preguntas relacionadas con el estado de ánimo: SF6: durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional? y SF11: durante las últimas 4 semanas, ¿se sintió desanimado y triste?, que realizadas en el mes 6, se relacionan con metástasis de manera significativa ( $p^{\text{adj}}=0.017$  y  $0.002$ , respectivamente) (Figura O2-33 A y B, Figura O2-33 C y D).

# Resultados Objetivo 2



# Resultados Objetivo 2

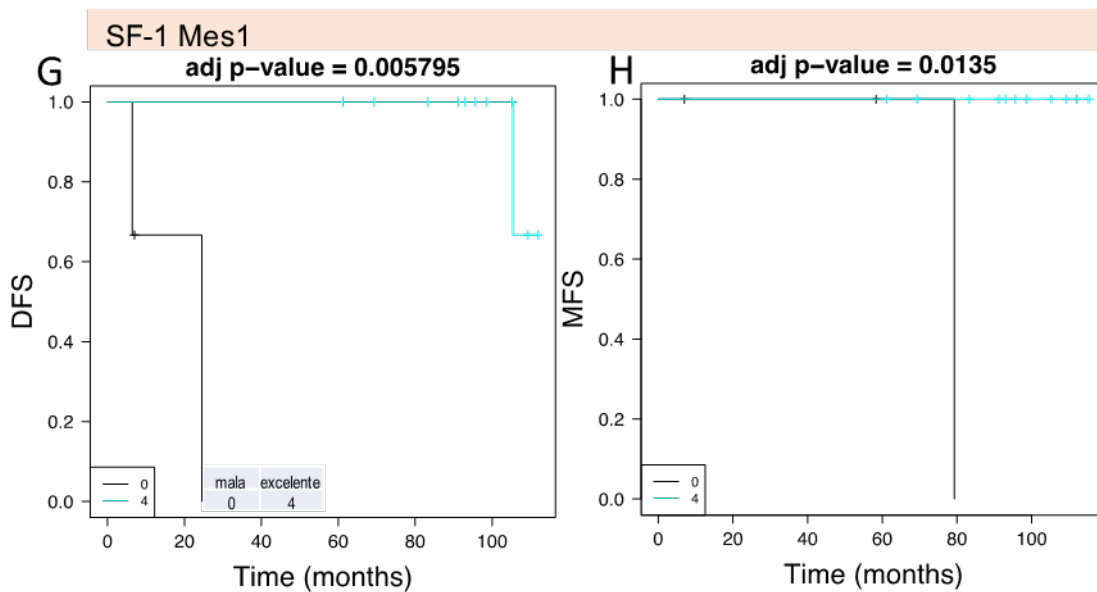


Figura 56 (O2-29) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta n°1 A y B; C y D análisis pareado, mala-buena; E y F, pareado mala-muy buena y H, pareado mala-excelente.

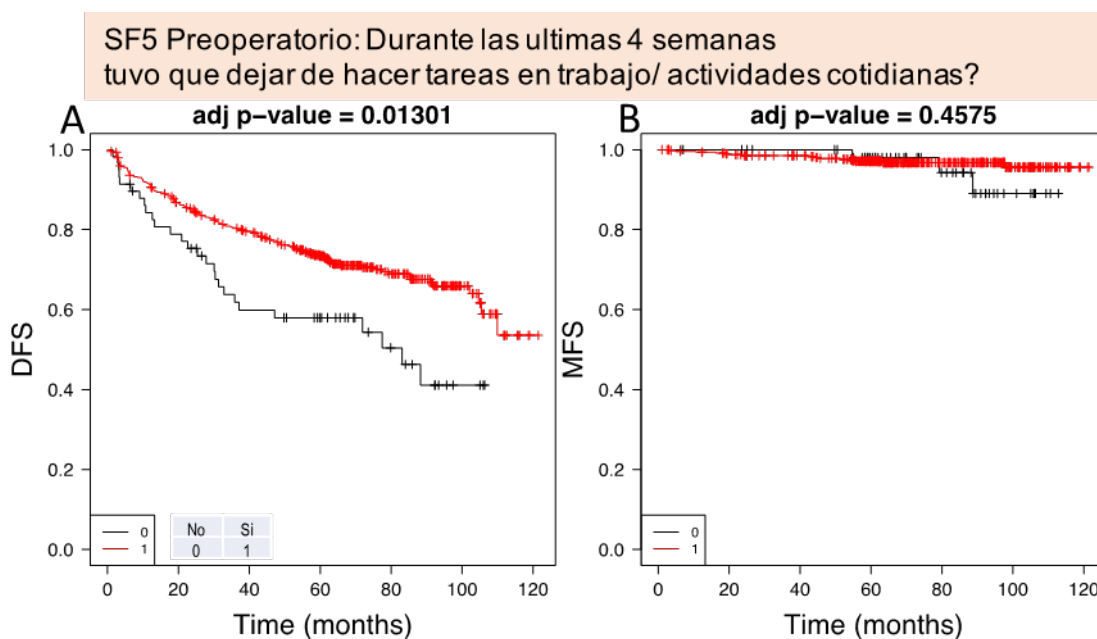
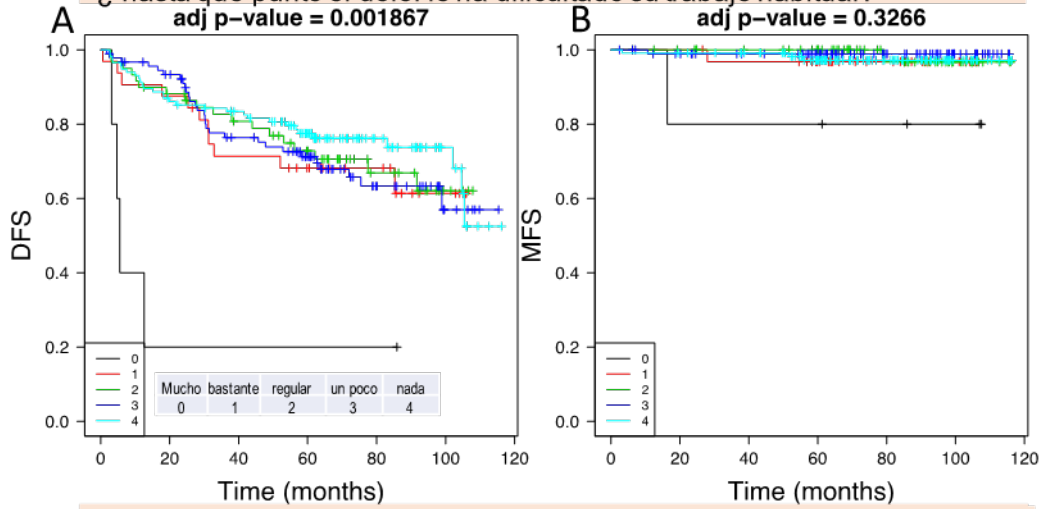


Figura 57 (O2-30) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta n°5 preoperatorio A y B.

# Resultados Objetivo 2

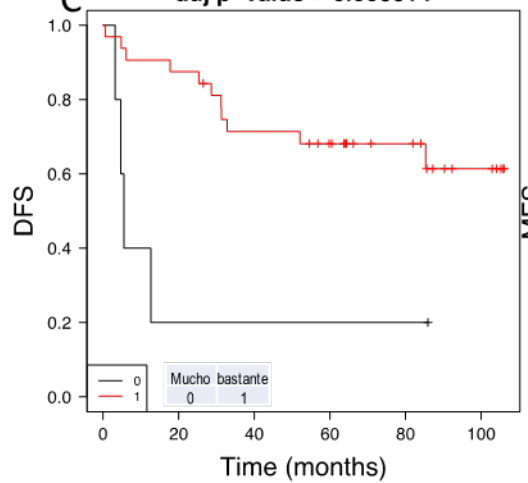
SF 8 Mes1: Durante las ultimas 4 semanas

¿ hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual?



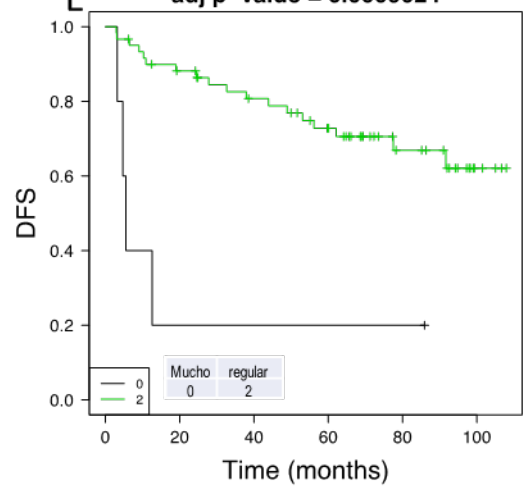
SF 8 Mes1

adj p-value = 0.006614



SF 8 Mes1

adj p-value = 0.0009024



# Resultados Objetivo 2

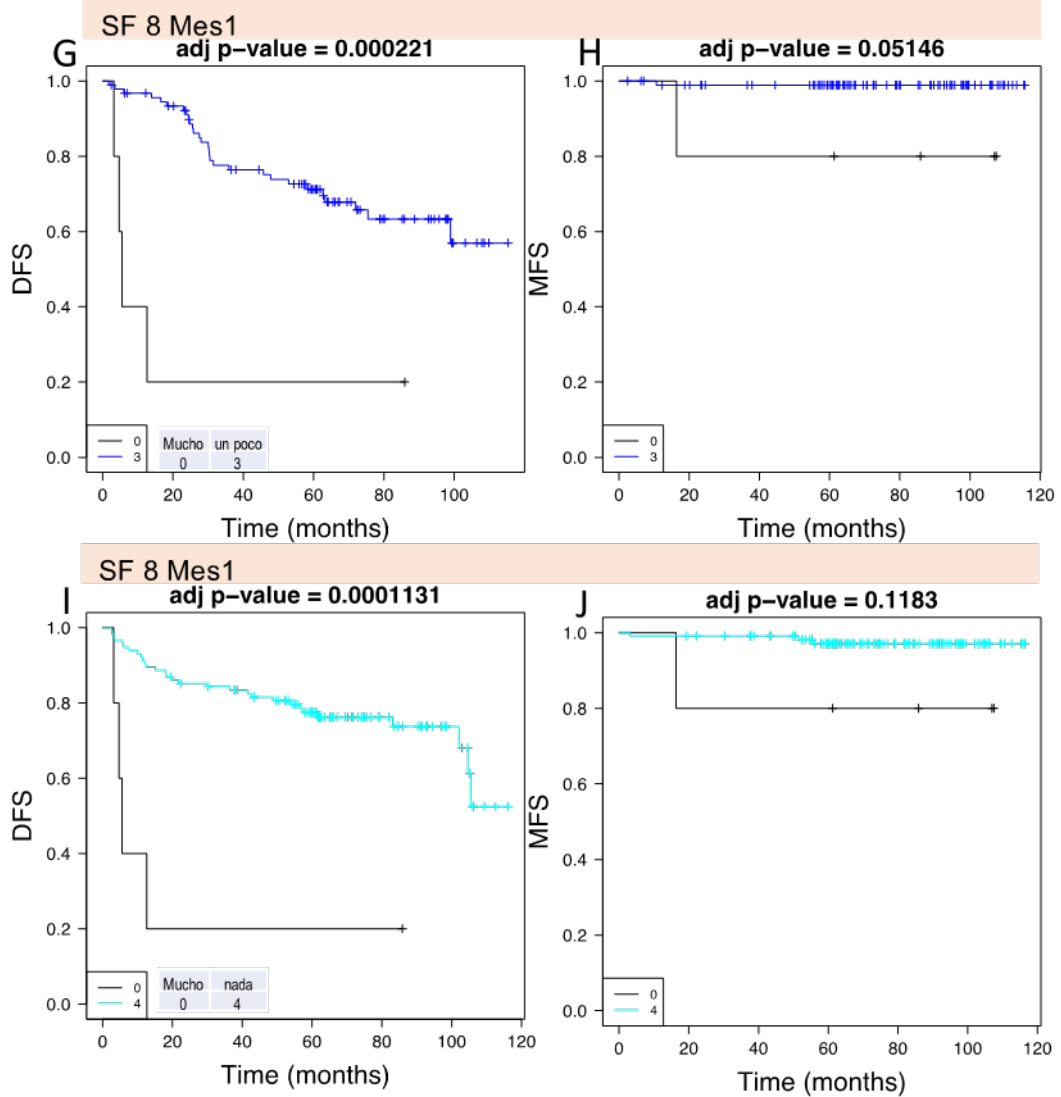


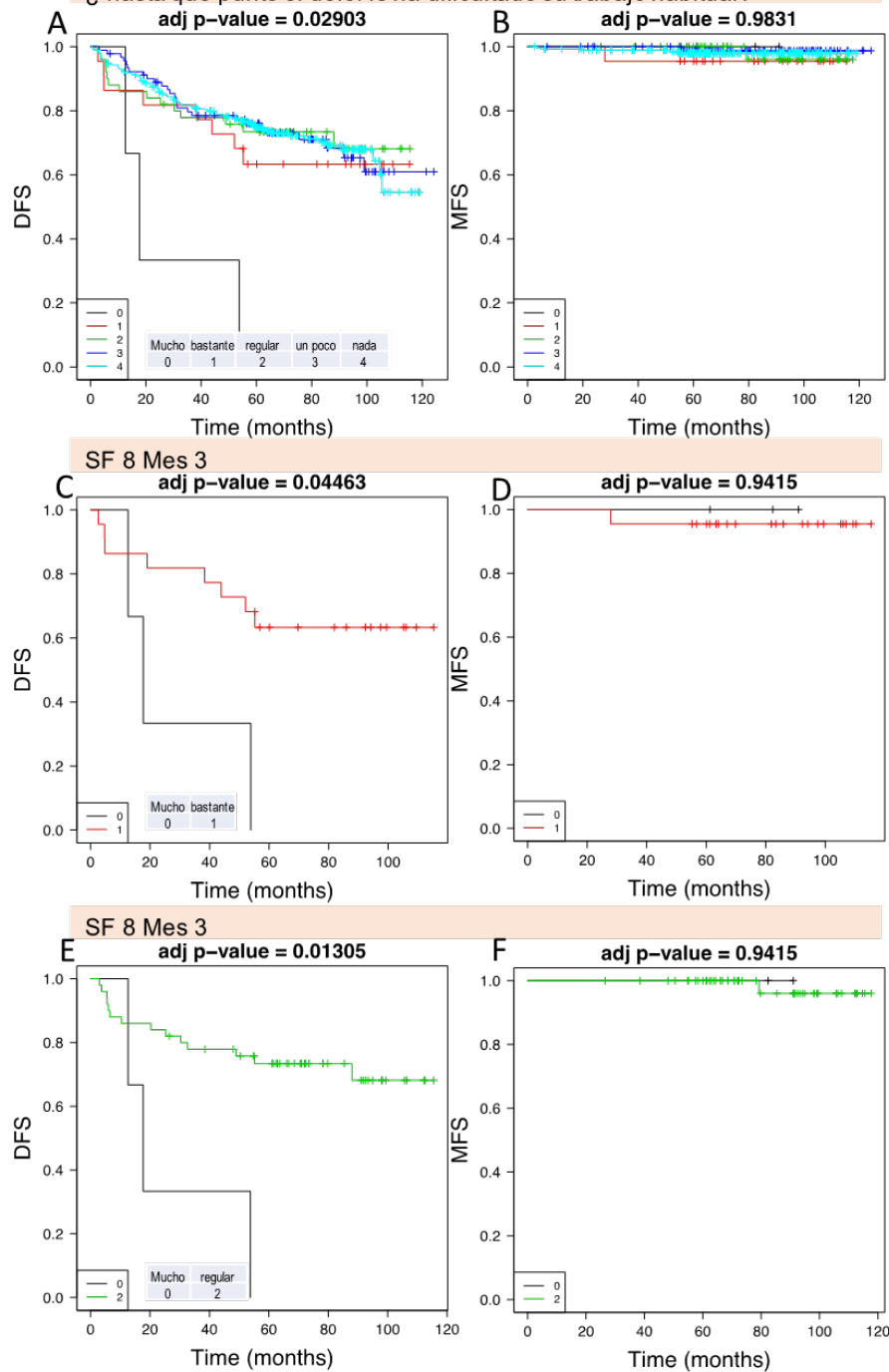
Figura 58 (O2-31) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta nº8 del mes 1 postoperatorio A y B; C y D análisis pareado Mucho- bastante; E y F pareado mucho-regular. G y H pareado mucho-un poco; I y J pareado mucho-nada.



# Resultados Objetivo 2

SF 8 Mes 3: Durante las ultimas 4 semanas

¿ hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual?



# Resultados Objetivo 2

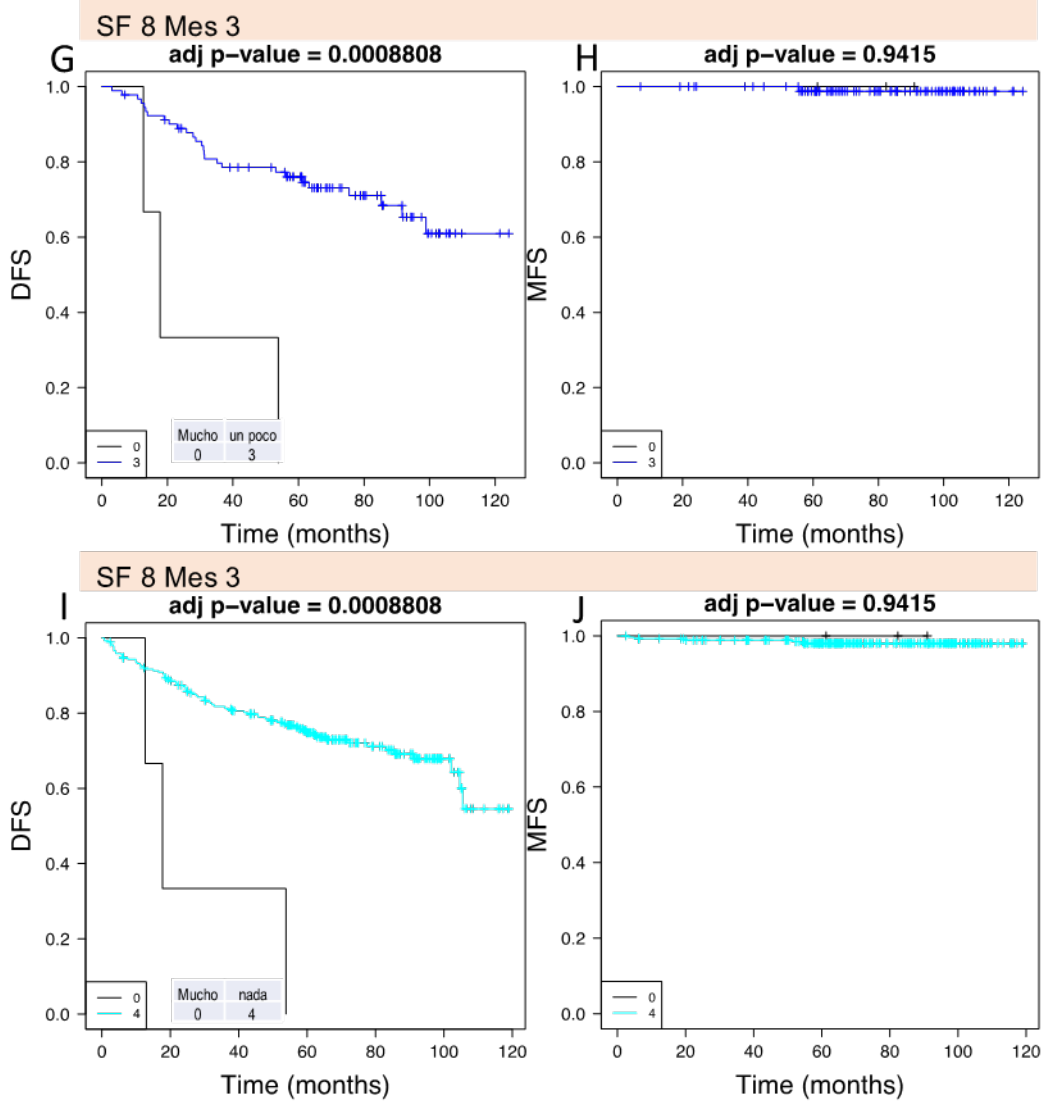


Figura 59 (O2-32) Resultados Objetivo 2 - Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta n°8 del mes 3 postoperatorio A y B; C y D análisis pareado Mucho-bastante; E y F pareado mucho-regular; G y H pareado mucho-un poco; I y J pareado mucho-nada.

# Resultados Objetivo 2

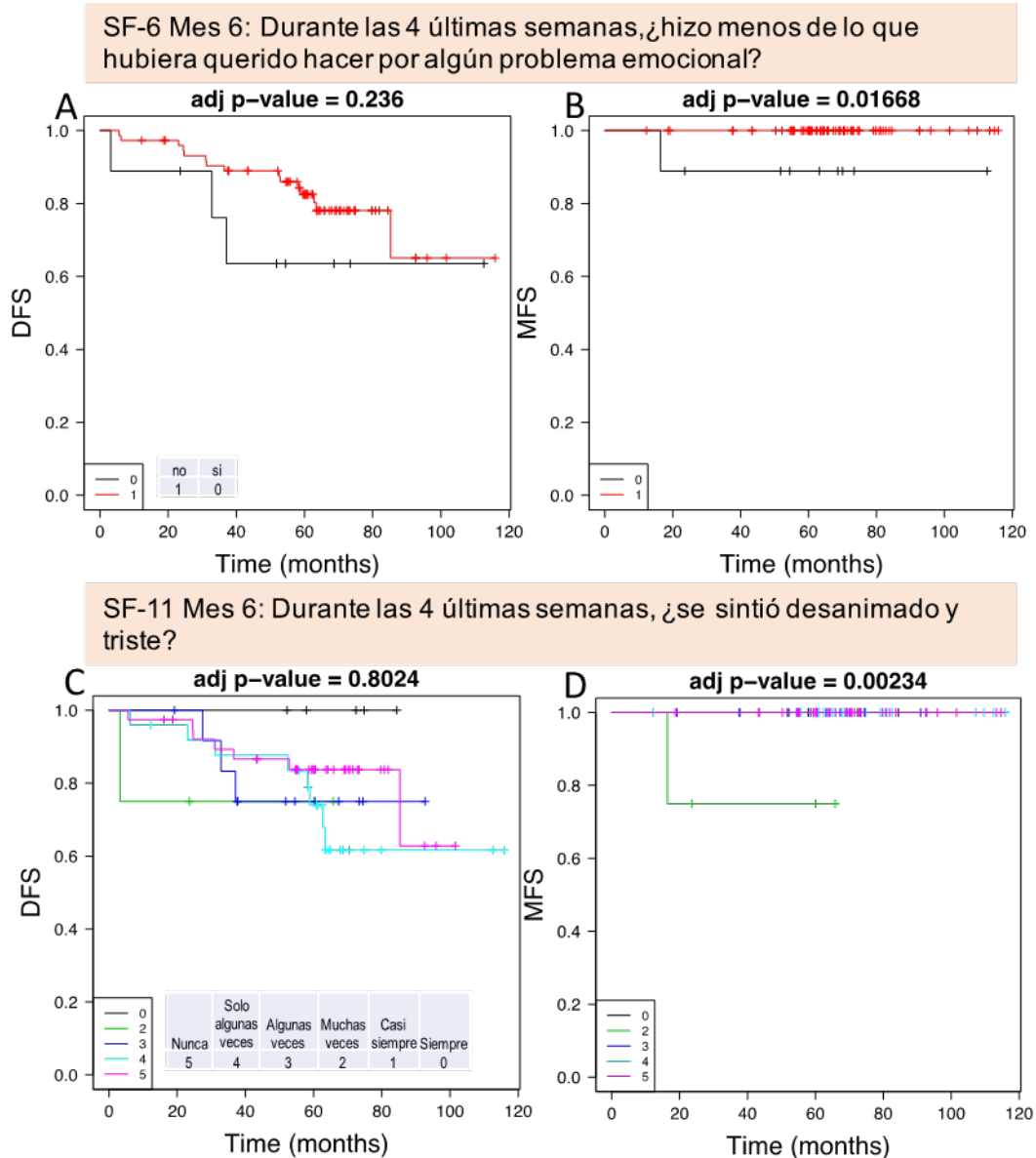


Figura 60 (O2-33) Resultados Objetivo 2 - Estado de ánimo. Análisis univariante de factores pronósticos a DFS y MFS respecto al cuestionario SF-12 pregunta n°6 del mes 6 postoperatorio A y B y; pregunta n°11, C y D,

## Resultados Objetivo 2

### 6.3.9 ANALISIS COMPARATIVO FUNCIONAL Y ONCOLOGICO

Se analizan los resultados funcionales por cirujanos para valorar las distintas técnicas y sus resultados. Se comprueba que el grupo de pacientes de cada uno de ellos tiene características homogéneas.

En cuanto a continencia urinaria los resultados a los 3 meses de “no uso de compresas” (sumando los escapes con los esfuerzos y los no escapes nunca) son 78, 81 y 61% respectivamente para los 3 cirujanos. A los 12 meses después de la cirugía, mejoran los resultados y se mantienen las pequeñas diferencias un 89, 90 y 76%. La incontinencia severa se presenta a los 12 meses en un 4, 1 y 3% respectivamente para los 3 cirujanos. Considerando 12 meses el tiempo de máxima recuperación (FiguraO2-37 A y B)

## Resultados Objetivo 2

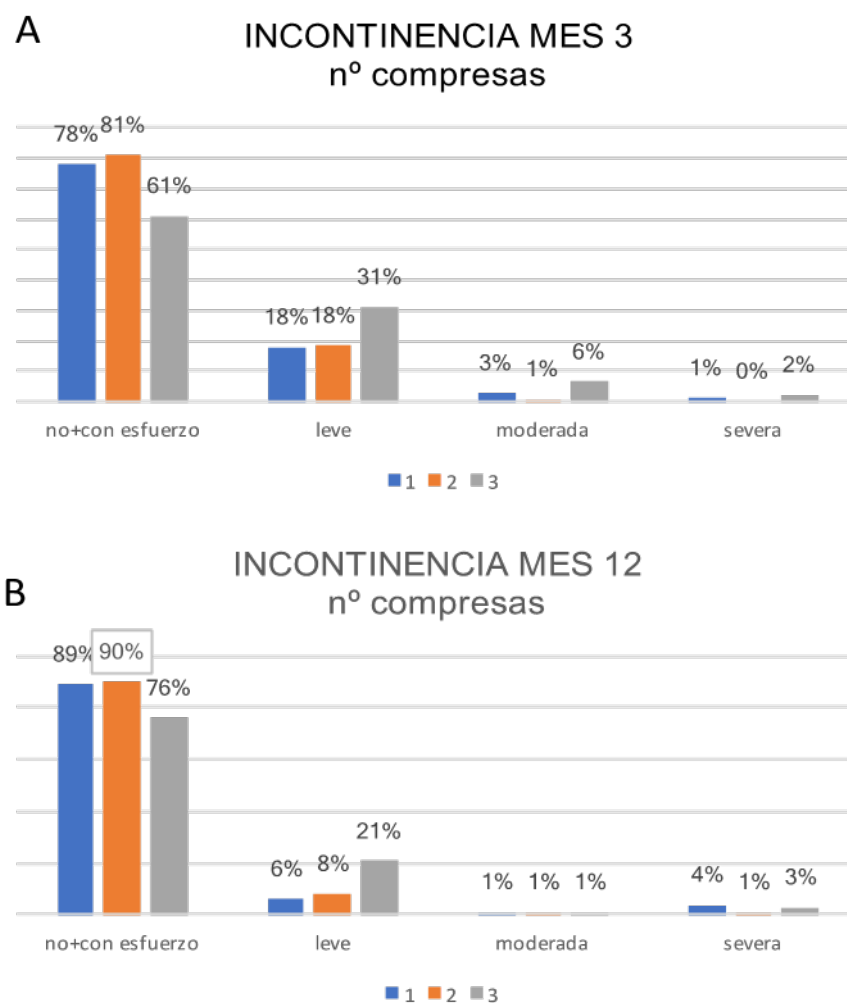


Figura 61 (O2-37) Resultados Objetivo 2 - Resultados de continencia A: a los 3 meses y B: a los 12 meses de la cirugía

En cuanto a función eréctil considerando el tiempo máximo de recuperación 24 meses, se comparan resultados a los 3 y a los 24 meses. Se evalúan los resultados con test de función eréctil IIEF siendo 15, 24 y 23 % a los 3 meses respectivamente y 34, 56 y 54% a los 24 meses (Figura O2-38 A y B)

## Resultados Objetivo 2

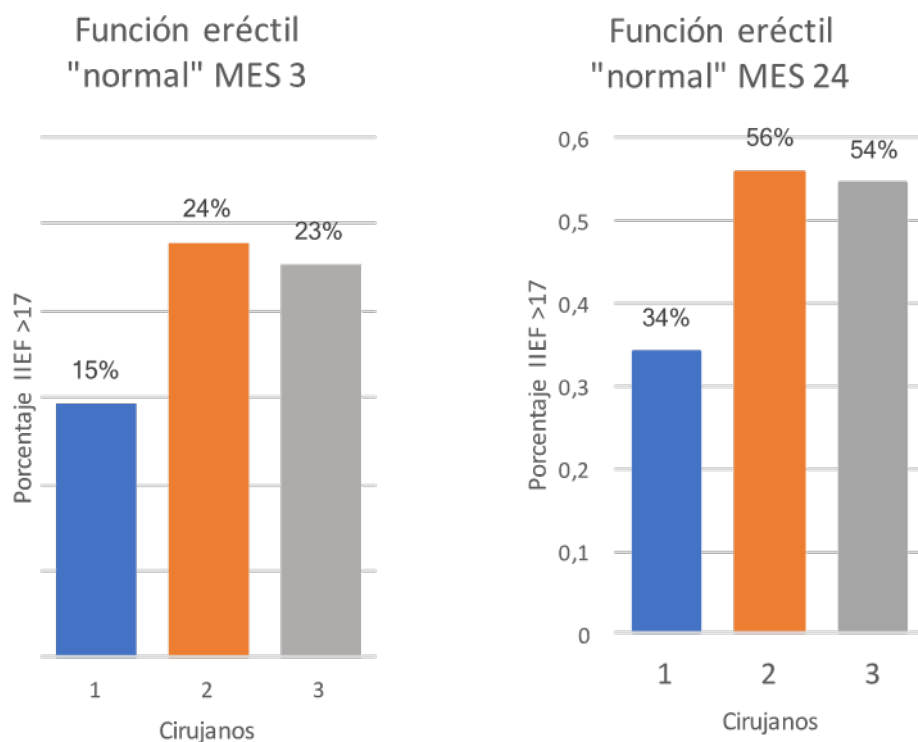


Figura 62 (O2-38) Resultados Objetivo 2 - Resultados de función eréctil a los 3(A) y a los 24 meses(B) de la cirugía.

El número de preservación neurovascular del cirujano 1 es bilateral en un 48.6% frente a un 67.2 y 65.6% de los cirujanos 2 y 3. Los resultados morfométricos y la climacturia se describen en la (Figura O2-39).

## Resultados Objetivo 2

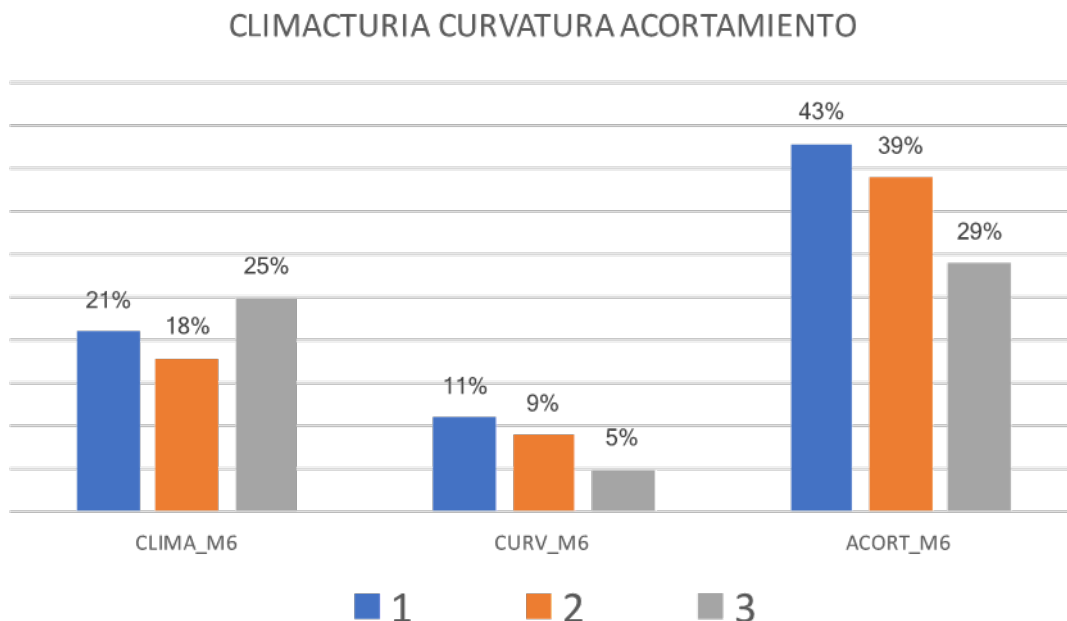


Figura 63 (O2-39) Resultados Objetivo 2 – Climacturia, curvatura y acortamiento a los 6 meses de la cirugía.

Los pacientes del cirujano 1 presentan más curvatura (11%) y acortamiento (43%) que aquellos del cirujano 2 y 3 (9 y 39 vs 5 y 29% respecto a curvatura y acortamiento) y más climacturia que el cirujano 2 (21% vs 18%).

Los datos oncológicos presentan diferencias significativas en cuanto a recidiva bioquímica (DFS) (Figura O2-12). Se valora la progresión en función de progresión precoz, en menos de un año; de 1-3 años o progresión tardía a más de 3 años de la cirugía. Los pacientes del cirujano 1 progresa un 20% y el 2 y 3 lo hacen un 37.7 vs un 26.3%. Considerando que la recurrencia temprana del PSA podría deberse a una técnica menos agresiva se estudia el tiempo a progresión no hallándose diferencias destacables entre los que progresan en menos de un año entre los tres cirujanos. El ápex se ve afectado en un 32.7% en el cirujano 1 vs 30.6 y 28.7% en los cirujanos 2 y 3 respectivamente. Los márgenes se dan en 35.4 vs 40 vs 36% para los cirujanos 1, 2 y 3 respectivamente.

## Resultados Objetivo 2

Tabla 42 (O2-19) Resultados Objetivos 2 - Progresión y tiempo a progresión

	CASOS	PROGRESION	<1	1 a 3	>3
Cirujano1	248				
	38%	20.2%	32%	42%	26%
Cirujano2	196				
	30%	37.7%	33.3%	29.2%	37.5%
Cirujano3	179				
	27%	26.3%	31.7%	26.8%	41.5%

EL cirujano 1 tiene mejores resultados oncológicos para DFS, mayor proporción de alteraciones morfométricas y peores resultados funcionales tanto en cuanto continencia como función eréctil que el cirujano 2 y 3.



# Resultados Objetivo 2

## 6.3.10 PROGRESION

### 6.3.10.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PROGRESIÓN

El total de los resultados de esta sección está resumido en la Tabla O2-17 y O2-18.

Se presenta recidiva bioquímica en el 27.9% de la serie. Un 1.7% de los pacientes desarrolla metástasis durante el seguimiento.

El tiempo a progresión entre los pacientes que progresan es mayor de 12 meses en el 69.1% de ellos y del 30.9% menor de 12 meses. La mayoría de los pacientes progresan en menos de 3 años (65.7%).

Tabla 43 (O2-17) Resultados Objetivo 2 - Datos de progresión 1

PROGRESIÓN 1	Nº	%
<b>Progresión</b>		
No	480	72.1
Sí	186	27.9
<b>Fecha progresión</b>		
<12m	56	30.9
>12m	125	69.1
<b>Fecha progresión2</b>		
<3años	119	65.7
3-5 años	38	21.0
≥5años	24	13.3
<b>PSADT (meses)</b>		
≤ 3m	10	6.1
3-6m	36	21.8
6-12m	61	37.0
>12m	58	35.1
<b>PSADT2 (meses)</b>		
≤6m	46	27.9
>6m	119	73.1
<b>PSAv (ng/ml/año)</b>		
≤ 0.75	146	88.5
>0.75	19	11.5

PSADT: PSA doubling time; PSAv: velocidad de PSA.

## Resultados Objetivo 2

Se calcula la PSADT (fórmula utilizada en [www.mskcc.org](http://www.mskcc.org)) en el momento de la primera recidiva bioquímica. Los pacientes que progresan lo hacen con un PSADT entre 6-12 meses o mayor de 12 meses (37% vs 35.1% de los casos) (Figura O2-34). La velocidad de progresión (fórmula utilizada en [www.mskcc.org](http://www.mskcc.org)) es  $\leq$  de 0.75ng/ml/año en el 88.5% de los casos.

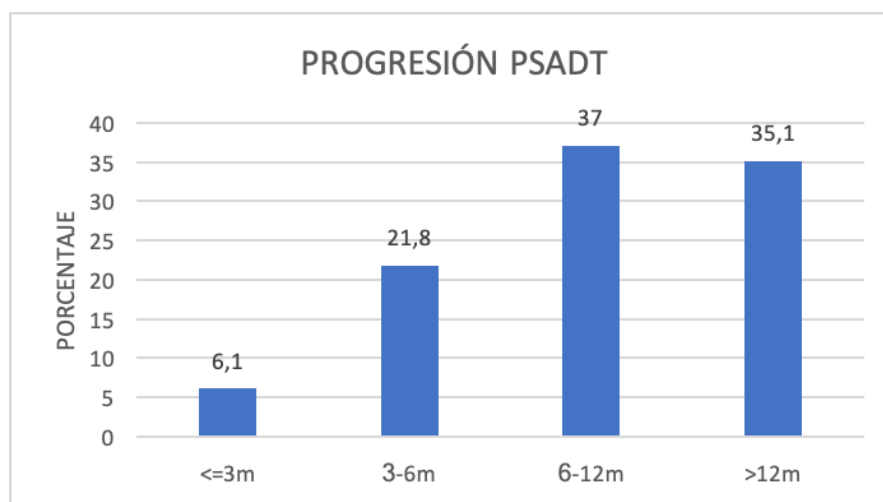


Figura 64(O2-34) Resultados Objetivo 2 - Meses a progresión cuantificado por PSADT

La radioterapia (RT) es el tratamiento de elección para rescate. La hormonoterapia ha sido utilizada en 3 pacientes como tratamiento de rescate. En la descripción de los datos sobre radioterapia se ha diferenciado entre la RT sin hormonoterapia asociada o con ella. Cuando la radioterapia de rescate se asocia a hormonoterapia lo hace en régimen corto, menor de 6 meses, en el 70% de los casos (Figura O2-35).

## Resultados Objetivo 2

Tabla 44 (O2-18) Resultados Objetivo 2 - Datos de progresión 2

PROGRESIÓN 2	Nº	%
<b>Tratamiento de rescate</b>		
No	510	76.5
RT	94	21.9
HT	1	0.1
RT+HT corta (<6m)	7	1.1
RT+HT larga (>6m)	3	0.4
<b>PSA inicio rescate</b>		
<0.4	93	60.0
0.4 - 0.8	36	23.2
>0.8	26	16.8
<b>PSA nadir rescate</b>		
≤0.1	103	72.5
>0.1	39	27.5
<b>Otros tratamientos</b>		
No	151	77.8
Sí	43	22.2
<b>Otros tratamientos</b>		
No	151	78.6
HS	37	19.2
CPRC	4	2.1
<b>Metastático</b>		
No	655	98.3
Sí	11	1.7
<b>Muerte</b>		
Sin datos	8	1.2
No	605	90.8
Sí	53	8.0
<b>Causa muerte</b>		
No cáncer específica	48	90.6
Cáncer específica	5	9.4

HT hormonoterapia RT radioterapia

El PSA de inicio de rescate es principalmente un PSA menor de 0.4 en un 60% frente a un 23.2% entre 0.4 y 0.8 y 16.8% mayor a 0.8. El PSA nadir tras radioterapia de rescate es inferior o igual a 0.1 en el 72.5% de los pacientes.

## Resultados Objetivo 2

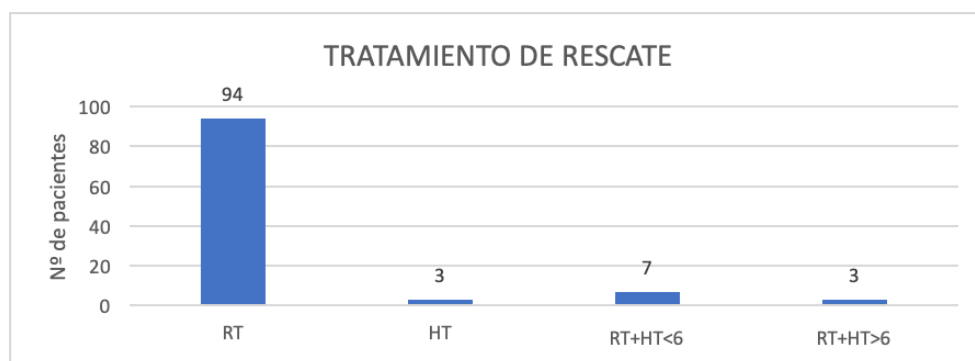


Figura 65 (O2-35) Resultados Objetivo 2 - Tratamiento de rescate. RT= radioterapia; HT= hormonoterapia.

### 6.3.10.2 OTROS TRATAMIENTOS

En nuestra cohorte de los 186 pacientes en progresión, 43 recibieron además hormonoterapia como segunda línea. Habiéndose convertido a fecha de último seguimiento en resistentes a la castración el 9.75% (4 pacientes).

### 6.3.10.3 METÁSTASIS MUERTE

En nuestra serie un 1.7% de los pacientes desarrollaron metástasis. Los pacientes fallecidos en la cohorte son el 8%, siendo de ellos muerte cáncer específico solo el 9.4%.

### 6.3.11 RESUMEN DE VARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS RESPECTO A PROGRESIÓN DFS Y MFS.

El total de resultados de esta sección está resumido en la Tabla O2-20.

Los factores de diagnóstico de cáncer de próstata estadísticamente significativos tanto para DFS como MFS son los grupos de riesgo y datos de la biopsia. Estos datos de la biopsia son el Gleason, el porcentaje del cilindro afectado y la extensión máxima de un cilindro en milímetros. Otros datos de la biopsia, como son, el porcentaje de cilindros afectados y la afectación bilateral de la próstata

## Resultados Objetivo 2

solo implican significación respecto a DFS. En el caso del porcentaje total del tumor afecta significativamente a MFS. El estadio clínico, el PSA al diagnóstico y PSA densidad solo afectan a la DFS.

En la anatomía de la pieza quirúrgica: el estadio T, N, el Gleason, los márgenes positivos y la infiltración extracapsular o extraprostática están relacionadas significativamente con DFS Y MFS. El acceso extrafascial se realizan en los pacientes de mal pronóstico definido con los datos del diagnóstico y se relaciona tanto con DFS y MFS significativamente. En esta cohorte, el haber realizado linfadenectomía no supone un peor pronóstico para MFS y si para DFS, a pesar de realizarse en pacientes a priori de peor pronóstico. La invasión perineural de la pieza es significativa para DFS y los márgenes mayores a 3 milímetros o multifocales tienen más riesgo estadísticamente significativo para MFS.

Respecto a los factores de la técnica afectan únicamente a DFS. El cirujano y factores de la técnica como preservación de ligamentos puboprostáticos, preservación de fascia endopélvica y suspensión parauretral son pronósticos de DFS, los dos primeros influyen negativamente y el último mejora el pronóstico.

En los datos recogidos en el seguimiento se observa que la climacturia ha resultado estadísticamente significativa en relación a la DFS en el momento de su estudio al mes 3 y mes 6 después de la cirugía. El test de calidad de vida SF-12 es un factor pronóstico significativo: la pregunta SFnº1 al mes de la intervención, que se refiere a: en general usted diría que su calidad de vida es y cuyas respuestas van de mala a excelente, es significativa a DFS y MFS; la pregunta nº 5 (precirugía) y nº 8 (mes1 y mes 3) son factores pronósticos de DFS; la pregunta SF nº 6 y la 11 del mes 6 y la pregunta SF nº 2 del mes 12, son factores pronósticos de MFS.

# Resultados Objetivo 2

Tabla 45 (O2-20) Resultados Objetivo 2 - Resultados de factores estadísticamente significativos en relación a DFS y MFS. Valor p y valor p ajustado

		DFS p	DFS p <sup>adj</sup>	MFS p	MFS p <sup>adj</sup>
ANTECEDENTES	HTA Tratamiento IECA+ARAII	0.626	0.960	0.003	<b>&lt;0.001</b>
	FACTORES DEL CANCER PREVIO A LA CIRUGÍA				
PSA	PSA pre. Código 1	<0.001	<b>0.006</b>	0.674	0.989
	PSA pre. Código 2	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	0.919	1
	PSA densidad	<0.001	<b>0.002</b>	0.351	0.727
	Grupos de riesgo	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
	Estadio clínico	0.002	<b>0.013</b>	0.038	0.184
Biopsia	Gleason	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<b>&lt;0.001</b>
	Afectación bilateral	<0.001	<b>0.005</b>	0.224	0.638
	Porcentaje de cilindros afectados	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	0.039	0.188
	Porcentaje de cilindro afectado	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<b>&lt;0.001</b>
	Extensión máxima de un cilindro(mm)	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<b>0.001</b>
	Porcentaje total de tumor	0.070	0.076	<0.001	<b>&lt;0.001</b>
	FACTORES DE PIEZA QUIRÚRGICA				
Estadio T	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	
Estadio N	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	
Gleason	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	
Márgenes	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	0.001	<b>&lt;0.001</b>	
Tipo de márgenes		0.069		<b>0.015</b>	
Infiltración extraprostática	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	
Invasión perinerural	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	0.279	0.681	
Invasión linfovascular-perineural		<b>0.005</b>		0.073	
Invasión apex		<b>0.013</b>		1	
FACTORES DE LA TÉCNICA	Cirujano	0.003	<b>0.018</b>	0.512	0.857
	Suspensión parauretral	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	0.766	1
	Preservación de fascia	0.001	<b>0.001</b>	0.042	0.042
	Preservación de ligamentos pp	0.005	<b>0.024</b>	0.229	0.053

## Resultados Objetivo 2

SEGUIMIENTO SF-12	Acceso extrafascial	<0.001	<b>0.001</b>	0.002	<b>0.010</b>	
	Linfadenectomía	<0.001	<b>&lt;0.001</b>	0.243	0.651	
	SF.1.M1.	0.003	<b>0.013</b>	0.001	<b>0.005</b>	
	SF.2.M12	0.211	0.442	0.002	<b>0.011</b>	
	SF.5.PRE.	0.003	<b>0.013</b>	0.458	0.775	
	SF.8.M1	0.000	<b>0.002</b>	0.112	0.327	
	SF.8.M3.	0.007	<b>0.029</b>	0.893	0.983	
	SF.6.M6	0.236	0.486	0.004	<b>0.017</b>	
	SF.11.M6.	0.565	0.802	0.000	<b>0.002</b>	
	Climacturia	CLIMA_M3	0.04	<b>0.011</b>	0.392	0.392
		CLIMA_M6	0.021	<b>0.021</b>	0.280	0.280

PSA pre Código1: PSA preoperatorio con codificación tipo1: ≤5; 6-10 y >10; PSA pre Código 2: PSA preoperatorio: <10; ≥10; pp= puboprostático





# *Discusión*





# 7. DISCUSIÓN

## 7.1 EL ESTABLECIMIENTO DE UN CIRCUITO COMO PROCESO CLAVE EN LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Investigación e innovación (I+i), conceptos muy presentes en el contexto de nuestro ámbito de ciencia y tecnología, son la base de esta tesis. Asociado a desarrollo (I+D+i) implica el avance de nuestra sociedad.

La investigación debe formar parte de nuestra rutina diaria en el ámbito sanitario. Implicar al personal debe ser una pretensión ineludible de nuestros responsables. El apoyo institucional tiene que ser, a mi entender, facilitador, motivador y recompensador (171). La actividad asistencial al 100% es incompatible con la innovación, el estudio y el progreso formativo.

En la investigación urológica tenemos importantes áreas de mejora. Un modelo ejemplar es la Clínica Mayo, con tres investigadores urólogos dedicados a tiempo completo a la investigación básica. La participación de la investigación en urología debe estar contemplada durante el programa formativo de la especialidad en nuestro país como parte indispensable para acreditar el título de especialista (172). Inculcar esta necesidad debe formar parte de nuestra educación (173).

Los investigadores básicos deben conocer que hay factores que no son de la propia historia del tumor, que cambian su pronóstico y que no se pueden explicar fácilmente en el laboratorio, como el comportamiento humano, calidad de vida, o estado de ánimo (171).

La innovación y el progreso van íntimamente ligados. En aras del progreso, comenzar técnicas o procesos nuevos requiere de parámetros de medida y ser

cualificados para conocer el estatus de calidad, no sólo de la técnica sino del personal que lo realiza. La autoevaluación y la autocrítica sólo consigue favorecer la mejora asistencial, pero implica trabajo adicional que hoy en día no se cuantifica de ninguna manera.

Nuestra base de trabajo es el “Paciente”, no hay materia más indispensable para el desarrollo. En nuestro caso partimos del paciente con cáncer de próstata, tumor más frecuente en el varón. Partimos de una nueva técnica quirúrgica implantada en nuestro hospital, la prostatectomía radical robótica (PRR), del inicio del desarrollo de un biobanco en nuestras instalaciones y del deseo de realizar investigación básica. Y a partir de aquí el desarrollo de un programa sostenible de investigación e innovación que nos permita el conocimiento de nuevos factores pronósticos a nivel clínico sentando las bases para estudios de investigación básica.

No se han podido constatar estudios al respecto de organización del sistema de recogida de datos clínicos y muestras en un servicio clínico y por ende en urología. Sólo encontramos en la literatura la organización de material biológico por parte de los biobancos a partir en un servicio clínico, que por otra parte son organizaciones para ello (174) o niveles de estructuras de investigación complejas con fines económicos (175). En nuestra búsqueda de crear e ir mejorando de forma continua nuestro protocolo de organización, se ha seguido la estrategia basada en el ciclo PDCA, en inglés, *plan, do, check, act*, que resulta ser una estrategia basada en la mejora continua de la calidad (176). Clave para el desarrollo de un nuevo proyecto que implique un proceso de trabajo repetitivo y que precise de implementar cambios a lo largo del tiempo.

En primer lugar, para el inicio de cualquier estudio hay que tener en cuenta los aspectos éticos. El desarrollo de un consentimiento con un formato breve y claro que pueda ser único para cada patología urológica y que asocie recopilación de datos clínicos y de biofluidos y tejido ha facilitado el proceso. No sólo los sanitarios, también los pacientes deben conocer que en su proceso asistencial

está incluida la investigación. En esta tesis se presenta la labor de 8 años, que basada en nuestra experiencia puede acortarse en otros centros.

Los pacientes dan su consentimiento a la recogida de sus datos clínicos y muestras biológicas para la investigación en la gran mayoría de los casos y no representan ningún obstáculo en el desarrollo de la actividad investigadora.

La cuantificación y cualificación de la técnica de PRR se ha basado en el desarrollo de un protocolo clínico y quirúrgico antes de dar comienzo a la técnica (176). El diseño prospectivo del estudio es otra de las claves para registrar datos clínicos.

El equipo de investigación y su elección es otro punto trascendental. Se ha de explicar a la dirección, Jefe de Servicio y altos cargos la intención del trabajo a realizar para “dejar hacer”. Es de vital importancia que el equipo urológico esté formado específicamente para ello y que tengan criterios comunes en la rutina asistencial de estos pacientes, es decir, una consulta específica de cáncer de próstata integral desde el diagnóstico hasta el tratamiento y seguimiento. El tener un uro-patólogo único y experto para urología es un *plus* de seguridad y homogeneidad de resultados (177). La implicación del resto de los estamentos del ámbito sanitario es imprescindible para el buen desarrollo del protocolo clínico y para la conexión con nuevos miembros de la actividad rutinaria, como son el personal de biobanco y los investigadores básicos. Para ello se establecen directrices fijas para todo el personal, enfermería, auxiliares, celadores, que deben ser realizadas también desde el inicio como parte del nuevo proyecto. El desarrollo de un “check list” para cualquier persona nueva que acceda a un Servicio son parte del dossier informativo antes de comenzar el trabajo diario (170).

Es importante definir las tareas de investigación a realizar y el cronograma para su realización, consensuar con los agentes implicados en reuniones previas de mandos, mandos intermedios y estos con la base. El esquema de trabajo debe ser cómodo y fácil de realizar para todos los implicados incluido el paciente. En

nuestra experiencia, el tiempo utilizado debe ser eficaz y distribuido no solo a lo largo del proceso sino también entre los miembros del equipo implicado. Las tareas a realizar deben tener su propia cita acorde al tiempo estimado de realización. Una vez establecido el protocolo, la revisión de los procedimientos debe ser frecuente para verificar que no hay fallos en la trazabilidad de muestras y datos asociados. Esto es quizás lo más costoso una vez establecida la rutina. Estas revisiones se deben también protocolizar a lo largo del proceso y ser conocidos por varios miembros del equipo. En nuestra experiencia realizamos 3 chequeos en los puntos críticos del protocolo, esto es, uno, tras la petición de consentimientos de biobanco, de intervención, analíticas específicas y recopilación de cuestionarios iniciales realizado por parte del equipo de urólogos y secretaría; el segundo por parte de enfermería el día de la extracción de sangre para el biobanco previa a la intervención en el que se revisa lo mismo y el tercero una semana tras la cirugía para la revisión de la base de datos que incluye de nuevo los puntos anteriores.

El aprendizaje más interesante de nuestro proceso de desarrollo investigacional es que debemos establecer un protocolo de trabajo previo a comenzar, consensuando con los agentes implicados y realizando reuniones de validación preestablecidas del protocolo, al menos mensual, para avanzar rápido y optimizar recursos humanos y de tiempo en función de la idiosincrasia del centro. Estandarizar protocolos, programar tareas, simplificarlas y “revisar y revisar y revisar”, son la base de la organización de un programa de investigación traslacional.

No todos los servicios tienen en su organización una consulta específica de cáncer de próstata. Por ello, hay que diferenciar claramente el protocolo si se realiza en un servicio sin consulta específica de cáncer de próstata o en un servicio con ella. En el primero (figura O1-9) la organización debe estar centrada en el tiempo y en personal que se responsabilice del protocolo, lo que implica un gran esfuerzo y una gran implicación individual. En el segundo (Figura O1-19) la distribución del trabajo en el tiempo y entre más personas, aunque siempre

implique esfuerzo importante no resulta tan exigente y permite ser más sostenible en el tiempo. Con todo ello se consigue utilizar menos tiempo (o lo que es lo mismo, menos recursos) no solo para el equipo de trabajo (de 1 hora 45 minutos a 55 minutos), sino para el propio paciente que ha pasado de invertir 2 horas a utilizar unos 20 minutos para aportar su gran ayuda a la investigación del presente y del futuro.

Para formar una red de trabajo con urólogos/as, uropatólogos/as, biobanco e investigadores/as básicos, además de protocolizar inicialmente en común, se debe mantener una relación indispensable con el eje conductor y facilitador que es el biobanco. Este arma científica y las personas que comenzaron y siguen hoy en día en el proyecto, permitieron iniciar el embrión de una actividad científica que hoy ya cumple 10 años.

La visión de futuro pasa por facilitar y normalizar aún más el trabajo de investigación integrando procedimientos imprescindibles y que consumen tiempo asistencial como es la entrega de los consentimientos. Todos los procesos quirúrgicos precisan un consentimiento informado al igual que la recogida de muestras para investigación. Se pretende que ambos estén integrados en la plataforma informática asistencial para una firma electrónica más ágil.

Se tiene que crear un protocolo integrado, sostenible y reproducible en el tiempo, que cada uno sepa lo que tiene que hacer y siempre intentando evitar cargas excesivas de trabajo para los integrantes del equipo.

Partiendo de esta base protocolizada de material a estudio almacenada en el biobanco para investigación básica, debemos identificar desde la parte clínica los diferentes grupos de “pacientes problema” de nuestra serie para plantear incógnitas a investigar. Nuestros resultados clínicos están desarrollando posibles campos de estudio.

## 7.2 BASE DE DATOS Y RECURSOS PARA LA MEJORA DE LA INVESTIGACIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE

### 7.2.1 BASE DE DATOS

La evidencia científica se basa en ensayos clínicos que precisan análisis de datos clínicos. Por otra parte, la calidad de un servicio se puede medir si hay registro de datos cuantificables. Para tales fines se desarrolla en nuestro centro un estudio sobre el comportamiento del cáncer de próstata recopilando datos epidemiológicos, clínicos, técnicos, pronósticos, de calidad de vida y resultados funcionales y oncológicos. La cultura de las bases de datos está más arraigada en otros países. En Finlandia hay un amplio registro de tumores desde 1953 (<https://cancerregistry.fi>) y en otros países como Suecia, Alemania mantienen sistemas de registros de alta calidad. Amplias bases de datos como el CaPSURE (Cancer of the Prostate Estrategic Urologic Research Endeavor) (178) o la K-J-CaP (Korea-Japan Study Group of Prostate Cancer) (179) colaboran entre sí para obtener resultados en los diferentes países. Son bases con datos aportados por urólogos y por el paciente. Otras bases obtienen datos aportados sólo por pacientes, sistemas militares de salud (CPDR) o compañías de seguros (Medicare). A partir de estos registros se consiguen resultados como el nomograma de CAPRA (cancer of the prostate risk assesment score) definido a partir de datos del registro CaPSURE y después validado por otros grupos. Estas bases tratan, entre otras cosas, de conocer los factores pronósticos del cáncer antes de tomar una decisión terapéutica con intención curativa, que es una de las grandes incógnitas con las que nos encontramos (180). También a partir de los registros podemos conocer resultados de los distintos tratamientos.

La realización de un estudio prospectivo clínico de los pacientes intervenidos de Prostatectomía radical robótica nos ha permitido conocer nuestros resultados funcionales y oncológicos. El diseño de la base de datos con este propósito es



uno de los elementos fundamentales en esta tesis. La búsqueda de las variables y la seguridad de la base de datos son los factores más importantes para una sostenibilidad científica y práctica (181). La sostenibilidad científica precisa una revisión amplia de la bibliografía y las actualizaciones necesarias a lo largo del año tras la publicación de las guías americanas y europeas y los intereses científicos de los miembros del equipo de investigación. Refiriéndonos a la sostenibilidad práctica, es fundamental obtener un consentimiento único para la recogida de datos clínicos, biofluidos y tejidos aprobado por el comité ético del hospital.

La plataforma informática debe ser segura, con acceso restringido al personal con conocimiento profundo de la misma y de sus contenidos, para poder certificar la fiabilidad de los datos. Hay organizaciones donde existe un software específico para los pacientes urológicos de manera que los clínicos introducen los datos directamente desde la sala clínica (174). En nuestro caso partimos de la plataforma informática del biobanco que posee sistemas de seguridad acordes con la legislación pero que no nos permite aún introducir los datos directamente durante la actividad clínica (175). La organización en formularios con un número de datos a distribuir en el tiempo a lo largo del proceso asistencial del paciente es uno de los valores a destacar en nuestra base. Esto nos permite registrar los datos de una manera parcelada, fácil y utilizando poco espacio de tiempo. La introducción de los datos debe estar protocolizada, con tiempo estipulado para ello en diferentes momentos del proceso asistencial como tiempo de la actividad hospitalaria normal. Es preciso realizar un manual de instrucciones para introducir los datos de una manera uniforme. Para facilitar la cumplimentación en nuestra base adicional a la historia clínica, establecemos dentro de ésta, una serie de preredactados para cada cita concreta dentro del protocolo de visitas estándar del paciente. Este sistema es válido y fiable a falta de un sistema electrónico de transferencia automática de datos.

Otro aspecto a tener en cuenta es la dificultad en el mantenimiento de la actualización de datos. Para ello se precisa buscar financiación y que ésta sea

constante y mantenida en el tiempo. Las grandes bases nacionales se apoyan en donaciones y la participación de la industria farmacéutica (178) o compañías de seguros. En nuestro ámbito hemos contado con la ayuda de la OSI Bilbao Basurto (Organización Sanitaria Integrada) en 2 ocasiones para contratar un *data manager* especializado y formado por nosotros para ello. En el futuro se pretende, gracias a los presupuestos de los proyectos de investigación básica en los que participamos, mantener actualizados nuestros datos.

El control de calidad se establece con el hecho de que los datos estén ingresados por especialistas o personal formado y con los chequeos que se realizan tras la introducción de los datos por el investigador responsable.

## 7.2.2 RECURSOS DE INVESTIGACIÓN

Una vez que se ha descrito como contribuir a la investigación desde nuestra función de urólogo tenemos la importante tarea de definir al investigador básico las prioridades de investigación. Así la NURA (National Urology Research Agenda), fundación para la investigación de la AUA (auanet.org), presenta como prioridad conocer la etiología de la diversa agresividad de los cánceres de próstata desde indolentes a metastásicos y mortales. En la presente tesis describimos todos los datos registrados sobre los pacientes con cáncer de próstata intervenidos de prostatectomía radical robótica, pero analizamos estadísticamente sólo los resultados oncológicos con un seguimiento mínimo de 60 meses, como ejemplo de tratamiento de los recursos de investigación obtenidos.

**COHORTE** Los resultados oncológicos de la literatura respecto a la PRR se refieren a las grandes series americanas y a los centros europeos de larga trayectoria robótica y experiencia en bases de datos. Los seguimientos que refieren estas series son cortos, máximo 10 años (182) y la mayoría entre 5 y 10 años de seguimiento. Von den Broeck en una revisión sistemática de prostatectomía radical del 2019 (20) selecciona únicamente 5 estudios tras prostatectomía radical (vía abierta, laparoscópica o robótica) con datos de

seguimiento oncológico y criterio de recidiva bioquímica como PSA > 0.2 ng/ml en 2 determinaciones consecutivas, como es nuestro caso. En estas series la recidiva bioquímica se daba entre un 18% y un 50% de los casos (183) (184) (185) (186), aunque los datos en estas series respecto al estadio posquirúrgico no son homogéneos. En nuestra serie con un seguimiento mínimo de 5 años y máximo de 10 (media 6 años) presentan recidiva bioquímica un 27.9%. La recidiva bioquímica no implica progresión a metástasis que en nuestra serie es en un 1.7 %, menor que la media Española (4%)(4). Los estadios clínicos en nuestra cohorte se subdividen en cT1 = 83.3 %, cT2a/b = 14.7% y cT2c y cT3 = 2%, infragrados respecto al posterior estadio patológico de la pieza: pT2 = 79.4%, pT3a = 14.9%, pT3b = 4.7% y pT4 = 1%. Dividiendo a los pacientes por grupos de riesgo de recidiva bioquímica según los criterios de la EAU, los tumores de bajo riesgo representan en nuestra serie un 41.5%, riesgo intermedio 43.6% y alto riesgo y localmente avanzado 14.9%. En la serie europea del Karolinska Hospital (187), eran 60.2%, 33.4% y 6% respectivamente y en Vattikuti Urology Institute 51% bajo riesgo y 49% intermedio y alto riesgo (188). Esta variabilidad de datos depende probablemente del diferente nivel de diagnóstico precoz realizado en cada país.

**FACTORES PRONOSTICOS** Se estudian en nuestra cohorte los factores pronósticos para supervivencia libre de enfermedad (recidiva bioquímica, DFS) y supervivencia libre de metástasis (MFS). Encontramos como factores predictores de manera estadísticamente significativa de DFS y MFS:

- Dentro de los datos patológicos de la biopsia: porcentaje de cilindro afectado y la extensión máxima de un cilindro y el Gleason.
- Datos patológicos de la pieza: Gleason de la pieza, estadio T y estadio N; márgenes positivos e infiltración extraprostática.
- La pregunta nº1 general del test de calidad de vida (SF-12) al mes de la intervención.

## Factores del paciente

Teniendo en cuenta el sesgo de selección de edad de los pacientes intervenidos de cáncer de próstata (edad aproximada < de 75 años o esperanza de vida > de 10 años), la influencia de este factor en el pronóstico no está clara y en nuestra serie no resulta significativa ni para DFS ni MFS. Petterson lo corrobora en la serie sueca de 121392 pacientes y concluye que la edad no es un factor pronóstico. En esta gran serie comunica que los resultados de la radioterapia no influyen en función de la edad y que un peor pronóstico en los pacientes con más edad a los que se les realiza una prostatectomía radical se explica por la selección de los pacientes sometidos a cirugía y por el retraso en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en los pacientes de más edad (21).

Se precisan estudios a gran escala para evaluar la relación entre el factor tabaco, las cardiopatías y la progresión. Nuestra serie presenta un 19.7% de fumadores y un 9.1% de pacientes con cardiopatías, no presentando datos significativos respecto a progresión ni por separado ni asociados. Hay estudios que relacionan ambos factores a progresión del cáncer de próstata (189). Una de las limitaciones de este estudio es que la opción quirúrgica es probablemente eliminada en los pacientes con cardiopatías moderadas o severas.

Nuestra serie presenta un 19.3% de obesidad, no encontrando relación de la misma con la progresión tumoral del cáncer de próstata al igual que nos describen otras series y meta-análisis (189) (73). Diversos estudios avalan sin embargo la relación entre obesidad y carcinogénesis en función de otros factores como, el nivel bajo de vitamina D (190) o relación con la disminución del ejercicio físico (67). Discacciati propone en un meta-análisis disociar la relación de la obesidad en el cáncer de próstata localizado y en el cáncer avanzado y observa una disminución del riesgo en cáncer localizado y aumento del riesgo en cáncer avanzado (71). En un reciente estudio utilizando la base de datos de CaPSURE (191) de pacientes con cáncer de próstata enrolados desde 1996 se concluye que los pacientes obesos son diagnosticados en estadios más avanzados

porque se les diagnostica más tarde probablemente debido a la dificultad de establecer el diagnóstico clínico con tacto rectal. Se precisa más seguimiento y un mayor número de casos para confirmar estos datos pronósticos.

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata debido a la franja etaria en la que la mayoría son diagnosticados ( $63 \pm 6$  años), toman varias medicaciones concomitantes. Las más comunes son estatinas, antihipertensivos y los antidiabéticos orales, lo que dificulta aún más establecer su papel epidemiológico y pronóstico. En nuestra serie, el tratamiento con estatinas o metformina en el momento del diagnóstico no son factores pronósticos significativos. Hemos de considerar que no se han establecido en nuestra serie límites de tiempo de tratamiento previo. La literatura presenta resultados pronósticos opuestos aunque se hayan reportado mecanismos de acción que apoyan el efecto beneficioso de la metformina como su efecto antiproliferativo, reduciendo el nivel de insulina y/o activando la AMP kinasa en el tejido neoplásico (95)(94) o de las estatinas como su efecto inhibidor de la farnesiltransferasa en el desarrollo y progresión del cáncer o la influencia en sí del nivel de colesterol en la agresividad del tumor. Los múltiples estudios de la literatura referidos a las estatinas las relacionan más con disminución del riesgo de ser diagnosticados de cáncer avanzado y metastásico cuando la toma de medicación es prolongada (> de 5 años) pero no influye en los pacientes sometidos a screening (101). En estudios realizados después de prostatectomía radical no se encuentran diferencias en progresión entre los pacientes tratados con estatinas tanto si lo tomaban previamente como si comenzaban después del tratamiento quirúrgico de su cáncer de próstata (192) .

Es conocido que el sistema renina angiotensina a través de sus receptores de angiotensina 1 y 2 ( ATR1 y ATR2) pueden tener un papel en el cáncer de próstata (193). Diversos artículos en la literatura muestran un efecto protector de los antagonistas de los receptores ATR 2 (ARAI) en función del tiempo y la dosis. Ello es probable relación a distintas teorías como son, un papel inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular e inhibición de la angiogénesis

inducida por el tumor, con la consiguiente apoptosis (122) una actividad antiproliferativa en las células del cáncer de próstata inhibiendo la vía de la tirosin kinasa como factor de crecimiento, incluso de actividad citotóxica directa (122) o incremento de la autofagia de las células tumorales (194). Respecto a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), se han encontrado alteraciones en el gen de esta enzima que pueden alterar el comportamiento de este cáncer (120) y la disminución del riesgo de padecer cáncer de próstata (captopril) (195). Los betabloqueantes también parecen tener efecto reduciendo el riesgo de cáncer de próstata (196). Song describe una reducción del riesgo de recurrencia y mortalidad del cáncer de próstata en pacientes que toman ARA II o IECA (197).

En nuestra serie de pacientes prostatectomizados, los resultados respecto a los tratamientos con antihipertensivos en general, muestran datos con significación respecto a disminución de supervivencia libre de metástasis, pero no afectan de manera significativa a DFS. Cuando analizamos por separado los antihipertensivos no hallamos significación con la toma, como tratamiento único, de IECA o de ARAII en cuanto a DFS ni MFS respecto a no tomar medicación ni encontramos diferencias entre ambas medicaciones. En cambio, se muestra un claro peor pronóstico entre los pacientes que toman la asociación de ARAII y IECAs como tratamiento para la HTA, respecto a progresión a metástasis. Esto ocurre si lo comparamos con los pacientes que no toman medicación o que toman otros medicamentos antihipertensivos sin relación con el sistema renina angiotensina como bloqueadores de los canales del calcio, betabloqueantes y diuréticos. Se ha de investigar si los pacientes que tomaban otros antihipertensivos (betabloqueantes o diuréticos) presentaban además de HTA problemas cardiológicos que por sí solos también pueden afectar al desarrollo del cáncer (189), aunque en nuestra serie no lo hemos constatado. No encontramos estudios de combinación de fármacos en la literatura. Santala (112) presenta un análisis comparativo en la población finlandesa incluyendo 14422 pacientes intervenidos de prostatectomía radical tomando diversos

antihipertensivos y en el caso de las combinaciones de antihipertensivos las identifican como casos de tratamientos individuales. Se realizó un análisis de su pronóstico teniendo en cuenta la administración de los fármacos a 1, 3 y 5 años previos a la intervención en cuanto a muerte por cáncer y uso de deprivación androgénica. En este estudio reportan que los pacientes que tomaban antihipertensivos tenían mayor riesgo de tomar terapia antiandrogénica para el cáncer de próstata como tratamiento de segunda línea por progresión tumoral. Song (197), en cambio, muestra en su meta-análisis que IECA y ARAlI reducen el riesgo de recurrencia bioquímica y de mortalidad. No existen aún estudios de combinación de fármacos en la literatura. Uno de los retos de hoy en día para conocer resultados epidemiológicos de estos fármacos es su combinación para el tratamiento de la HTA y además la combinación frecuente de otras medicaciones como los antidiabéticos orales y las estatinas. Nuestro hallazgo sugiere que, si se precisa asociar medicación para tratar la HTA, esta combinación de IECA y ARAlI no sería la adecuada en un paciente prostatectomizado, más aún si presenta otros datos de mal pronóstico.

### ***Factores del paciente: Posibles estudios y limitaciones***

Posibles estudios: Se propone un estudio básico para valoración del mecanismo de respuesta de las células tumorales a la toma combinada de antihipertensivos IECA y ARAlI.

Como limitaciones a nuestro estudio resaltamos que no hay datos de las dosis de la medicación y no hemos utilizado la fecha de comienzo de exposición a la medicación en el análisis actual. También el número de pacientes que progresan es aún limitado. Como fortaleza se destaca la posibilidad de aportar datos epidemiológicos y clínicos completos como el uso de tabaco, IMC, toma de estatinas y antidiabéticos (metformina) concomitante o no, además de muestras de orina, sangre y tejido tumoral de estos pacientes.

### Factores del cáncer pre-cirugía

En el análisis clínico de nuestra cohorte, el incremento de PSA en el momento del diagnóstico está asociado significativamente a DFS en los tres grupos en los que hemos dividido a los pacientes, menor de 5, entre 5 y 10 y mayor de 10 pero no a MFS. El nivel de PSA más constatado en la literatura con respecto a posibilidad de metástasis es el PSA > de 20 (144). La densidad de PSA (PSA en ng/ml dividido por el volumen prostático en ml<sup>2</sup>) resulta en nuestra serie significativo respecto a DFS para el nivel de PSA  $\geq 0,15$  ng/ml<sup>2</sup>. Ya que este nivel puede indicarnos recidiva bioquímica se podría utilizar como nivel para realizar biopsias diagnósticas y niveles menores podrían tenerse en cuenta para evitar dicha prueba (198). Entre los datos del tumor pre-cirugía el significado pronóstico de la categoría T clínica de la clasificación **TNM** de la American Joint Committee on Cancer staging manual (AJCC) y la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) en pacientes con CaP órgano-confinado es muy controvertido. Basar la clasificación únicamente en la subjetividad del tacto rectal para diferenciar cT1c, cT2a, cT2b y cT2c ha hecho que haya estudios con diferencias pronósticas estadísticamente significativas (143) (199) (200) y otros, en los que estas diferencias no se demuestran (201) (202). Estas discrepancias se han traducido en cambios en la clasificación TNM antes mencionada en las sucesivas revisiones realizadas desde su primera descripción en 1977 y que por consenso entre ambas asociaciones (AJCC y UICC), han sido uniformemente aceptadas desde la versión de 1992 (Tabla D1).



Tabla 46 (D1) Discusión - Evolución del estadio T2 de la clasificación TNM según versiones 1992 - 2017

1992	1997	2002	2009	2017
T2a	T2a	T2a	T2a	T2a
T2b		T2b	T2b	T2b
T2c	T2b	T2c	T2c	T2c

En la séptima edición de 2009, para que el estadiaje clínico tuviera mayor valor pronóstico y se adecuara a las guías clínicas, la AJCC introdujo el PSA y el Gleason junto con el estadiaje clínico para crear grupos de riesgo pronóstico (203). Aunque con pequeños cambios, los grupos de riesgo se han mantenido en la última edición, la octava (204). En ella se mantiene la información del tacto rectal como único valor para la clasificación clínica de la categoría T en los pacientes con cáncer órgano-confinado. Ni la imagen con ultrasonidos o la resonancia magnética, ni la información de la biopsia en cuanto a lateralidad o volumen se recomiendan para la categorización T. Se basan para esta conclusión en que para recomendar evaluaciones para el estadio clínico, éstas deben estar bien estandarizadas y ser universalmente accesibles para evitar migraciones de un estadio a otro sin cambios en el pronóstico de los pacientes (205). Sin embargo, aunque en esta última clasificación no tienen en cuenta la lateralidad en la biopsia, solo la del tacto rectal, en nuestra serie el análisis univariante demuestra una significación estadística de peor pronóstico para recidiva bioquímica en los pacientes en los que el tumor en la biopsia es bilateral con respecto a los que tienen tumor sólo en un lóbulo prostático ( $p^{\text{adj}} < 0.001$  para DFS). Todos los factores que hemos cuantificado del tumor en los cilindros de biopsia afectan al pronóstico, pero destacan tanto para DFS como MFS la extensión máxima del tumor en un cilindro en milímetros (<3mm vs >3mm) y el

porcentaje de tumor en un cilindro afectado ( $\leq 30\%$  vs  $>30\%$ ). Estos datos están en consonancia con numerosos trabajos publicados en la literatura que han derivado en la utilización de alguno de estos factores de la biopsia como parte de nomogramas pronósticos (nomograma de Briganti implica al porcentaje de cilindros afectados) (206).

Freedland (207) en su estudio retrospectivo de 992 pacientes de la SEARCH Database no encuentra diferencias en recidiva bioquímica entre cT1c y cT2a ni entre cT2b y cT2c. Sin embargo, éstos tienen una tasa de recidiva significativamente más alta que cT1c y cT2a. Por tanto, dividen a los pacientes en bajo riesgo (cT1c y cT2a) y alto riesgo (cT2b y cT2c) de recidiva bioquímica. Concluyen que la lateralidad de la biopsia, unilateral versus bilateral, añadida al PSA al diagnóstico y al Gleason, es un predictor de recidiva bioquímica más robusto que la clasificación TNM de 1992 y 1997 en pacientes sometidos a prostatectomía radical, afectando fundamentalmente los resultados de los pacientes con estadíos más bajos, T1c y T2a, pero no discriminando T2a y T2b, unilateral, con T2c, bilateral.

Se demuestra en nuestra serie que la bilateralidad en la biopsia y no en la pieza, es un factor pronóstico independiente de forma significativa para recidiva bioquímica. Esto nos puede clasificar a los pacientes con tacto rectal negativo (cT1c) en dos nuevos grupos cT1c y cT1d.

### **Factores del cáncer precirugía 1. Posibles estudios**

Estudio de validación para aplicar en los nomogramas pronósticos el porcentaje del tumor en el cilindro más afectado y la bilateralidad en la biopsia. Se precisan estudios a más largo plazo y con un número mayor de pacientes para validarlo.

La **invasión perineural** en la biopsia se ha relacionado por una parte con la supragradación del Gleason en la pieza de prostatectomía y por otra con un peor pronóstico de recidiva bioquímica (208) (209) (210). Esto implica que su presencia en la biopsia nos puede ayudar a la toma de decisión para realizar un tratamiento de intención curativa en vez de vigilancia activa. En cambio, en nuestra serie no constatamos relación pronóstica significativa de la invasión perineural en la biopsia quizás debido al pequeño porcentaje en la serie (5% de invasión perineural).

Los **grupos de riesgo de recidiva bioquímica** de D'Amico (211) adaptados por la Asociación Europea de Urología (EUA) dividen al cáncer de próstata en grupos de riesgo bajo, intermedio, alto riesgo y localmente avanzado. La clasificación de riesgo de la NCCN (National comprehensive Cancer Network) (212) incluye como grupos de riesgo al muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo. Ambas clasificaciones incluyen un grupo intermedio heterogéneo en cuanto al pronóstico. Es este grupo el que crea una mayor dificultad en la toma de decisiones terapéuticas. En nuestro estudio utilizamos la primera clasificación (EUA) en la que el grupo intermedio es aquel con PSA 10-20ng/ml o Gleason 7 o cT2b, que únicamente se diferencia de la de la NCCN en que esta última incluye al cT2c. Estas definiciones tienen en cuenta factores que se pueden o no asociar, lo que ha hecho que se intente diferenciar entre grupo intermedio favorable (con uno solo de los factores) o desfavorables (con 2 o más factores) (213). El grupo intermedio representa en nuestra cohorte el grupo más amplio (43%) con una tasa de progresión a los 5 años del 35% vs 37% en una serie de CaPSURE (214), siendo el rango de progresión en las diferentes series desde un 2% al 70% (211). En nuestra serie la significación entre los grupos de riesgo es clara en supervivencia libre de enfermedad (DFS) a medida que aumenta el riesgo. En cambio, para MFS no se encuentran diferencias entre los grupos intermedios y alto y si son significativas entre los grupos de riesgos bajos e intermedios. La actitud según las guías europeas actuales en este grupo intermedio sería prostatectomía radical con preservación de bandeletas neurovasculares en el caso de bajo riesgo de extensión extracapsular y debe ser

explicado al paciente para plantear de manera consensuada la técnica más o menos conservadora (144). **La extensión extracapsular** es valorable con estudio de Resonancia magnética prostática que en las fechas de nuestro estudio no se realizaba, por lo que la actitud quirúrgica más o menos agresiva se tomaba en función de los datos de la biopsia, analítica y de la decisión del cirujano. El cirujano 1 y 3 planteaban la estrategia terapéutica en el grupo intermedio considerándolo como de alto grado, con márgenes quirúrgicos amplios y sin preservación de bandeletas neurovasculares y el cirujano 2 planteaba la estrategia con preservación neurovascular o no en función de la sospecha quirúrgica de afectación extraprostática o no. Ambas estrategias válidas en el momento del estudio por no disponer de RMN resultarán excesivas en unos casos y escasas en otros. Dado que el grupo intermedio es el grupo más amplio en nuestra cohorte, y que el cirujano menos agresivo presenta resultados oncológicos peores, debemos hacer un planteamiento menos conservador utilizando nuevos factores pronósticos y pruebas diagnósticas como la RMN para definir adecuadamente la actitud quirúrgica.

### **Factores del cáncer pre-cirugía 2: Posibles estudios**

1. Planteamos un estudio clínico de dos grupos con un factor o 2 o más factores de riesgo intermedio en función del cirujano para constatar si éste puede ser también otro factor de mal pronóstico o de sobre-tratamiento a la hora de mejorar nuestros resultados.
2. Se sugiere la posibilidad de un estudio molecular que valore al grupo de pacientes con grupo de riesgo intermedio que han progresado a metástasis en la línea de búsqueda de biomarcadores para estos pacientes.

El valor pronóstico del grado tumoral **Gleason** descrito hace más de 80 años por D. Gleason (215) ha sido universalmente aceptado por todas las especialidades implicadas en el cáncer de próstata. La nueva clasificación de la International Society of Urological Pathology de 2014 (**ISUP 2014**) (216) separa en dos grupos el Gleason 7 (ISUP 2 e ISUP 3) y agrupa el Gleason 9 y 10 en uno solo, ISUP 5.

En nuestra serie los grupos propuestos por la ISUP son pronósticos de manera significativa tanto para DFS como MFS en biopsia y en pieza. En el estudio pareado por grado de ISUP 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5 y 4-5 del Gleason de la biopsia los resultados no son significativos, en cambio, en la pieza, existen diferencias significativas en todos los análisis comparativos excepto entre el ISUP 3 y el ISUP 4. Esto corrobora la sub-clasificación del Gleason 7 en dos ISUP 2 = 3+4 e ISUP 3 = 4+3 de la nueva clasificación ISUP 2014. El pronóstico de esta nueva clasificación ha sido evaluada en numerosos estudios tanto en pacientes tratados con PRR como con RT (217) (218) (155) y validado para DFS (217) (219) (220) y para MFS (221) en pacientes sometidos a prostatectomía radical. En este caso, tanto para la población total como para los pacientes con recidiva bioquímica la diferencia de pronóstico entre los 5 grupos de la ISUP se producía si se tomaba en la biopsia o en la pieza quirúrgica y se mantenía cuando se ajustaba por numerosos factores de confusión. A pesar de ello, es controvertida la mejora en pronóstico que supone esta nueva clasificación sobre la clásica agrupación de Gleason en tres,  $\leq 6$ , 7 y  $\geq 8$  (221) (222). Por tanto, está por demostrar un mayor factor predictivo y el beneficio clínico que conllevaría la nueva clasificación de 5 grupos de la ISUP sobre los clásicos 3 grupos de grados de Gleason. En nuestra serie se constata la necesidad de tratamiento más agresivo, asociando siempre estudio de extensión en Gleason 4+3 (ISUP3) y no en Gleason 3+4 (ISUP2). Se hace así mismo evidente la diferencia pronóstica entre el ISUP 4 y 5 en nuestra serie.

### **Factores del cáncer pre-cirugía 3: Posibles estudios**

La biopsia nos aporta la información más exacta respecto al pronóstico del paciente previamente a realizar la cirugía. Aun así, los datos son controvertidos. Se precisa descubrir biomarcadores no invasivos sustitutivos de la biopsia y con mayor valor pronóstico.

Impacto de la **técnica quirúrgica** en la progresión de la enfermedad.

En nuestra serie se ha podido constatar que la técnica quirúrgica es un factor determinante con respecto a la DFS (1) pero no con MFS. El cirujano que realiza la intervención sería junto a aspectos técnicos puntuales como la suspensión uretral, la preservación de ligamentos puboprostáticos y la preservación de la fascia, factor de riesgo de recidiva bioquímica pero no de metástasis.

No se ha podido constatar la causa de las diferencias oncológicas entre cirujanos y, aunque la mayoría de autores lo identifican con el número de casos realizados, no siempre se corrobora (70) (13). En nuestra serie los grupos de riesgo de los pacientes eran homogéneos entre los cirujanos. No influye el nº de casos por cirujano en cuanto a porcentaje de márgenes. El cirujano con peor pronóstico realiza porcentualmente mayor número de preservación bilateral, esto es, un 15 y 20% más que los otros 2 cirujanos. Sin embargo, la técnica de preservación neurovascular posterior o posterolateral, o la no preservación no resulta significativa en nuestra serie en relación a progresión, coincidiendo con otras series y revisiones sistemáticas (71). Ates en un análisis multivariante (70) no observó diferencias entre la progresión y los márgenes positivos, la preservación de bandeletas o escisión amplia local realizada por los distintos cirujanos. Por otra parte, hay autores que relacionan preservación de bandeletas con margen positivo ipsilateral (72).

Tampoco hay diferencias entre los cirujanos en cuanto a invasión de ápex y, sin embargo, es la técnica realizada en esta área la que se traduce en un peor pronóstico para DFS (conservación de ligamentos puboprostáticos, fascia endopélvica). En nuestra serie la técnica de una mayor preservación de la fascia endopélvica y la técnica de preservación los ligamentos puboprostáticos a nivel del ápex tienen peor pronóstico para DFS y mejores resultados de continencia, función eréctil y morfométricos del pene. La sección amplia de los ligamentos y posterior suspensión uretral en cambio, tienen mejor pronóstico y peores resultados funcionales y morfométricos. Estos 2 tipos de técnicas sí diferencian

a los cirujanos de nuestra serie. En la literatura no encontramos relación de estas variaciones técnicas con la progresión y si con una mejor continencia (73). Gurú comparó la técnica a realizar a nivel del ápex respecto al complejo venoso dorsal. Evaluó realizar sección atérmica del complejo venoso dorsal (CVD) y después ligadura selectiva, con ligadura no selectiva y después sección atérmica del complejo venoso dorsal. Demostró que la primera opción disminuía el riesgo de márgenes (2% vs 8%). Lei sin embargo, no halló diferencias para ambas opciones en cuanto a márgenes (12%), aunque si mejores resultados funcionales en cuanto a continencia para la sección atérmica de CVD y ligadura selectiva del mismo (74). La serie de Wu evalúa el uso de grapadora para suturar el CVD (16 vs 6% de márgenes) (75). En nuestra serie durante los años del estudio se procede únicamente a ligadura y sección térmica del CVD. De todos los factores estudiados en cuanto al cirujano quizás la actitud quirúrgica más agresiva en el grupo intermedio sea la que favorezca unos mejores resultados oncológicos.

El año de realización de la técnica 2009-2011; 2012-2013 y 2014 no influye en esta serie respecto a DFS ni MFS. Se presenta un ligero peor pronóstico, aunque no significativo, en el año 2014, a pesar de un menor seguimiento. Esto podría ser debido a una menor selección de las características del tumor por una mayor experiencia de los cirujanos. Todo ello nos permite descartar que la curva de aprendizaje influya realmente en el pronóstico. Aunque hay autores que describen, en cirugía radical abierta (76), que ser urólogos experimentados no influye en el pronóstico, hay otros que ven una clara influencia de la curva de aprendizaje (77). También, hay autores que diferencian las curvas de aprendizaje de los que pasan de la experiencia de otras técnicas a la robótica, con los que comienzan directamente en la técnica robótica tutorizados por cirujanos experimentados, disminuyendo los márgenes de 30 a 15%. En nuestro caso, se debe esperar a nuestros resultados a más largo plazo, puesto que esta segunda generación de cirujanos tutorizados tienen aún poco seguimiento, aunque se ve una clara tendencia a mejores resultados.

Los pacientes que habían sido operados previamente a la prostatectomía radical de patología prostática (resección transuretral, enucleación por laser Holmium, ablación por laser verde) ó con cirugías abdominales previas a nivel abdominal o cirugías inguinales no tienen peor pronóstico ni mayor riesgo de márgenes en nuestra serie al igual que los datos que se presentan en la literatura (78) (79) (80) a pesar de la mayor dificultad técnica de estos casos.

Datos como el tiempo de la intervención, el sangrado, el tipo de uretra residual (larga o gruesa vs fina o corta), la presencia o no de lóbulo medio, no influyen en la progresión como se describe en la mayoría de las series (71).

Considerando que la recurrencia temprana del PSA podría deberse a una técnica menos agresiva estudiamos el tiempo a progresión entre los distintos cirujanos y no se hallaron diferencias destacables.

### ***Impacto de la técnica quirúrgica: Limitaciones. Posibles estudios***

Las diferencias técnicas a nivel del cuello vesical no se plasman en nuestro estudio puesto que solo definimos preservación de cuello “sí”, “no” pero no la técnica para su preservación.

Se ha de tener en cuenta que la preservación neurovascular se realiza en tumores con mejores factores pronósticos previos y por tanto menor riesgo de progresión. Este puede ser el motivo de la no influencia pronóstica de este paso de la técnica a pesar de ser una técnica más conservadora de tejido.

*Posibles estudios:* 1. Analizar la preservación neurovascular y el riesgo de márgenes en función del ISUP de la biopsia de próstata en nuestra serie.

2. Analizar la relación margen ipsilateral con preservación unilateral.



## Anatomía patológica de la pieza quirúrgica y pronóstico

El estadio **TNM** basado en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica posee un valor pronóstico consistente. Nuestros resultados lo avalan (a mayor estadio, más riesgo de recidiva bioquímica y metástasis) de manera estadísticamente significativa, tanto en la categoría T como N. En nuestra serie hemos valorado de manera independiente la infiltración extracapsular uni o bilateral (estadio pT3a) que es significativamente de peor pronóstico que el pT2. La subclasificación de la categoría T3 en T3a, extensión extracapsular uni o bilateral y T3b, invasión de vesículas seminales de la clasificación TNM, se ve validada en nuestra serie en un peor pronóstico para T3b de manera significativa para DFS y peor pronóstico aunque no significativo para MFS respecto a T3a. En nuestro estudio nos basamos en el TNM de la edición 6ª que incluía la invasión microscópica del cuello vesical en el T4 en el 2009 y la 7ª en los casos 2010-2014 que no la incluía. En el análisis pareado no hayamos diferencias significativas entre T3 y T4 ni en DFS ni MFS probablemente debido al pequeño número de T4 (1%) en nuestra serie al ser un estudio de PRR, técnica reservada mayoritariamente para los tumores localizados. También puede ser debido a que alguno de los casos considerados como T4 en 2009 podían ser debidos a invasión microscópica del cuello vesical. Esto último no se considera como factor independiente pronóstico en las clasificaciones de 2010 (edición 7ª) y 2017 (edición 8ª) y por tanto en años anteriores de nuestra serie como el 2009 fue clasificado como T4 y posteriormente como T3a (223)(224).

La realización de linfadenectomía en nuestra cohorte se basa en las tablas de Partin (157) hasta 2013, y posteriormente en el nomograma de Briganti (206). En nuestra serie el mero hecho de realizar linfadenectomía es un factor de mal pronóstico para DFS aunque no para MFS, lo que valida tanto las tablas de Partin como el Nomograma de Briganti para clasificar a los pacientes con riesgo de recidiva (225) (226) (227). Preissner (228) en cambio, en su revisión de los datos de 4 hospitales no encuentra diferencias en la evolución oncológica entre los

pacientes a los que se les hizo linfadenectomía y a los que no se les hizo siguiendo los parámetros del nomograma de Briganti.

La presencia de ganglios positivos también es un factor pronóstico en nuestra serie para DFS y MFS. Sin embargo, no encontramos diferencias en cuanto al número de ganglios extraídos ( $\leq 10$  vs  $>10$ ). Withrow (226) no encuentra diferencias pronósticas significativas en el número de ganglios ( $<10$  vs  $>10$ ), Mandell no encuentra diferencias con  $<13$  vs  $>13$  y Abdollah (225), en cambio, encuentra diferencias haciendo el corte en 14 o más ganglios extraídos. Tampoco encontramos diferencias según el número de ganglios afectados ( $\leq 3$  vs  $>3$ ) ni para DFS ni MFS, algo que en la literatura es controvertido ya que hay autores que consideran datos de mal pronóstico el número de ganglios afectados (227), y otros el diámetro máximo del ganglio afectado o la extensión extranodal del tumor (229).

El hecho de que ni el número de ganglios extraídos ni el número de ganglios positivos modifique el pronóstico en nuestra serie puede ser debido a que hemos restringido su realización exclusivamente a los pacientes con factores pronósticos desfavorables, y en cambio otros autores la realizan casi sistemáticamente como parte del estadiaje del tumor.

La **lateralidad** del tumor en la biopsia es un factor de riesgo para DFS, pero no lo es en la pieza quirúrgica. Esto es consistente con las nuevas directrices del TNM del 2017, donde desaparece la sub-clasificación postquirúrgica de los T2 (a, b y c).

El riesgo de recidiva bioquímica y metástasis aumenta de forma progresiva a medida que aumenta el grado en la biopsia de la pieza quirúrgica de forma independiente para todos los grupos de la **clasificación ISUP** 2014. Ajustando el riesgo por pares, no se encuentran diferencias entre el ISUP 1 y 2 ni para DFS ni para MFS. El ISUP 3 resulta ser de peor pronóstico que ISUP 2 en estudio pareado en DFS y sin diferencias significativas respecto a DFS ni MFS que el ISUP 4. Esto nos hace validar la separación del Gleason 7 en gleason 3+4 y 4+3

en concordancia con lo reflejado por Mathieu en el estudio de validación de la nueva clasificación ISUP (222).

La **invasión perineural** es un factor de mal pronóstico en nuestra serie para DFS y se aproxima a la significación en MFS cuando aparece en la pieza quirúrgica. No hallamos referencias en cuanto a relación con metástasis en la literatura, aunque si se ha descrito un mayor riesgo de muerte (230). También está descrito un mayor riesgo de recidiva bioquímica cuando aparece en la pieza quirúrgica (18). Se ha identificado que la cuantificación de la invasión perineural por niveles de 0-3 aumenta el riesgo de progresión (231).

En nuestra serie la presencia combinada de invasión **perineural e infiltración linfovascular** da lugar a un peor pronóstico, aunque no significativo tanto para DFS como MFS. Sólo encontramos un caso con infiltración vascular y sin infiltración perineural. Estos resultados sugieren que la observación de invasión perineural y linfovascular en la pieza deben formar parte del informe anatomopatológico (144). Considerando la capacidad de las células tumorales de diseminarse a través de los vasos linfáticos y del torrente sanguíneo, la invasión linfovascular se ha relacionado con recurrencia después de tratamiento curativo en otros muchos tumores como vejiga (232), cáncer de estómago (233) y cáncer colorrectal (234). Las diferentes series reportan entre un 5 y un 53% de invasión linfovascular en pacientes a los que se les ha realizado PRR y se le ha relacionado con características de mal pronóstico como recurrencia bioquímica o alto grados de Gleason, identificándose como factor independiente de recidiva bioquímica. En esta series estudiadas no se consideró la relación con MFS (235). En nuestro estudio se da infiltración linfovascular en un 1.1% (7 pacientes) de los casos y en 5 de los 7 presentan Gleason  $\geq 8$  por lo que la relación con metástasis probablemente venga dada también por este otro factor muy relacionado con la progresión metastásica. Se precisan estudios con número mayor de casos con esta infiltración.

## **Anatomía patológica de la pieza 1: Posibles estudios**

### *Posibles estudios:*

1. Parece necesario el estudio de la capacidad metastásica de los tumores con invasión linfovascular descrita en la biopsia de la pieza a más largo plazo, quizás paralelamente en estudios clínicos y en estudios en animales de experimentación.
2. Se requieren estudios que relacionen a la invasión linfovascular con otros factores de mal pronóstico.
3. Considera evaluar la relación de la invasión linfovascular y células tumorales circulantes (CTC).

Los **márgenes** quirúrgicos positivos se detectan en un 37.6% de los casos en nuestra serie y son un factor de mal pronóstico tanto para DFS como para MFS. La importancia de los márgenes es controvertida y hay autores que no encuentran relación entre margen positivo y metástasis ni muerte cáncer específica (14). Hay autores que incluso describen efecto protector en un margen positivo (96). Los rangos de márgenes son muy dispares en la literatura dependiendo del número de casos realizados por el centro, del diferente seguimiento de las series y del grado tumoral y van desde 11 al 30% en las series consultadas (97) (98). En nuestra cohorte el grupo más frecuente es el riesgo intermedio y no el bajo riesgo como en las grandes series americanas, que además son realizadas en centros de gran volumen. En nuestra serie aumentan en función del grupo de riesgo bajo, intermedio y alto en un 27%, 46%, 42%, respectivamente. Por ello, podemos considerar que las características de las cohortes se asocian a la disparidad de la tasa de márgenes positivos.

Las grandes series descritas multiinstitucionales, con 8095 casos como la descrita por Patel (99) (con un 16% de casos con márgenes positivos) marcan

una diferencia debido, probablemente, al gran volumen de estas series y al diagnóstico precoz extendido en EEUU, por lo que presentan grados tumorales más bajos. De esta misma manera, hay autores que consideran que las características agresivas del tumor determinan tanto la presencia de márgenes positivos como el mal pronóstico (100) (99). En cuanto al número de casos realizados por el cirujano, la mayoría de las revisiones refieren una disminución de márgenes en función de ello, lo hacen distribuyendo los casos entre 0-50; 51-100; 101-150 y > de 150 (101). En cambio, Zorn selecciona según número de cirugías realizadas por cada cirujano, entre 1-300; 301-500 y 501-700 cirugías y encuentra un rango de márgenes estable entre las series (102). Esto quiere decir que las diferencias se pierden en centros de gran volumen. En esta cohorte se comprueba que la diferencia de los márgenes son estables hasta el caso 650 al menos.

Si subdividimos los márgenes en estadios pT2 y mayor de pT3, en nuestra serie tienen márgenes positivos 32% vs 58% semejante al grupo de Briganti con 1757 pacientes y unos márgenes positivos de 38% en pT2 vs 62% en pT3 (pT3 43% y pT4 19%) (103). En 2012, Novara en una revisión sistemática describía un rango de márgenes positivos en las distintas series, según el estadio pT2 (4-23%) pT3a (29-50%) y pT3b (40-75%) (71).

En nuestra serie el tamaño de los márgenes positivos ( $\leq 3$ mm y/o unifocal ó  $>$  de 3mm y/o multifocal) se relaciona significativamente con la progresión en cuanto a MFS. En la literatura está descrito aumento del riesgo de progresión al respecto del tamaño, la uni o multifocalidad y del Gleason en el punto del margen (104). Briganti, no encuentra diferencias en el pronóstico a recidiva bioquímica según el tamaño y solo demuestran un mayor riesgo a MFS si el tamaño es mayor de 3mm y multifocal se presenta en pacientes con características patológicas más agresivas, es decir, superior o igual a pT3b, grado 4-5 y pN1 (103).

Patel (105) considera el PSA preoperatorio  $>10$ ng/ml como el único factor preoperatorio asociado a mayor riesgo de márgenes y el de mas importante valor

predictivo de márgenes positivos. Está descrito que el alto IMC del paciente incrementa el riesgo de márgenes y, en cambio, el incremento del peso prostático disminuye el riesgo (105). Ficarra con 29.5% de márgenes los relaciona entre otros factores con la invasión perineural y no encuentra relación con la preservación o no de bandeletas neurovasculares (98).

Dentro de los márgenes positivos la variabilidad de afectación en la zona del ápex está descrita en las grandes series, desde Tewari que comunica un 1.4% vs 4.4% según la técnica (106), 21%(107), hasta 28.7% (105), próxima a nuestra serie con 667 pacientes y un 31.7%. En nuestros resultados pronósticos la afectación del ápex aumenta el riesgo de recidiva bioquímica de manera significativa pero no de metástasis. Hay series que no consideran a la afectación del ápex como un factor pronóstico (108) o series que muestran un riesgo de recidiva bioquímica menor que otros márgenes positivos (109). La variabilidad de la forma del ápex valorado por resonancia magnética identifica a la forma del ápex cubriendo la próstata posteriormente como el mayor predictor de margen positivo a eses nivel y de recidiva bioquímica por esta causa (110).

La afectación del cuello (5.3%) no alcanza significación pronóstica en nuestra serie. No se describe si la afectación del cuello es macro o microscópica. En las clasificaciones actuales la afectación microscópica no es un factor independiente de mal pronóstico (82).

## **Anatomía patológica de la pieza 2: Limitaciones. Posibles estudios**

No se ha descrito el valor pronóstico por separado de solo ápex, ó solo cuello afectado macroscópicamente ó solo márgenes laterales.

### *Posibles estudios clínicos:*

1. Estudio de factores pronósticos de márgenes: en función del número de cirugías: 1-50, 50-100 y > 100 y resto de los factores pronósticos de nuestro estudio como la invasión perineural y linfovascular.
2. Dadas las implicaciones pronósticas de la afectación de márgenes en ápex se precisa relacionar la afectación del ápex con las diferentes técnicas de tratamiento de la uretra distal, ligadura del complejo venoso dorsal para evaluar posibles cambios técnicos.
3. Reevaluar la afectación de márgenes según la localización: dividiendo los márgenes según afecte a margen posterolateral, anterior, ápex, cuello vesical o multifocal.
4. Valorar si el Gleason en el margen se asocia al pronóstico.

## **Datos del seguimiento en progresión**

El tercer mes es el más fidedigno para conocer las cifras nadir de PSA posoperatorias. En el estudio se realiza el PSA al mes únicamente a los pacientes de alto riesgo de RB a los que hemos realizado linfadenectomía para valorar el tratamiento adyuvante si precisara. No encontramos diferencias en cuanto al riesgo de metástasis entre los niveles definidos de este primer PSA, entre 0,2-0,4 y los niveles >de 0,4. Aunque los niveles aceptados de riesgo de recurrencia bioquímica son 0,2 (144), Stephenson definió en 2006 el nivel de

PSA=0,4 seguido de otro incremento, como el nivel que mejor definía el mayor riesgo predictivo de metástasis a los 10 años en un 74% de los pacientes (236). Con nuestros datos podemos confirmar que la cifra de PSA= 0.2 a los 3 meses es pronóstica de metástasis significativamente.

A la hora de plantear tratamiento posterior al tratamiento inicial con PR debemos considerar no solo el nivel de PSA postoperatorio sino el resto de factores de riesgo de metástasis y la esperanza de vida, teniendo en cuenta que la media de aparición de metástasis tras la RB son 8 años y desde la aparición de metástasis a la muerte 5 años según la historia natural del cáncer de próstata descrita por Pound (237). Es por ello que para plantear la indicación de tratamiento inicial la consideración de la esperanza de vida es ya una premisa en nuestro centro, pero más aún si cabe, en el momento de ofrecer tratamientos asociados posteriores. El panel de expertos de EAU (238) establece dos niveles de riesgo después de recurrencia bioquímica valorado tras PR: alto riesgo, PSADT $\leq$  12 meses y un Gleason 8-10 o ISUP 4-5, (en nuestra serie el ISUP 4 y 5 tienen diferencia significativa en riesgo de metástasis) y como bajo riesgo PSADT $>$ 12 meses y un ISUP  $<$ 4 (238).

### ***Seguimiento y progresión: Limitaciones y posibles estudios.***

**Limitaciones:** Se debe tener en cuenta que se precisan series a más largo plazo para poder valorar la progresión a metástasis y estudios multiinstitucionales para validar las recomendaciones de riesgo de recurrencia bioquímica.

#### ***Posibles estudios:***

1. Se propone validar que estos dos niveles de riesgo de recidiva bioquímica recomendados por grupos de expertos de la EAU cambien a PSADT $\leq$  a 6 meses e ISUP  $\geq$  4 y PSA  $>$  6 meses e ISUP  $<$  4
2. Búsqueda de marcadores moleculares indicadores de riesgo de metástasis. Los existentes tienen un grado de evidencia intermedia o insuficiente(239) Necesitamos más estudios en este contexto.



## Factores de calidad de vida

Planteamos si la situación general del paciente, su calidad de vida, pueden actuar como factor pronóstico del cáncer de próstata. Se describe en la literatura extensamente sobre los efectos en la calidad de vida, estado de ánimo, función sexual, función urinaria, función intestinal alterada por el tratamiento, pero escasamente sobre el valor pronóstico de ello. En este estudio se valora las 12 cuestiones del test de calidad de vida SF-12, a lo largo del seguimiento y que muestran significación con respecto a DFS e incluso MFS. En el estudio de calidad de vida pretratamiento encontramos que es estadísticamente significativo para DFS la pregunta nº5 que refiere: “durante las últimas 4 semanas han disminuido sus tareas y actividades cotidianas”. Después del tratamiento los pacientes con una calidad de vida peor al mes de la intervención definida en la pregunta nº1 como estado general de salud malo o regular, tienen más riesgo de recidiva bioquímica y de metástasis y este riesgo va disminuyendo a medida que mejora su estado de salud. Los problemas emocionales inferidos en las preguntas ¿se sintió triste y desanimado? y ¿tuvo algún problema emocional? del mes 6 aumentan el riesgo de metástasis. El dolor presente al mes 1 y 3 parece empeorar el pronóstico en cuanto a recidiva bioquímica. Se ha reportado que el dolor en cáncer de próstata implica mayor riesgo de ansiedad y depresión (240) pero no su relación directa con progresión en el cáncer localizado. Estos datos nos hacen pensar que la atención al estatus de calidad de vida puede quizás mejorar el pronóstico.

Se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama que el estrés, ansiedad y la depresión parecen tener relación con la actividad de los linfocitos inmunes NK (*natural killer*) disminuyendo en un 30% su actividad en presencia de depresión (241). Dado que la presencia de células NK indican actividad biológica contra el tumor, la depresión podría empeorar el pronóstico del cáncer, considerándolo un posible marcador psicológico de progresión. Dentro de estudios de psico-oncología se ha visto que además del efecto emocional del diagnóstico y tratamiento del cáncer y la dimensión psicosocial hay mecanismos biológicos

implicados en la progresión del cáncer en estos pacientes. La propia destrucción del tumor que producen los diversos tratamientos (cirugía, quimioterapia, radioterapia), implican un proceso inflamatorio, daño tisular y con ello una producción de citoquinas. Tanto el proceso inflamatorio como la producción de citoquinas están asociados a la aparición de depresión (242). La depresión mantiene una actividad crónica del eje hipotálamo-hipofisario con alteraciones de la producción de cortisol, sistema adrenal, disfunción del sistema inmune (se produce expresión de factor  $\kappa$ -B (NFK $\beta$ ) incremento de la producción de citoquinas, interleukina-1(IL-1), interferón alfa, IL-6 (243), incremento de la angiogénesis, reducción de la actividad de gen supresor tumoral y reducción de la apoptosis celular.(244) A través de todos estos procesos la depresión parece estar asociada a peor pronóstico.

El hecho de preguntar a los pacientes sobre su calidad de vida, sus dificultades y problemas, los llamados PROs (resultados reportados por los pacientes, en sí mismos, ya ayuda a empatizar con el paciente y conseguir mejorar así su estado de salud general. En una revisión sistemática se han relacionado los PROs con un mejor pronóstico en diferentes tumores (245). Según nuestra serie, el momento más informativo a nivel pronóstico para la realización del test es el pre-tratamiento, mes 1 y mes 3.

La valoración de la calidad de vida después de PRR incluyen específicamente no solo la función eréctil y la continencia sino también las alteraciones morfométricas del pene y la climacturia. De estos factores, la climacturia en el mes 3 y 6 post-cirugía está relacionada de manera significativa con la DFS. No encontramos en la literatura estudios que relacionen climacturia con factores de recurrencia bioquímica pudiendo estar relacionado con la afectación probable del estado emocional que refieren los pacientes. También podría asociarse a que es más frecuente que esté presente cuando, a causa de factores de mal pronóstico, no se conservan bandeletas neurovasculares ni cuello vesical.

La valoración de la calidad de vida después de PRR incluye la función eréctil, la continencia, las alteraciones morfométricas del pene y la climacturia. De estos factores, la climacturia en el mes 3 y 6 post-cirugía está relacionada de manera significativa con la DFS. No encontramos en la literatura estudios que relacionen climacturia con factores de recurrencia bioquímica pudiendo estar relacionado con la afectación probable del estado emocional que conlleva. También podría asociarse a que es más frecuente que esté presente cuando no se conservan bandeletas neurovasculares (por factores de mal pronóstico) ni cuello vesical.

### **Calidad de vida. Limitaciones. Posibles estudios**

Se debe realizar una investigación más profunda con más tiempo de seguimiento para validar si el factor “calidad de vida” puede ser incluido en los criterios pronósticos.

#### *Posibles estudios:*

1. Realizar estudio comparativo de los pacientes identificados con estado emocional sin tratamiento específico de psico-oncología vs con tratamiento específico para evaluar la mejoraría pronóstico o no de estos pacientes.
2. Valorar nuevas estrategias terapéuticas que interconecten vía inflamatoria con depresión e inmunidad para tratar a los pacientes con cáncer y depresión.
3. Identificar los mecanismos biológicos que se producen en la depresión y empeoran el pronóstico de cáncer.
4. Conocer las diferencias inmunológicas de los pacientes con mejor y peor calidad de vida.
5. Estudiar dentro de los factores relacionados con la climacturia, la alteración en el estado emocional que provoca en el paciente.

## 7.3 PROPUESTA DE REVISIÓN DE LA ACTITUD CLÍNICA NUEVO SCORE PRONÓSTICO

El estudio nos induce a realizar una serie de consideraciones en nuestro trabajo diario.

*Diagnóstico:*

1. Tener en cuenta la densidad de PSA como factor a valorar a la hora de decidir vigilancia activa como opción terapéutica. Considerar el PSA<sub>d</sub> como otro indicador de realizar o no biopsia diagnóstica en caso de dudas.
2. Score de mal pronóstico añadido a los nomogramas pronósticos validados (Briganti, Partin) hasta ahora en todos los pacientes quirúrgicos:

### **Nuevo score pronóstico al diagnóstico**

**Nomograma elegido validado: PSA; estadio cT; Porcentaje de cilindros afectados**

**cT1d. Biopsia positiva bilateralmente**

**ISUP  $\geq$  3**

**Porcentaje de tumor en el cilindro afectado  $>30\%$**

**invasión linfovascular asociado a invasión perineural**

Si el nomograma validado utilizado no indica riesgo de extensión linfática pero existe cualquiera de los otros 4 puntos del score tomar actitud no conservadora.

## *Estrategia quirúrgica:*

3. La cirugía conservadora de bandeletas se indicará realizarlas en caso de:

Grupo bajo riesgo: en ausencia de factores del nuevo score añadido.

Grupo riesgo intermedio: A los pacientes de riesgo intermedio desde la consulta de cáncer de próstata, solicitar RMN. Tener en cuenta los tres factores indicadores de riesgo intermedio: PSA entre 10 y 20ng/ml ó Gleason igual a 7 ó tacto rectal sospechoso de cáncer en más de la mitad de un lóbulo. Proponer al paciente con un solo factor y RMN sin extensión extracapsular, la posibilidad de cirugía menos extensa con conservación de bandeletas neurovasculares. En caso de indicar esta cirugía conservadora, explicar el riesgo a los pacientes de padecer una enfermedad más avanzada. Indicar la decisión conjunta médico-paciente en la historia clínica.

Tener en cuenta además de lo dicho los datos del score pronóstico que hemos añadido, referidos en el punto 1.

4. Cirugía de preservación de fascia endopélvica y ligamentos puboprostáticos:

Grupo de bajo riesgo en ausencia de factores del nuevo score añadido.

## *Seguimiento*

5. Identificar a los pacientes que pueden necesitar tratamiento por estrés, ansiedad, depresión. Los test para la identificación de ello deben ser preferiblemente realizados, pretratamiento, al mes y a los tres meses de la cirugía. Derivar en caso necesario para tratamiento psico-oncológico.
6. Incidir en evitar el dolor.

## 7.4 LIMITACIONES GENERALES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

### Limitaciones generales de la cohorte:

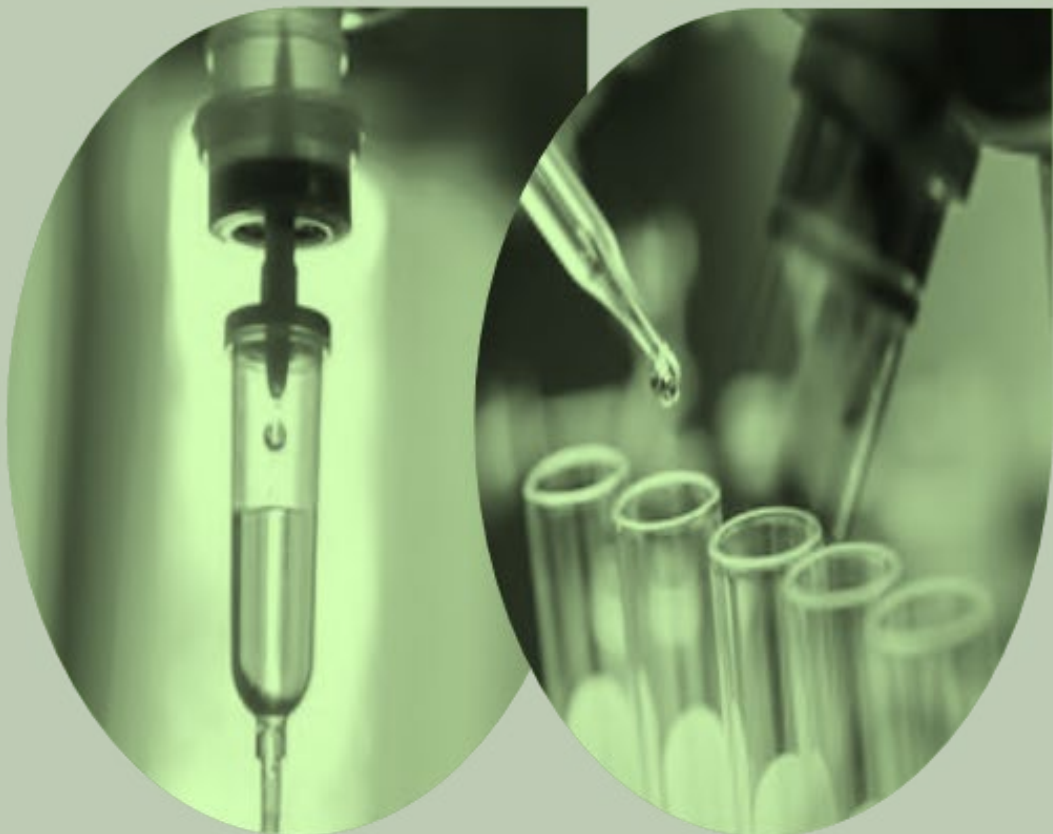
1. El seguimiento de 5 años es suficiente para estudio de DFS pero resulta insuficiente para metástasis conociendo que el tiempo de aparición de éstas son 8 años (237) lo que hace que tengamos un tamaño muestral pequeño en relación a metástasis.
2. El número de linfadenectomías es menor que las indicaciones que serían pertinentes según las evidencias actuales.
3. El número de cuestionarios realizados, aunque es amplio no es completo en toda la serie.

### FORTALEZAS

Los datos son aportados como resultado de un único patólogo experto y 3 cirujanos con experiencia.

Podemos aportar datos epidemiológicos, clínicos y de seguimiento además de muestras de orina, sangre y tejido tumoral de los pacientes a partir del 2012.

# *Conclusiones*







## 8. CONCLUSIONES

Nuestros resultados avalan la hipótesis de partida, demostrando que es posible establecer un circuito de investigación traslacional en un hospital terciario en base a los siguientes puntos:

1. Creación de circuito de investigación integrado en el proceso asistencial para la obtención de material biológico: orina sangre y tejido e información clínica.
2. Diseño de una base de datos fiable en una plataforma con las garantías de seguridad y éticas necesarias. Con registro de datos programado por personal cualificado y actualización continuada que garantice su calidad.
3. Obtención de resultados de factores pronósticos para conocer resultados propios, áreas de mejora y grupos de pacientes a estudio:
  - La asociación de los grupos de fármacos antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonista de los receptores de la angiotensina II, parece asociarse a progresión a metástasis en los pacientes con cáncer de próstata localizado.
  - Creación de un nuevo score pronóstico que incluye: Bilateralidad en biopsia; ISUP>3; invasión linfovascular y perineural y porcentaje del tumor en el cilindro más afectado mayor de 30%.
  - Se plantea considerar la inclusión en los nomogramas de la afectación bilateral en la biopsia para calcular el riesgo de recidiva bioquímica. Proponiendo estadio clínico cT1c con afectación unilateral y cT1d con afectación bilateral.
  - Se corrobora la clasificación de la ISUP 2014 en nuestra serie y TNM 2017. Subrayar la diferenciación pronóstica del ISUP 3.

# Conclusiones

- Selección minuciosa de los pacientes dirigidos a cirugía más conservadora: en base el score propuesto.
  - Pacientes de grupo de riesgo intermedio precisan estudio con RMN y número de factores de riesgo para plantear estrategia terapéutica.
  - Se destaca el valor pronóstico de la calidad de vida, el dolor y el estado de ánimo.
4. Plantear las necesidades de investigación entre los investigadores y sus posibilidades de estudio.
  5. La obtención de biomarcadores no invasivos es una de las metas del presente.

Un estudio traslacional implica enriquecimiento exponencial en conocimientos de todos los investigadores, formulando necesidades de investigación. La colaboración-información-publicación de resultados comunes es fundamental para el éxito, desarrollo y continuidad de un proceso de investigación.

# *Bibliografía*



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española [Internet]. Available from: <https://www.rae.es/>
2. Oslo Manual 2018 - Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation, 4th Edition - en - OECD [Internet]. Available from: <https://www.oecd.org/science/oslo-manual-2018-9789264304604-en.htm>
3. Datos estadísticos de la C.A. de Euskadi [Internet]. Available from: <https://www.eustat.eus/indice.html>
4. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp.* 2013 Jan;37(1):12–9.
5. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer [Internet]. Available from: <http://redecan.org/es/index.cfm>
6. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
7. Rodriguez-Sanchez L, Fernández-Navarro P, López-Abente G, Nuñez O, Fernández de Larrea-Baz N, Jimenez-Moleón JJ, et al. Different spatial pattern of municipal prostate cancer mortality in younger men in Spain. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 Jan 25 [cited 2020 Jan 3];14(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347247/>
8. r01e00000ff26d465eba470b8768b3b21eb0fa254 r01e00000ff26d46733a470b8fa06704e7a27aa0a. Registros de cáncer [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 30]. Available from: <http://www.euskadi.eus/informacion/registros-de-cancer/web01-a3regepi/es/>
9. Intuitive | da Vinci Robotic Assisted Surgical Systems [Internet]. Intuitive Surgical. Available from: <https://www.intuitive.com/>

10. National Center for Advancing Translational Sciences [Internet]. National Center for Advancing Translational Sciences. Available from: <https://ncats.nih.gov/>
11. Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, Schteingart DE, Marantz PR, Anderson KE, et al. Defining translational research: implications for training. *Acad Med J Assoc Am Med Coll.* 2010 Mar;85(3):470–5.
12. Salvador FJC. Gestión sanitaria integral: pública y privada [Internet]. CEF; 2010 Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=730805>
13. Zoellner JM, Porter KJ. Chapter 6 - Translational Research: Concepts and Methods in Dissemination and Implementation Research. In: Coulston AM, Boushey CJ, Ferruzzi MG, Delahanty LM, editors. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease (Fourth Edition)* [Internet]. Academic Press; 2017 p. 125–43. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128029282000060>
14. Pomeroy C, Sanfilippo F. How Research Can and Should Inform Public Policy. *Transform Acad Health Cent Meet Chall Healthc Chang Landsc.* 2015 Apr 7;179–91.
15. Biobanco Vasco - Quienes somos [Internet]. Available from: <https://www.biobancovasco.org/es/PD5-quienes-somos.html>
16. Tecnalia Corporacion Tecnologica| AZTI-Tecnalia [Internet].. Available from: <https://www.tecnalia.es/proyectos-item/azti-tecnalia>
17. Moussa H, Nguile-Makao M, Robitaille K, Guertin M-H, Allaire J, Pelletier J-F, et al. Omega-3 Fatty Acids Survey in Men under Active Surveillance for Prostate Cancer: from Intake to Prostate Tissue Level. *Nutrients.* 2019 Jul 16;11(7).
18. Zhang L-J, Wu B, Zha Z-L, Qu W, Zhao H, Yuan J, et al. Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2018 Feb 1;18(1):5.
19. Liu H, Zhou H, Yan L, Ye T, Lu H, Sun X, et al. Prognostic significance of six

clinicopathological features for biochemical recurrence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018 Aug 14;9(63):32238–49.

20. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2019 Jun;75(6):967–87.

21. Pettersson A, Robinson D, Garmo H, Holmberg L, Stattin P. Age at diagnosis and prostate cancer treatment and prognosis: a population-based cohort study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 01;29(2):377–85.

22. Chen Y-C, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family History of Prostate and Breast Cancer and the Risk of Prostate Cancer in the PSA era. *The Prostate*. 2008 Oct 1;68(14):1582–91.

23. Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer*. 2002 Sep 15;95(6):1346–53.

24. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol*. 2017 Feb;44(1):47–56.

25. Albright F, Lowrance W, Dechet C, Stephenson R, Albright LC. 1930 Personalized risk prediction for prostate cancer according to specific family history. *J Urol*. 187(4):e779.

26. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10).

27. Bernstein Adrien, Golan Ron, Shoag Jonathan, Dinerman Brian, Hu Jim C. Pd47-03 family history and increased risk of clinically significant prostate cancer in the plco cancer screening trial. *J Urol*. 2017 Apr 1;197(4S):e897–e897.

28. Cohen Seth A., Palazzi Kerrin L., Park Samuel K., Parsons J. Kellogg, Kane Christopher J. 1636 lethality of prostate cancer in a primary relative does not appear to

increase the risk of aggressive malignancy. *J Urol*. 2012 Apr 1;187(4S):e661–e661.

29. AUA 2018: Is Fatal Family History in Prostate Cancer a Predictor of Radical Prostatectomy Outcomes? [Internet]. Available from:

<https://www.urotoday.com/conference-highlights/aua-2018/aua-2018-prostate-cancer/104453-aua-2018-is-fatal-family-history-in-prostate-cancer-a-predictor-of-radical-prostatectomy-outcomes.html>

30. Thomas J-A, Gerber L, Moreira DM, Hamilton RJ, Bañez LL, Castro-Santamaria R, et al. Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study (R1). *J Intern Med*. 2012 Jul;272(1):85–92.

31. (3) 333 Family history of various cancers and the risk of incident prostate cancer in the PLCO trial | Request PDF [Internet]. ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/251482240\\_333\\_](https://www.researchgate.net/publication/251482240_333_)

32. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang S-C, Stoffel EM, Kastrinos F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1713–8.

33. Spees CK, Kelleher KJ, Abaza R, Clinton SK. Prostate Cancer and Li-Fraumeni Syndrome: Implications for Screening and Therapy. *Urol Case Rep*. 2015 Mar;3(2):21–3.

34. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):68–76.

35. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143–8.

36. Walsh PC. The Search for the Missing Heritability of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;72(5):657–9.

37. Seppälä EH, Ikonen T, Mononen N, Autio V, Rökman A, Matikainen MP, et al.

CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. *Br J Cancer*. 2003 Nov 17;89(10):1966–70.

38. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *The Prostate*. 2019;79(8):880–95.

39. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):141–9.

40. Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol*. 2017;71(5):740–7.

41. Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol*. 2010 May;183(5):1792–6.

42. Robbins HA, Engels EA, Pfeiffer RM, Shiels MS. Age at cancer diagnosis for blacks compared with whites in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Mar;107(3).

43. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 - Previous Version - SEER Cancer Statistics [Internet]. SEER. Available from:  
[https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2008/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2008/index.html)

44. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 - Previous Version - SEER Cancer Statistics [Internet]. SEER. Available from:  
[https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2007/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/index.html)

45. Lichtensztajn DY, Gomez SL, Sieh W, Chung BI, Cheng I, Brooks JD. Prostate Cancer Risk Profiles of Asian-American Men: Disentangling the Effects of Immigration Status and Race/Ethnicity. *J Urol*. 2014 Apr 1;191(4):952–6.



46. Bratton BA, Maly IV, Hofmann WA. Effect of polyunsaturated fatty acids on proliferation and survival of prostate cancer cells. *PLOS ONE*. 2019 Jul 17;14(7):e0219822.
47. Castelló A, Boldo E, Amiano P, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Gómez-Acebo I, et al. Mediterranean Dietary Pattern is Associated with Low Risk of Aggressive Prostate Cancer: MCC-Spain Study. *J Urol*. 2018;199(2):430–7.
48. Moore MA, Baumann F, Foliaki S, Goodman MT, Haddock R, Maraka R, et al. Cancer Epidemiology in the Pacific Islands - Past, Present and Future. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2010;11(0 2):99–106.
49. Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1223–33.
50. Nutrient-based dietary patterns and prostate cancer risk: a case-control study from Italy. - PubMed - NCBI [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24515125>
51. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM, et al. Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *J Urol*. 2010 Jan;183(1):345–50.
52. Fabiani R, Minelli L, Bertarelli G, Bacci S. A Western Dietary Pattern Increases Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2016 Oct 12;8(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084014/>
53. Wu K, Hu FB, Willett WC, Giovannucci E. Dietary Patterns and Risk of Prostate Cancer in U.S. Men. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2006 Jan 1;15(1):167–71.
54. Muller DC, Severi G, Baglietto L, Krishnan K, English DR, Hopper JL, et al. Dietary Patterns and Prostate Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2009 Nov 1;18(11):3126–9.

55. De Nunzio C, Andriole GL, Thompson IM, Freedland SJ. Smoking and Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2015 Aug;1(1):28–38.
56. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1054–64.
57. Riviere P, Kumar A, Luterstein E, Vitzthum LK, Nalawade V, Sarkar RR, et al. Tobacco smoking and death from prostate cancer in US veterans. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019 Oct 17;
58. Rieken M, Shariat SF, Kluth LA, Fajkovic H, Rink M, Karakiewicz PI, et al. Association of Cigarette Smoking and Smoking Cessation with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in Patients Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):949–56.
59. Moreira DM, Nickel JC, Gerber L, Muller RL, Andriole GL, Castro-Santamaria R, et al. Smoking Is Associated with Acute and Chronic Prostatic Inflammation: Results from the REDUCE Study. *Cancer Prev Res Phila Pa*. 2015 Apr;8(4):312–7.
60. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt E):1–538.
61. Demoury C, Karakiewicz P, Parent M-E. Association between lifetime alcohol consumption and prostate cancer risk: A case-control study in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol*. 2016 Dec;45:11–7.
62. Downer MK, Kenfield SA, Stampfer MJ, Wilson KM, Dickerman BA, Giovannucci EL, et al. Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Jun 10;37(17):1499–511.
63. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational

studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.

64. Samanic C, Chow W-H, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control CCC*. 2006 Sep;17(7):901–9.

65. Bjørge T, Häggström C, Ghaderi S, Nagel G, Manjer J, Tretli S, et al. BMI and weight changes and risk of obesity-related cancers: a pooled European cohort study. *Int J Epidemiol*. 2019 Dec 1;48(6):1872–85.

66. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):794–8.

67. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2002 Aug;11 Suppl 2:S94-100.

68. Yang L, Drake BF, Colditz GA. Obesity and Other Cancers. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 7;34(35):4231–7.

69. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*. 2013;64:45–57.

70. Gong Z, Neuhaus ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006 Oct;15(10):1977–83.

71. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Jul;23(7):1665–71.

72. Liang Y, Ketchum NS, Goodman PJ, Klein EA, Thompson IM. Is there a role for

body mass index in the assessment of prostate cancer risk on biopsy? *J Urol*. 2014 Oct;192(4):1094–9.

73. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control CCC*. 2006 Oct;17(8):989–1003.

74. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2000 Nov;24(11):1433–7.

75. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, English DR, Tilley W, Hopper JL, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006 Jan;15(1):86–91.

76. Liang Y, Ankerst DP, Sanchez M, Leach RJ, Thompson IM. Body mass index adjusted prostate-specific antigen and its application for prostate cancer screening. *Urology*. 2010 Nov;76(5):1268.e1-6.

77. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA*. 2007 Nov 21;298(19):2275–80.

78. Solomon KR, Freeman MR. The Complex Interplay Between Cholesterol and Prostate Malignancy. *Urol Clin North Am*. 2011 Aug;38(3):243–59.

79. Solomon KR, Pelton K, Boucher K, Joo J, Tully C, Zurakowski D, et al. Ezetimibe is an inhibitor of tumor angiogenesis. *Am J Pathol*. 2009 Mar;174(3):1017–26.

80. Jamnagerwalla J, Howard LE, Allott EH, Vidal AC, Moreira DM, Castro-Santamaria R, et al. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(2):252–9.

81. Platz EA, Till C, Goodman PJ, Parnes HL, Figg WD, Albanes D, et al. Men with low serum cholesterol have a lower risk of high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2009 Nov;18(11):2807–13.
82. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015 Jul;24(7):1086–93.
83. Leitzmann MF, Ahn J, Albanes D, Hsing AW, Schatzkin A, Chang S-C, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Causes Control CCC*. 2008 Dec;19(10):1267–76.
84. Hong SK, Oh JJ, Byun S-S, Hwang SI, Lee HJ, Choe G, et al. Impact of diabetes mellitus on the detection of prostate cancer via contemporary multi ( $\geq 12$ )-core prostate biopsy. *The Prostate*. 2012 Jan;72(1):51–7.
85. Abdollah F, Nini A, Bianchi M, Passoni NM, Karakiewicz P, Salonia A, et al. 340 Long term diabetes mellitus increases the risk of poorly differentiated tumor in prostate cancer patients. *J Urol* [Internet]. 2013 Apr;189(4S). Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.02.1726>
86. Beckmann K, Russell B, Josephs D, Garmo H, Haggstrom C, Holmberg L, et al. Chronic inflammatory diseases, anti-inflammatory medications and risk of prostate cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Jun 21;19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588859/>
87. Burns JA, Weiner AB, Catalona WJ, Li EV, Schaeffer EM, Hanauer SB, et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;75(5):846–52.
88. Liang Z, Xie B, Li J, Wang X, Wang S, Meng S, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 11;6:31358.

89. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TIL. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control CCC*. 2009 Sep;20(7):1181–92.
90. Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2014 Aug;38(4):329–38.
91. May M, Kalisch R, Hoschke B, Juretzek T, Wagenlehner F, Brookman-Amisshah S, et al. [Detection of papillomavirus DNA in the prostate: a virus with underestimated clinical relevance?]. *Urol Ausg A*. 2008 Jul;47(7):846–52.
92. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006 Nov 1;66(21):10269–73.
93. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Cufi S, Martin-Castillo B, Menendez JA. Metformin activates an ataxia telangiectasia mutated (ATM)/Chk2-regulated DNA damage-like response. *Cell Cycle Georget Tex*. 2011 May 1;10(9):1499–501.
94. Murtola TJ, Tammela TLJ, Lahtela J, Auvinen A. Antidiabetic medication and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2008 Oct 15;168(8):925–31.
95. Azoulay L, Dell’Aniello S, Gagnon B, Pollak M, Suissa S. Metformin and the incidence of prostate cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2011 Feb;20(2):337–44.
96. Margel D, Urbach DR, Lipscombe LL, Bell CM, Kulkarni G, Austin PC, et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3069–75.
97. Klotz L, Venier N, Vandersluis A, Besla R, Fleshner N, Pollak MN, et al. Utilizing metformin to enhance the efficacy of androgen-deprivation therapy in the treatment of

prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7\_suppl):22–22.

98. Tan N, Klein EA, Li J, Moussa AS, Jones JS. Statin use and risk of prostate cancer in a population of men who underwent biopsy. *J Urol*. 2011 Jul;186(1):86–90.

99. Mondul AM, Caffo B, Platz EA. Minimal detection bias in the inverse association between statin drug use and advanced prostate cancer risk: A simulation study. *Cancer Epidemiol*. 2011 Aug;35(4):e6–11.

100. Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA, Freedland SJ. The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Nov 5;100(21):1511–8.

101. Platz EA, Tangen CM, Goodman PJ, Till C, Parnes HL, Figg WD, et al. Statin drug use is not associated with prostate cancer risk in men who are regularly screened. *J Urol*. 2014 Aug;192(2):379–84.

102. Miyazawa Y, Sekine Y, Kato H, Furuya Y, Koike H, Suzuki K. Simvastatin Up-Regulates Annexin A10 That Can Inhibit the Proliferation, Migration, and Invasion in Androgen-Independent Human Prostate Cancer Cells. *The Prostate*. 2017;77(4):337–49.

103. Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJF, Guchelaar H-J. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004 Nov;30(7):609–41.

104. Van Rompay MI, Solomon KR, Nickel JC, Ranganathan G, Kantoff PW, McKinlay JB. Prostate cancer incidence and mortality among men using statins and non-statin lipid-lowering medications. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2019 May;112:118–26.

105. Fowke JH, Motley SS. Statin use linked with a decrease in the conversion from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) to prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2018 28;39(6):819–25.

106. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Dec

20;98(24):1819–25.

107. Jacobs EJ, Rodriguez C, Bain EB, Wang Y, Thun MJ, Calle EE. Cholesterol-lowering drugs and advanced prostate cancer incidence in a large U.S. cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2007 Nov;16(11):2213–7.

108. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts ACG, Richel DJ, Guchelaar H-J. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Jun 15;22(12):2388–94.

109. Breau RH, Karnes RJ, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobsen SJ, Nehra A, et al. The association between statin use and the diagnosis of prostate cancer in a population based cohort. *J Urol.* 2010 Aug;184(2):494–9.

110. Joentausta RM, Rannikko A, Murtola TJ. Prostate cancer survival among statin users after prostatectomy in a Finnish nationwide cohort. *The Prostate.* 2019;79(6):583–91.

111. Siltari A, Murtola TJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Antihypertensive drugs and prostate cancer risk in a Finnish population-based cohort. *Scand J Urol.* 2018 Dec;52(5–6):321–7.

112. Santala EE, Rannikko A, Murtola TJ. Antihypertensive drugs and prostate cancer survival after radical prostatectomy in Finland-A nationwide cohort study. *Int J Cancer.* 2019 01;144(3):440–7.

113. Brohée L, Peulen O, Nusgens B, Castronovo V, Thiry M, Colige AC, et al. Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression. *Sci Rep.* 2018 May 4;8(1):1–14.

114. Domińska K, Okła P, Kowalska K, Habrowska-Górczyńska DE, Urbanek KA, Ochędalski T, et al. Angiotensin 1-7 modulates molecular and cellular processes central to the pathogenesis of prostate cancer. *Sci Rep.* 2018 25;8(1):15772.



115. Cao L, Zhang S, Jia C-M, He W, Wu L-T, Li Y-Q, et al. Antihypertensive drugs use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Urol*. 2018 Mar 7;18(1):17.
116. Shiota M, Kobayashi T, Kashiwagi E, Takeuchi A, Inokuchi J, Tatsugami K, et al. Prognostic significance of antihypertensive agents in men with castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*. 2019 Nov;37(11):813.e21-813.e26.
117. Wegman-Ostrosky T, Soto-Reyes E, Vidal-Millán S, Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. 2015 Jun;16(2):227–33.
118. Chow L, Rezmann L, Catt KJ, Louis WJ, Frauman AG, Nahmias C, et al. Role of the renin-angiotensin system in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Apr 29;302(2):219–29.
119. Schunkert H, Hense HW, Andus T, Riegger GA, Straub RH. Relation between dehydroepiandrosterone sulfate and blood pressure levels in a population-based sample. *Am J Hypertens*. 1999 Nov;12(11 Pt 1):1140–3.
120. Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S, Pinto D, Lobo F, Morais A, et al. Linkage of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism to the progression of human prostate cancer. *J Pathol*. 2004 Mar;202(3):330–5.
121. Uemura H, Ishiguro H, Nagashima Y, Sasaki T, Nakaigawa N, Hasumi H, et al. Antiproliferative activity of angiotensin II receptor blocker through cross-talk between stromal and epithelial prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2005 Nov;4(11):1699–709.
122. Alhusban A, Al-Azayzih A, Goc A, Gao F, Fagan SC, Somanath PR. Clinically relevant doses of candesartan inhibit growth of prostate tumor xenografts in vivo through modulation of tumor angiogenesis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Sep;350(3):635–45.
123. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in

Candidates for Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):179–92.

124. Martini A, Gandaglia G, Fossati N, Scuderi S, Bravi CA, Mazzone E, et al. Defining Clinically Meaningful Positive Surgical Margins in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2019 Apr 5; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931119300392>

125. Duncan C, Teh J, Jayarajan J, Liodakis P. Robotic prostatectomy following previous major abdominal surgeries resulting from gunshot injury. *Urol Case Rep*. 2019 May 1;24:100861.

126. Di Pierro GB, Grande P, Mordasini L, Danuser H, Mattei A. Robot-assisted radical prostatectomy in the setting of previous abdominal surgery: Perioperative results, oncological and functional outcomes, and complications in a single surgeon's series. *Int J Surg*. 2016 Dec 1;36:170–6.

127. Abedali ZA, Calaway AC, Large T, Koch MO, Lingeman JE, Boris RS. Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Patients with a History of Holmium Laser Enucleation of the Prostate: The Indiana University Experience. *J Endourol*. 2020 Feb;34(2):163–8.

128. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*. 2016 Aug 1;70(2):301–11.

129. Patel VR, Schatloff O, Chauhan S, Sivaraman A, Valero R, Coelho RF, et al. The Role of the Prostatic Vasculature as a Landmark for Nerve Sparing During Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Mar 1;61(3):571–6.

130. Takahara K, Sumitomo M, Fukaya K, Jyoudai T, Nishino M, Hikichi M, et al. Clinical and oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy with nerve sparing vs. non-nerve sparing for high-risk prostate cancer cases. *Oncol Lett*. 2019 Oct;18(4):3896–902.

131. Tewari AK, Bigelow K, Rao S, Takenaka A, El-Tabi N, Te A, et al. Anatomic Restoration Technique of Continence Mechanism and Preservation of Puboprostatic Collar: A Novel Modification to Achieve Early Urinary Continence in Men Undergoing Robotic Prostatectomy. *Urology*. 2007 Apr 1;69(4):726–31.
132. Vis AN, van der Poel HG, Ruiters AEC, Hu JC, Tewari AK, Rocco B, et al. Posterior, Anterior, and Periurethral Surgical Reconstruction of Urinary Continence Mechanisms in Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Description and Video Compilation of Commonly Performed Surgical Techniques. *Eur Urol*. 2019 Dec;76(6):814–22.
133. Shah SJ, Goyal V, Sachar R, Nath AK, Jain N, Kapadia K. Seminal vesicle sparing laparoscopic radical prostatectomy using a low-energy source: Better continence and potency. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2009 Apr;25(2):199–202.
134. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol*. 2009 Sep;56(3):472–8.
135. Ucar M, Varol AT, Gülkesen KH, Caylan AE, Kutlu Ö, Güntekin E. Does The Learning Curve Affect the Surgical, Functional, and Oncologic Outcomes in Bilateral Nerve-Sparing Robot Assisted Laparoscopic Prostatectomy? *Cureus*. 2019 Jul 30;11(7):e5274.
136. Pooli A, Salmasi A, Johnson DC, Lenis AT, Faiena I, Lebacle C, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy in the United States: Institutional variations and predictive factors. *Urol Oncol*. 2020 Jan;38(1):1.e17-11.e23.
137. Barzi A, Lara PN, Tsao-Wei D, Yang D, Gill IS, Daneshmand S, et al. Influence of the facility caseload on the subsequent survival of men with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Cancer*. 2019 Aug 9;
138. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate

cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*. 2017 Oct;51(5):345–50.

139. Inman BA, Frank I, Boorjian SA, Akornor JW, Karnes RJ, Leibovich BC, et al. Dynamic prediction of metastases after radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int*. 2011 Dec;108(11):1762–8.

140. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int*. 2012 Jan;109(1):32–9.

141. Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, Oromendia C, Ballman KV, Hershman DL, et al. Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm. *J Urol*. 2017;197(2):363–8.

142. Morote J, Celma A, Roche S, de Torres IM, Mast R, Semedey ME, et al. Who Benefits from Multiparametric Magnetic Resonance Imaging After Suspicion of Prostate Cancer? *Eur Urol Oncol*. 2019 Nov;2(6):664–9.

143. Tollefson MK, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Boorjian SA. The impact of clinical stage on prostate cancer survival following radical prostatectomy. *J Urol*. 2013 May;189(5):1707–12.

144. EAU Guidelines on Prostate Cancer | Uroweb [Internet]. [cited 2018 Mar 31]. Available from: <http://uroweb.org/course/eau-guidelines-on-prostate-cancer/>

145. Markowski MC, Chen Y, Feng Z, Cullen J, Trock BJ, Suzman D, et al. PSA Doubling Time and Absolute PSA Predict Metastasis-free Survival in Men With Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(6):470-475.e1.

146. Teeter AE, Presti JC, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, et al. Does PSADT after Radical Prostatectomy Correlate with Overall Survival? — A Report from the SEARCH Database Group. *Urology*. 2011 Jan;77(1):149–53.

147. Bourke L, Boorjian SA, Briganti A, Klotz L, Mucci L, Resnick MJ, et al. Survivorship and improving quality of life in men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Sep;68(3):374–83.
148. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005 Apr;19(2):135–50.
149. López JEM. Tratamiento del cáncer de próstata localizado: prostatectomía radical robotizada versus braquiterapia prostática. Revisión sistemática de la literatura y serie de casos. *Radic Prostatectomy*. :104.
150. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun;49(6):822–30.
151. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
152. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MAG, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009 Sep;10(9):865–71.
153. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, Oerlemans S, Mols F, Aaronson NK, et al. The EORTC QLQ-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the “Real-World”: Results from the Population-Based PROFILES Registry. *The Oncologist*. 2019 Oct 31;
154. Wang Y-H, Li J-Q, Shi J-F, Que J-Y, Liu J-J, Lappin JM, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry*. 2019 Nov 19;
155. Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, Steigler A, Murray JD, Atkinson C, et al.

Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 “RADAR” trial clinical data. *Pathology (Phila)*. 2015 Oct;47(6):520–5.

156. Patel VR, Tully AS, Holmes R, Lindsay J. Robotic radical prostatectomy in the community setting--the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):269–72.

157. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001 Dec;58(6):843–8.

158. Philippou YA, Jung JH, Steggall MJ, O’Driscoll ST, Bakker CJ, Bodie JA, et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 23;10:CD012414.

159. Frey AU, Sønksen J, Fode M. Neglected side effects after radical prostatectomy: a systematic review. *J Sex Med*. 2014 Feb;11(2):374–85.

160. Anderson CA, Omar MI, Campbell SE, Hunter KF, Cody JD, Glazener CMA. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 20;1:CD001843.

161. Prostate Cancer Nomograms: Pre-Radical Prostatectomy | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. Available from: [https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre\\_op](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op)

162. Jiang W, Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Jun Y, et al. The impact of lymphovascular invasion in patients with prostate cancer following radical prostatectomy and its association with their clinicopathological features: An updated PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(49):e13537.

163. Oikawa M, Tanaka T, Narita T, Noro D, Iwamura H, Tobisawa Y, et al. Impact of the Proportion of Biopsy Positive Core in Predicting Biochemical Recurrence in

Patients with Pathological Pt2 and Negative Resection Margin Status after Radical Prostatectomy. *Pathol Oncol Res POR*. 2020 Jan 8;

164. Holze S, Mende M, Healy KV, Koehler N, Gansera L, Truss MC, et al. Comparison of various continence definitions in a large group of patients undergoing radical prostatectomy: a multicentre, prospective study. *BMC Urol*. 2019 Jul 25;19(1):70.

165. Yiou R, Bütow Z, Parisot J, Binhas M, Lingombet O, Augustin D, et al. Is it worth continuing sexual rehabilitation after radical prostatectomy with intracavernous injection of alprostadil for more than 1 year? *Sex Med*. 2015 Mar;3(1):42–8.

166. O’Neil BB, Presson A, Gannon J, Stephenson RA, Lowrance W, Dechet CB, et al. Climacturia after definitive treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2014 Jan;191(1):159–63.

167. Ugalde-Olano A, Egia A, Fernández-Ruiz S, Loizaga-Iriarte A, Zuñiga-García P, Garcia S, et al. Methodological aspects of the molecular and histological study of prostate cancer: focus on PTEN. *Methods San Diego Calif*. 2015 May;77–78:25–30.

168. Tienforti D, Sacco E, Marangi F, D’Addressi A, Racioppi M, Gulino G, et al. Efficacy of an assisted low-intensity programme of perioperative pelvic floor muscle training in improving the recovery of continence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):1004–10.

169. Aydın Sayılan A, Özbaş A. The Effect of Pelvic Floor Muscle Training On Incontinence Problems After Radical Prostatectomy. *Am J Mens Health*. 2018;12(4):1007–15.

170. ¿Cuál es la importancia de los checklist en una empresa? - Software ISO [Internet]. Available from: <https://www.isotools.org/2018/08/21/importancia-de-checklist-en-una-empresa/>

171. Clinical Research to Clinical Practice — Lost in Translation? | NEJM [Internet].. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa035507>

172. Eberli D, Atala A. Basic science research in urology training. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2009;25(2):217–20.
173. Olumi AF, DeWolf WC. The hybrid of basic science and clinical training for the urologic oncologist: Necessity or waste? *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2009 Mar 1;27(2):205–7.
174. Reis ST, Feitosa EB, Pontes-Junior J, Marin CC, Abe DK, Crippa A, et al. Tumor banks: the cornerstone of basic research in urology. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2010 Jun;36(3):348–54.
175. Xu Y, Yang K. Design and construction of translational medicine platform for urologic oncology. *Transl Androl Urol*. 2012 Mar;1(1):71–5.
176. PDCA Cycle - What is the Plan-Do-Check-Act Cycle? | ASQ [Internet]. [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://asq.org/quality-resources/pdca-cycle>
177. Matheus WE, Ferreira U, Brandão EA, Ferruccio AA, Billis A. The importance of histopathologic review of biopsies in patients with prostate cancer referred to a tertiary uro - oncology center. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2019;45(1):32–7.
178. Porten SP, Cooperberg MR, Konety BR, Carroll PR. The example of CaPSURE: lessons learned from a national disease registry. *World J Urol*. 2011 Jun;29(3):265–71.
179. Akaza H, Kim CS, Carroll P, Choi IY, Chung BH, Cooperberg MR, et al. Seventh Joint Meeting of K-J-CaP and CaPSURE: extending the global initiative to improve prostate cancer management. *Prostate Int*. 2014;2(2):50–69.
180. Braeckman J, Michielsen D. Prognostic factors in prostate cancer. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2007;175:25–32.
181. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, Stier DM, Mazonson P, Fisk R, et al. The CaPSURE database: a methodology for clinical practice and research in prostate cancer. CaPSURE Research Panel. *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. Urology*. 1996 Nov;48(5):773–7.



182. Diaz M, Peabody JO, Kapoor V, Sammon J, Rogers CG, Stricker H, et al. Oncologic outcomes at 10 years following robotic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1168–76.
183. Giovacchini G, Ciarmiello A, Giovannini E, Fodor A, Cozzarini C, Mapelli P, et al. The relationship between local recurrences and distant metastases in prostate cancer: can 11C-choline PET/CT contribute to understand the link? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):962–9.
184. Fryczkowski M, Bryniarski P, Szczębara M, Suchodolski M, Paradysz A. The impact of adjuvant therapy in patients with biochemical recurrence on prostate cancer progression and mortality five years after radical prostatectomy. *Cent Eur J Urol*. 2011;64(4):218–22.
185. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer. *Cancer*. 2008;112(2):307–14.
186. Choueiri TK, Chen M-H, D'Amico AV, Sun L, Nguyen PL, Hayes JH, et al. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. *Cancer*. 2010;116(8):1887–92.
187. Sooriakumaran P, Haendler L, Nyberg T, Gronberg H, Nilsson A, Carlsson S, et al. Biochemical Recurrence After Robot-assisted Radical Prostatectomy in a European Single-centre Cohort with a Minimum Follow-up Time of 5 Years. *Eur Urol*. 2012 Nov 1;62(5):768–74.
188. Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, et al. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. *Eur Urol*. 2010 Dec;58(6):838–46.
189. (1) (PDF) Associations between coronary heart disease, obesity and histological prostate cancer [Internet]. ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/6787402\\_Associations\\_between\\_coronary\\_heart\\_disease\\_obesity\\_and\\_histological\\_prostate\\_cancer](https://www.researchgate.net/publication/6787402_Associations_between_coronary_heart_disease_obesity_and_histological_prostate_cancer)

190. Shanmugalingam T, Crawley D, Bosco C, Melvin J, Rohrmann S, Chowdhury S, et al. Obesity and cancer: the role of vitamin D. *BMC Cancer*. 2014 Sep 25;14(1):712.
191. Langlais CS, Cowan JE, Neuhaus J, Kenfield SA, Van Blarigan EL, Broering JM, et al. Obesity at Diagnosis and Prostate Cancer Prognosis and Recurrence Risk Following Primary Treatment by Radical Prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2019 Nov;28(11):1917–25.
192. Chao C, Jacobsen SJ, Xu L, Wallner LP, Porter KR, Williams SG. Use of statins and prostate cancer recurrence among patients treated with radical prostatectomy. *BJU Int*. 2013 May;111(6):954–62.
193. Scott-Emuakpor J, Allot E, Johnson SA, Howard LE, Macias E, Freedland SJ, et al. Angiotensin receptor signaling and prostate tumor growth in mice. *J Exp Ther Oncol*. 2017 Sep;11(2):107–15.
194. Woo Y, Jung Y-J. Angiotensin II receptor blockers induce autophagy in prostate cancer cells. *Oncol Lett*. 2017 May;13(5):3579–85.
195. Ronquist G, Rodríguez LAG, Ruigómez A, Johansson S, Wallander M-A, Frithz G, et al. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *The Prostate*. 2004 Jan 1;58(1):50–6.
196. Perron L, Bairati I, Harel F, Meyer F. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control CCC*. 2004 Aug;15(6):535–41.
197. Song T, Choi CH, Kim MK, Kim M-L, Yun BS, Seong SJ. The effect of angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) on cancer recurrence and survival: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2017;26(1):78–85.
198. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(1):57–63.

199. Daniels GF, McNeal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):870–4.
200. Borkenhagen JF, Eastwood D, Kilari D, See WA, Wickle JDV, Lawton CA, et al. Digital Rectal Examination Remains a Key Prognostic Tool for Prostate Cancer: A National Cancer Database Review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jul 1;17(7):829–37.
201. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Risk factors for progression in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol*. 1996 May;14(2 Suppl 2):12–20; discussion 21.
202. Buyyounouski MK, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE, Pollack A. Positive prostate biopsy laterality and implications for staging. *Urology*. 2003 Aug;62(2):298–303.
203. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. :332.
204. *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition* | Wiley [Internet]. Wiley.com. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
205. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 06;67(3):245–53.
206. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol*. 2012 Mar 1;61(3):480–7.
207. Freedland SJ, Presti JC, Terris MK, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, et al. Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNM stage for men with T1c and T2 prostate cancer: results from the SEARCH database. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2129–35.

208. Barsky AR, Kraus RD, Carmona R, Santos PMG, Li C, Schwartz LE, et al. Investigating association of perineural invasion on prostate biopsy with Gleason score upgrading at prostatectomy: A multi-institutional analysis. *Cancer Med*. 2020 Mar 18;
209. Ström P, Nordström T, Delahunt B, Samaratunga H, Grönberg H, Egevad L, et al. Prognostic value of perineural invasion in prostate needle biopsies: a population-based study of patients treated by radical prostatectomy. *J Clin Pathol*. 2020 Feb 7;
210. Wu S, Lin X, Lin SX, Lu M, Deng T, Wang Z, et al. Impact of biopsy perineural invasion on the outcomes of patients who underwent radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*. 2019 Oct;53(5):287–94.
211. 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 Sep 16;280(11):969–74.
212. NCCN Guidelines for Patients Prostate Cancer. *Prostate Cancer*. 2019;106.
213. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):895–902.
214. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Mehta SS, Kane CJ, et al. Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol*. 2005 Apr;173(4):1126–31.
215. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J. The histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol*. 1967 Feb;97(2):331–7.
216. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013 May;111(5):753–60.

217. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):428–35.
218. van den Bergh RCN, van der Kwast TH, de Jong J, Zargar H, Ryan AJ, Costello AJ, et al. Validation of the novel International Society of Urological Pathology 2014 five-tier Gleason grade grouping: biochemical recurrence rates for 3+5 disease may be overestimated. *BJU Int*. 2016;118(4):502–5.
219. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *Eur Urol*. 2016;69(6):1135–41.
220. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, Weizer AZ, Jackson WC, Montgomery JS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU Int*. 2016 Nov;118(5):763–9.
221. Dell'Oglio P, Karnes RJ, Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Moschini M, et al. The New Prostate Cancer Grading System Does Not Improve Prediction of Clinical Recurrence After Radical Prostatectomy: Results of a Large, Two-Center Validation Study. *The Prostate*. 2017;77(3):263–73.
222. Mathieu R, Moschini M, Beyer B, Gust KM, Seisen T, Briganti A, et al. Prognostic value of the new Grade Groups in Prostate Cancer: a multi-institutional European validation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(2):197–202.
223. Yossepowitch O, Sircar K, Scardino PT, Ohori M, Kattan MW, Wheeler TM, et al. Bladder neck involvement in pathological stage pT4 radical prostatectomy specimens is not an independent prognostic factor. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):2011–5.
224. Zhou M, Reuther AM, Levin HS, Falzarano SM, Kodjoe E, Myles J, et al. Microscopic bladder neck involvement by prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens is not a significant independent prognostic factor. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2009 Mar;22(3):385–92.

225. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Feb;67(2):212–9.
226. Withrow DR, DeGroot JM, Siemens DR, Groome PA. Therapeutic value of lymph node dissection at radical prostatectomy: a population-based case-cohort study. *BJU Int*. 2011 Jul;108(2):209–16.
227. Mandel P, Kriegmair MC, Bogdan K, Boehm K, Budäus L, Graefen M, et al. Association between Lymph Node Counts and Oncological Outcomes in Lymph Node Positive Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2017 Apr 1;3(2):248–55.
228. Preisser F, van den Bergh RCN, Gandaglia G, Ost P, Surcel CI, Sooriakumaran P, et al. Effect of Extended Pelvic Lymph Node Dissection on Oncologic Outcomes in Patients with D'Amico Intermediate and High Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study. *J Urol*. 2020;203(2):338–43.
229. Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, Kluth L, Seitz C, Robinson BD, et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int*. 2014 Oct;114(4):503–10.
230. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerke TA, Finn S, et al. Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2017 May;26(5):719–26.
231. Lubig S, Thiesler T, Müller S, Vorreuther R, Leipner N, Kristiansen G. Quantitative perineural invasion is a prognostic marker in prostate cancer. *Pathology (Phila)*. 2018 Apr;50(3):298–304.
232. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Sep 20;23(27):6533–

9.

233. Kim SJ, Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Nam HS, et al. Preoperative predictors of beyond endoscopic submucosal dissection indication or lymphovascular invasion in endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2018;32(6):2948–57.

234. Mohajeri G, Mohajeri MR, Afshar-Moghaddam N, Aslanpour A. The significance of clinicopathological aspects of tumor for the detection of liver micrometastasis in patients with colorectal cancer. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2014 May;19(5):410–3.

235. Fajkovic H, Mathieu R, Lucca I, Hiess M, Hübner N, Al Hussein Al Awamlh B, et al. Validation of lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2016 May;34(5):233.e1-6.

236. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3973–8.

237. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591–7.

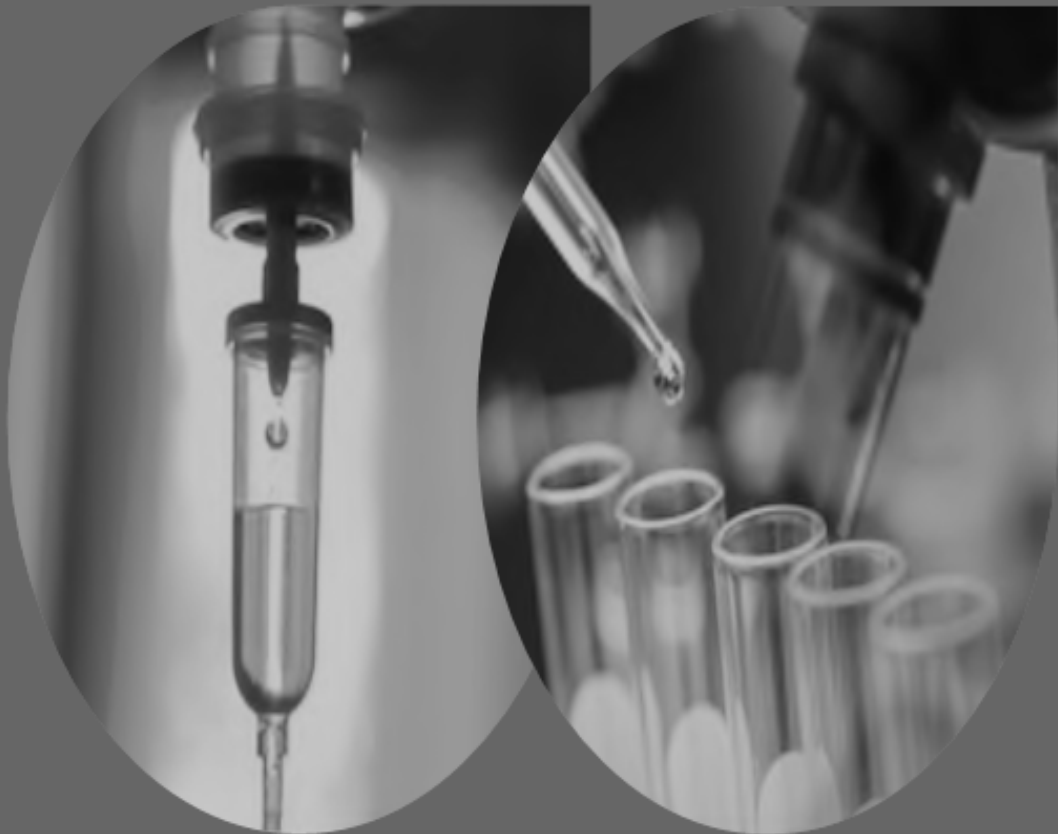
238. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. Available from:  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2405456919301592?token=0ECAE6868B543F970A4D6CEDB18FC77AE4491019F8C0F3DB995E09E905E5DB12F54C8E4038AF5038F2EEAEACB44BC18C>

239. Eggener SE, Rumble RB, Armstrong AJ, Morgan TM, Crispino T, Cornford P, et

- al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 May 1;38(13):1474–94.
240. Heim HM, Oei TP. Comparison of prostate cancer patients with and without pain. *Pain*. 1993 May;53(2):159–62.
241. Levy S, Herberman R, Lippman M, d'Angelo T. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1987 Mar 1;5(3):348–53.
242. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716498>
243. Aldea M, Craciun L, Tomuleasa C, Crivii C. The role of depression and neuroimmune axis in the prognosis of cancer patients. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2014 Mar;19(1):5–14.
244. SMITH HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett*. 2015 Apr;9(4):1509–14.
245. Mierzynska J, Piccinin C, Pe M, Martinelli F, Gotay C, Coens C, et al. Prognostic value of patient-reported outcomes from international randomised clinical trials on cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2019 Dec 1;20(12):e685–98.



# *Anexos*





## 10. ANEXOS

## ANEXO 1. Recomendaciones al alta de prostatectomía radical robótica



UROLOGIA ZERBITZUA  
SERVICIO DE UROLOGÍA

### LAPAROSKOPIA BIDEZKO ERROTICO PROSTATEKTOMIA ONDOREN, ALTAKO ZAINKETAK CUIDADOS AL ALTA TRAS PROSTATECTOMIA RADICAL POR LAPAROSCOPIA (Da Vinci)

- Egutero litro 1 edo 1,5 likido edan beharko duzu (Beste patologia batek kontrakoa agintzen ez badu, behintzat).
  - Sabelaldean besikulako zunda eta grapak eramaten joango zara hemendik, ALTA jasotzean.
    - Ez ipini tapoirik zundan, beti egon beharko da poltsari elkarlotuta.
    - Txiza-poltsa gerrikoaren azpitik egon beharko da.
    - Egutero higienearen ondoren, abdomeneko ebakiak lehor eduki. Antiseptikoz sendatu.
    - Grapak eta zunda alta-txostenean agintzen den eran kendu beharko dira.
  - Hematuria episodioak eduki ditzakezu (odola gernuan).
  - Komenigarria da slipa estuturik edukitzea.
  - Bizimodu lasaia eraman.
  - EZ hartu zamarik.
  - Etorri medikuarengana edo erizainarengana baldin eta:
    - 8 orduko aldiari txiza ateratzen ez bada.
    - Sukarra edo sabelaldeko mina baduzu.
    - Zunda ateratzen bada.
    - Gernua odolez beterik badago eta horrela irauten badu denboran.
  - Ohiko baldintzetan, sexu harremanak kirurgiari hilaibetera eduki ahal izango dituzu.
  - Ebakuntza eta gero, agian, gernu-fluxua kontrolatzen laguntzen duten giharrak ahuldu egingo dira. Hau gertatzen denean, txizari ezin izango diozu eutsi.
- Gihar hauek indartzeko ariketa batzuk badira (Kegelen ariketak) eta horrela egin beharko dituzu:
1. Gernu-fluxua gelditzen saiatu behar duzu eta gero jarraitzen, komunera txiza egitera zoazenean zutik zaudela. Saiatu hau egiten bizpahiru aldiz.
  2. Pelbiseko giharrekin ariketak egin ditzakezu, txiza egiteko gogorik ez daukazunean. Giharrak, gutxi gorabehera, 5 segundoz estutu eta gero lasaitu. Ariketa hauek 3 edo 4 aldiz egin beharko dituzu egunean.
  3. Uzkiko giharrak estutu (komunera joatea atzeratzen ari bazina bezala).
- Pelbis mailako giharrak gorputzaren beste gihar baten antzekoak dira. Hau da, aldizka ariketa egin behar dute eta indartzeko denbora ere. Txiza tantaka isurtzen bazaizu, ez gogogabetu. Egutero Kegelen ariketak egiten badituzu, aurrerapenak lortu ditzakezu. EZ EGIN Kegelen ariketak uretrako zunda erabiltzen duzun bitartean.
- Beber de 1 a 1,5 litros de líquidos diarios (Salvo que otra patología lo contraindique).
  - Se va de ALTA portando sonda vesical y grapas en zona abdominal.
    - No poner tapón en la sonda, siempre debe estar conectada a bolsa.
    - Mantener la bolsa de orina por debajo de la cintura.
    - Mantener las incisiones abdominales secas tras la higiene diaria. Curar con antiséptico.
    - Las grapas y la sonda se retirarán según se indica en su informe de alta.
  - Puede tener episodios de hematuria (sangre en la orina).
  - Es conveniente que utilicen slip ajustado.
  - Haga una vida tranquila.
  - NO coja pesos.
  - Acuda a su médico o enfermera si:
    - Observa que no sale orina en un periodo de 8 horas.
    - Presenta fiebre o dolor abdominal.
    - Se sale la sonda.
    - Si la orina es muy sanguinolenta y se mantiene así en el tiempo.
  - En condiciones normales podrá mantener relaciones sexuales a partir del mes de la cirugía.
  - Tras la intervención, los músculos que ayudan a controlar el flujo de la orina podrían debilitarse. Cuando esto sucede podría tener incontinencia.
- Hay unos ejercicios para fortalecer estos músculos (ejercicios de Kegel) que consisten en:
1. Trate de detener y luego continuar el flujo de la orina mientras está de pie cuando va al baño a orinar. Trate de hacer esto dos o tres veces.
  2. También puede ejercitar los músculos pélvicos cuando no tenga ganas de orinar. Apriete los músculos durante 5 segundos aproximadamente y luego los relaja. Debe realizar estos ejercicios 3 ó 4 veces al día.
  3. Apriete los músculos del ano (como si estuviera evitando ir al baño)
- Sus músculos del piso pélvico son como cualquier otro músculo de su cuerpo. Necesita hacer ejercicio regularmente y tiempo para fortalecerlos. No se desanime si tiene goteo de orina. Si hace los ejercicios Kegel todos los días puede esperar algunos resultados. **NO HAGA** los ejercicios de Kegel con la sonda uretral puesta.

## ANEXO 2. CUESTIONARIO DE DISFUNCION ERÉCTIL IIEF

### CUESTIONARIO INTERNACIONAL DISFUNCIÓN ERÉCTIL

El objetivo es conocer la situación del paciente antes de ser diagnosticado. Es decir, cómo se encontraba hace por ejemplo 4 meses

1º ¿Con qué frecuencia logró una erección durante la actividad sexual?

- 0 No tuvo actividad sexual
- 1 Casi nunca o nunca
- 2 Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
- 3 Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- 4 La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
- 5 Casi siempre o siempre

2º Cuando tuvo erecciones con la actividad sexual, ¿con que frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración?

- 0 No intento una relación sexual
- 1 Casi nunca o nunca
- 2 Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
- 3 Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- 4 La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
- 5 Casi siempre o siempre

3º Al intentar una relación sexual ¿con que frecuencia logró penetrar a su pareja?

- 0 No intento una relación sexual

- 1 Casi nunca o nunca
- 2 Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
- 3 Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- 4 La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
- 5 Casi siempre o siempre

4º Durante la relación sexual, ¿con que frecuencia logro mantener la erección después de la penetración?

- 0 No intento una relación sexual
- 1 Casi nunca o nunca
- 2 Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces)
- 3 Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- 4 La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces)
- 5 Casi siempre o siempre

5º Durante la relación sexual, ¿cuál fue el grado para mantener la erección hasta completar la relación sexual?

- 0 No intento una relación sexual
- 1 Sumamente difícil
- 2 Muy difícil

- 3 Difícil
- 4 Ligeramente difícil
- 5 No fue difícil

6° ¿Cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?

- 1 Muy baja
- 2 Baja
- 3 Moderada
- 4 Elevada
- 5 Muy elevada

## ANEXO 3. CUESTIONARIO DE CONTINENCIA ICIQ SF

### CUESTIONARIO DE INCONTINENCIA URINARIA ICIQ-SF

El ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) es un cuestionario autoadministrado que identifica a las personas con incontinencia de orina y el impacto en la calidad de vida.  
Puntuación del ICIQ-SF: sume las puntuaciones de las preguntas 1+2+3.  
Se considera diagnóstico de IU cualquier puntuación superior a cero

**1. ¿Con qué frecuencia pierde orina? (marque sólo una respuesta).**

- Nunca . . . . . 0
- Una vez a la semana . . . . . 1
- 2-3 veces/semana . . . . . 2
- Una vez al día . . . . . 3
- Varias veces al día . . . . . 4
- Continuamente . . . . . 5

**2. Indique su opinión acerca de la cantidad de orina que usted cree que se le escapa, es decir, la cantidad de orina que pierde habitualmente (tanto si lleva protección como si no). Marque sólo una respuesta.**

- No se me escapa nada . . . . . 0
- Muy poca cantidad . . . . . 2
- Una cantidad moderada . . . . . 4
- Mucha cantidad . . . . . 6

**3. ¿En qué medida estos escapes de orina, que tiene, han afectado su vida diaria?**

- |      |   |   |   |   |   |   |   |   |       |
|------|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|
| 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10    |
| Nada |   |   |   |   |   |   |   |   | Mucho |

**4. ¿Cuándo pierde orina? Señale todo lo que le pasa a Ud.**

- Nunca.
- Antes de llegar al servicio.
- Al toser o estornudar.
- Mientras duerme.
- Al realizar esfuerzos físicos/ejercicio.
- Cuando termina de orinar y ya se ha vestido.
- Sin motivo evidente.
- De forma continua.



## ANEXO 4. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA SF 12

### CUESTIONARIO "SF-12" SOBRE CALIDAD DE VIDA

**INSTRUCCIONES:** Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

2. **Esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora

3. Subir **varios** pisos por la escalera

1	2	3
Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

4. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer?

5. ¿Tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

1	2
Sí	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

6. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?

7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, por algún problema emocional?

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las **4 últimas semanas**. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las **4 últimas semanas** ¿cuánto tiempo...

	1	2	3	4	5	6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ...tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ...se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
Siempre	Casi	Algunas siempre	Sólo veces	Nunca alguna vez
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ANEXO 5. APROBACIÓN DEL CEIC DEL PROYECTO DE INCLUSIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE PACIENTES INTERVENIDOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

DE: DR. ANTONIO ESCOBAR MARTINEZ  
SECRETARIO DEL CEIC H.U. BASURTO

A: Dr. MIGUEL UNDA URZAIZ  
SERIVICIO DE UROLOGIA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO  
OSI BILBAO BASURTO

Bilbao, 19 de ABRIL de 2017

Estimado Sr. Ballesteros:

Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) celebrada el día **19 de abril de 2017**, analizada la documentación presentada y fue aprobado para su realización el estudio titulado:

**REGISTRO DE PACIENTES INTERVENIDOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO**

### INFORME FAVORABLE

---

**INVESTIGADORES EN LA OSI BILBAO BASURTO:**

Dr. MIGUEL UNDA URZAIZ

Atentamente



Fdo.: Dr. Antonio Escobar Martinez  
SECRETARIO  
CEIC HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

## ANEXO 6. CONSENTIMIENTO Y HOJA EXPLICATIVA DE BIOBANCO Y REGISTRO DE DATOS DEL PROYECTO: REGISTRO DE PACIENTES INTERVENIDOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO.

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO: REGISTRO DE PACIENTES INTERVENIDOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL:**

Considerando la enfermedad que usted padece, le solicitamos su consentimiento para participar en un registro de pacientes del que le informamos a continuación. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este registro. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre cualquier aspecto del mismo

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO:** Estudiar la supervivencia libre de progresión bioquímica y clínica a largo plazo, de los pacientes con cáncer de próstata tratados en el Hospital Universitario Basurto

**EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO:** El estudio tiene como objetivo analizar las características del carcinoma de próstata en el momento en que fue diagnosticado y registrar las variables clínicas necesarias referidas a los tratamientos que ha recibido desde entonces y su estado de salud con el fin de estudiar la evolución de la enfermedad y los síntomas asociados. La duración del estudio será hasta el Alta o fallecimiento del paciente si ocurriese. Las visitas son las de la práctica clínica habitual, es decir, no habrá visitas añadidas a las que el clínico que trate el paciente decida para una mejor valoración de la

situación clínica individual. Los cuestionarios que se administran a los pacientes en los dos primeros años de su evolución son cuestionarios usados en la práctica clínica habitual y validados al castellano. Las analíticas, pruebas complementarias y tratamientos adyuvantes o de rescate, son también los habituales en este tipo de patología. Al tratarse simplemente de una recogida de datos de la evolución de la enfermedad, no va a suponer ninguna molestia para el paciente al contemplarse las mismas visitas, analíticas, pruebas complementarias y tratamientos que si no se hiciera el registro de los datos. Por tanto, no va a suponer ningún riesgo para el paciente

No hay contraprestación económica de ningún tipo.

**DATOS Y MUESTRAS A RECOGER:** Como parte de este registro aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Basurto, se le solicita autorización para utilizar los datos que de rutina se le recogen en las visitas de seguimiento que se le realizan en el servicio de Urología y además, opcionalmente, al excedente de las muestras que se le hayan recogido con motivo de su enfermedad para utilizarlos con fines de investigación, con objeto de aumentar los conocimientos sobre la patología o proceso objeto de estudio, y desarrollar nuevas estrategias y terapias aplicables a pacientes.

**SANGRE:** La extracción de sangre no conlleva más molestias que un simple pinchazo en la vena en el brazo. A veces, muy raramente, le puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve inflamación que remitirán en pocos días.

**BIOPSIA** La extirpación de tejido se realiza con fines diagnósticos y terapéuticos, pero frecuentemente no se estudia toda la muestra, sino que, tras realizar los estudios histopatológicos de las zonas representativas de la lesión, se suele destruir el resto del tejido. Con la firma de este consentimiento se le solicita parte de la muestra excedente para utilizarla en este proyecto.

**ORINA.** La recogida de la muestra de orina de forma espontánea no supone ningún riesgo para usted

Las muestras que se le solicitan ceder opcionalmente, corresponden a la práctica clínica habitual

**BENEFICIO Y ATENCIÓN MÉDICA:** No recibirá ningún beneficio personal por su participación en este registro. En cualquier caso, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento de su enfermedad o condición objeto de estudio.

Su participación en este registro es completamente voluntaria: Si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que pudiera necesitar y su relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

**TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD.** Se solicita su consentimiento para la utilización de sus datos y de su muestra para el desarrollo de este registro. Tanto los datos personales (edad, sexo, raza), como los datos de salud, como la muestra para investigación, se recogerán empleando un procedimiento de codificación. Sólo el Dr. \_\_\_\_\_ podrá relacionar estos datos con Vd, siendo responsable de custodiar el documento de consentimiento, garantizando el cumplimiento de su voluntad en relación al uso de la muestra biológica que usted cede para investigación.

La información será procesada durante el análisis de los resultados obtenidos y aparecerá en los informes finales. En ningún caso será posible identificarle, garantizándole la confidencialidad de la información obtenida, en cumplimiento de la legislación vigente.

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.** Puede revocar en cualquier momento su participación sin necesidad de dar explicaciones. En este caso, no se recogerán nuevos datos después del abandono del estudio. Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el Dr. \_\_\_\_\_ que le informa, cuyo lugar de trabajo es el Hospital Universitario Basurto. Servicio de Urología. Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao. Teléfono: 94 400 60 00

## **DESTINO DE LOS DATOS Y MUESTRAS TRAS SU INCORPORACIÓN AL REGISTRO**

Una vez incorporados los datos y las muestras al registro, se utilizarán en futuros proyectos de investigación biomédica relacionados con su enfermedad o proceso, o para cualquier fin de investigación (preferentemente relacionado con su enfermedad). A tal fin, se le ofrece la opción de donar los datos y las muestra al Biobanco Vasco para la Investigación de la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitaria (BIOEF) con objeto de que pueda ser conservados y destinados a futuras investigaciones. Para ello, firmará el consentimiento específico incluido en este documento, que será custodiado por el coordinador del BIOBANCO de su Hospital. En dicho consentimiento se indica que la donación se hará codificada, de forma que usted pueda conocer, si lo desea, los resultados de las investigaciones que se lleven a cabo.

**ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS Y MUESTRAS EN EL BIOBANCO.** Con la firma del consentimiento anexo, Vd. autoriza al Biobanco Vasco para la Investigación, al almacenamiento y utilización de sus datos clínicos relevantes, y sus muestras, para la realización de proyectos de investigación que cumplan con los principios éticos y legales aplicables.

El clínico responsable del registro entregará al Biobanco los datos clínicos asociados a sus visitas de seguimiento, con fines de investigación biomédica, y las muestras, conforme a su voluntad, para su almacenamiento en las instalaciones del centro hospitalario adscritas al Biobanco, así como el documento de consentimiento informado por usted firmado. En el hospital Universitario Basurto se registrarán los datos que pudieran relacionarle con las muestras y datos a conservar, empleando un procedimiento de disociación, para garantizar la protección de su identidad. Sólo el Responsable clínico de esta donación podrá relacionar estos datos con Vd.

El acceso a la historia clínica para obtener datos clínicos relevantes se realizará siempre por el clínico responsable de su asistencia. Tanto las muestras como los datos clínicos relevantes serán transferidos de manera codificada.

La donación de muestras y datos para investigación es voluntaria y altruista. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la medicina en beneficio de la sociedad. Sus datos y muestras no podrán ser objeto directo de actividades con ánimo de lucro. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, se pretende que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual ni en el donante ni en sus familiares.

Los resultados de futuros estudios podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Siempre se mantendrá una estricta confidencialidad sobre su identidad.

La donación de sus datos y muestras no supone ningún gasto extra.

**La utilización de los datos y muestras biológicas para una finalidad distinta** a la expresada habrá de ser expresamente autorizada por Vd. en un nuevo documento de consentimiento.

## **ACCESO A LAS MUESTRAS Y/O LA INFORMACIÓN**

Cuando los datos y las muestras se integren en el Biobanco Vasco usted tendrá a su disposición toda la información relativa a la utilización de sus datos y muestras en futuro proyectos de investigación. El comité ético externo del biobanco decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe la información de manera individualizada, siempre que usted lo haya autorizado.

Las muestras estarán disponibles si usted las requiere por motivos de salud siempre que no se hayan anonimizado.



## ANEXO ACLARATORIO

SE GARANTIZA QUE LA REALIZACIÓN DE ESTE PROYECTO, EL TRATAMIENTO, ALMACENAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE LAS MUESTRAS ALMACENADAS EN EL BIOBANCO CUMPLIRÁN CON LA **NORMATIVA**

**APLICABLE:**

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En observancia a esta ley los datos de carácter personal recogidos en este estudio pasarán a formar parte de un fichero automatizado que reúne las medidas de seguridad de nivel alto.

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de biobancos para investigación biomédica

## ¿QUE ES UN BIOBANCO?

Un **biobanco** es un centro de conservación, en condiciones adecuadas, de datos, muestras, tejidos, ADN y derivados, que representan un valioso instrumento con destino a la investigación de enfermedades y que puede permitir la obtención de conocimientos que sirvan para el desarrollo de nuevas estrategias y terapias aplicables a pacientes.

El biobanco de BIOEF está constituido en nodos, uno de los cuales está ubicado en el Hospital Universitario

Basurto, en donde se almacenará y conservará sus datos y muestras.

Los proyectos de investigación realizados con los datos y muestras almacenadas en el biobanco serán aprobados por un Comité de Ética de la Investigación, y, si procede, autorizado por la autoridad sanitaria pertinente, previo

informe favorable de los comités ético y científico externos del biobanco.

Tanto el Biobanco Vasco, como el investigador al que en un futuro se puedan ceder los datos y las muestras, son responsables del manejo de los Datos, conforme a la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre

Protección de Datos de Carácter Personal. El Hospital Universitario Basurto garantiza que en ningún caso saldrá del centro dato alguno que le identifique personalmente.

## **CONSENTIMIENTO PARA LA INCLUSIÓN EN EL REGISTRO**

**Responsable clínico:** Dr. \_\_\_\_\_

**TÍTULO:** REGISTRO DE PACIENTES INTERVENIDOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

Yo.....con DNI ..... declaro que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. He recibido información sobre las características del registro, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado sobre la posibilidad de transferir y almacenar las muestras junto con la información clínica relacionada al Biobanco Vasco.

He sido informado sobre la finalidad de la conservación, el lugar de conservación, así como sobre las garantías de cumplimiento de la legalidad vigente y de la posibilidad de ceder los datos y, si usted lo autoriza más abajo, las muestras para futuros proyectos de investigación. Se me ha informado que el presente consentimiento será custodiado en las instalaciones del Nodo del Biobanco en el Hospital Universitario Basurto.

SI que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis datos y muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo DOY mi consentimiento para que el Hospital Universitario Basurto transfiera los datos de salud derivados de mis visitas de seguimiento (excepto los que me identifiquen) del Área de Urología, al Biobanco Vasco para que se utilicen en futuros proyectos de investigación.

Además, doy mi consentimiento para donar el excedente de mis muestras de (MARQUE LO QUE DESEA DONAR, SI NO DESEA DONAR NINGUNA MUESTRA, DÉJELO EN BLANCO):

Sangre

Orina

Biopsia

Doy mi consentimiento para que:

- Se utilicen sólo para proyectos relacionados con mi enfermedad /proceso
- Se utilicen en cualquier investigación biomédica (preferentemente relacionada con la enfermedad o proceso)

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación, si procede, que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha .....	Fecha .....	Firma .....
Fecha .....	Firma del paciente .....	
Fecha :.....	Firma representante legal (si procede) .....	
	Nombre representante legal:	

## ANEXO 7. CARTA DE PRESENTACIÓN DEL PROYECTO FIRMADA POR EL JEFE DE SERVICIO Y LAS INSTRUCCIONES PARA COMPLETARLO.

Basurto, Enero  
2018

Estimado Sr:

Me pongo en contacto con usted para invitarle a formar parte de un REGISTRO DE los más de 1000 PACIENTES del Servicio de Urología del Hospital Universitario Basurto intervenidos con el ROBOT DA VINCI, como es su caso.

Los datos generados a lo largo de la enfermedad serán registrados en una plataforma informática del Biobanco Vasco. La confidencialidad de sus datos personales está garantizada empleando un sistema de codificación y sólo su médico podrá manejarlos.

Este Registro sirve para avanzar en el estudio de esta enfermedad y precisa de su consentimiento.

Se adjunta la hoja de consentimiento y un sobre con sello para que nos la devuelva firmado si está de acuerdo.

Su participación en el registro NO requerirá de nuevas muestras o de nuevas visitas al hospital fuera de su asistencia clínica habitual, solamente necesitaríamos su autorización para meter los datos generados tras sus visitas al servicio de Urología en la base de datos del registro, y si así lo desea también, permitir el uso del sobrante de las muestras que se le hayan recogido o se le recojan en el servicio de Urología durante el tratamiento y seguimiento de su patología. Para ello, **con el consentimiento informado firmado, sería suficiente**, ya que ello indicaría que accede a participar en el registro y nos da permiso para utilizar las muestras y los datos clínicos de evolución.

Lea atentamente las hojas que explican tanto las características del Registro, como las del funcionamiento del Biobanco y en caso de tener alguna pregunta no dude en contactar con nuestro servicio (Servicio de Urología, pabellón Jado, 2<sup>a</sup>) a través de nuestra secretaria (94 400 6000, extensión 6160).

De antemano nuestro agradecimiento por ayudarnos a conocer mejor esta enfermedad.  
Le saluda atentamente:

Dr. Miguel Unda Urzaiz.  
Jefe de Servicio de Urología  
Hospital Universitario Basurto

## **INSTRUCCIONES:**

En el sobre que ha recibido usted encontrará la siguiente información:

- Una carta de presentación firmada por el Dr. Miguel Unda Urzaiz, en la cual le explica la razón de recibir este sobre.
- 6 hojas numeradas del 1 al 6:
  - **Las páginas del número 1 al 5** se encontrarán grapadas entre sí. Estas 3 hojas son las hojas de información y la copia del CI a firmar para que guarde usted, en ellas se le explicará en qué consiste el Biobanco Vasco y sus derechos de participación o rectificación. Guarde estos documentos para poder consultarlos o llamarnos si le surge cualquier pregunta.
  - **La hoja con números 6.** Esta hoja es la del consentimiento informado. Si decide participar en el proyecto, esta es la hoja que deberá cumplimentar y enviar siguiendo las instrucciones que se detallan a continuación.
- Un sobre pequeño con un sello y la dirección de envío ya escrita en el mismo.
- Esta hoja de instrucciones que está usted leyendo.

## **CÓMO PARTICIPAR:**

Para participar solamente deberá completar y firmar la hoja enumerada en la parte inferior derecha con el número 6, del siguiente modo.

1. Rellene todos los espacios subrayados en amarillo. ( DNI, Fecha y Firma)
2. Asegúrese de que su nombre está escrito correctamente en la hoja a firmar. Parte superior del documento.
3. Firme la hoja (hoja número 6)
4. Introduzca la hoja firmada (hoja número 6) en el sobre pequeño que adjuntamos con el sello y la dirección ya escrita.
5. Depositelo en un buzón.

Agradeciendo de antemano su atención y colaboración:

Reciba un saludo muy cordial,

Dra. Ana Loizaga

## ANEXO 8. ACEPTACIÓN DEL CEIC DEL HUB DE INCLUSIÓN DE PACIENTES FALLECIDOS EN EL PROYECTO: “REGISTRO DE PACIENTES INTERVENIDOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO”.

DE: DR. ANTONIO ESCOBAR MARTINEZ  
SECRETARIO DEL CEIC H.U. BASURTO

A: Dr. MIGUEL UNDA URZAIZ  
HU BASURTO – OSI BILBAO BASURTO  
UROLOGIA

Bilbao, 27 de febrero de 2018

Estimado Dr. UNDA:

Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) celebrada el día **21 de febrero de 2018**, analizada su solicitud presentada, en el marco del estudio titulado:

**“REGISTRO DE PACIENTES INTERVENIDOS DE PROSTATECTOMIA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BASURTO”**

Este CEIC emite:

**INFORME FAVORABLE** a la INCLUSION DE PACIENTES FALLECIDOS en la base de datos, siempre que se garantice el cumplimiento de los requisitos legales vigentes.

Atentamente



Logo of the Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) Hospital Universitario Basurto. The logo features a stylized 'C' and 'E' in a blue square, with the text 'Osakidetza' and 'MEDIUNTA KLINIKO ETIKA BURETUA' and 'COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA' below it.

Fdo.: Dr. Antonio Escobar Martinez  
SECRETARIO  
CEIC HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

## ANEXO 9. MANUAL DE INSTRUCCIONES PARA COMPLETAR LA BASE DE DATOS

### MANUAL PARA COMPLETAR LA BASE DE DATOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL ROBÓTICA



## 1. REGISTRO DE PRECIRUGIA

### 1.1. DATOS PERSONALES

Antecedentes e información del paciente anterior a la cirugía. Esta información se puede encontrar en los evolutivos de Urología, del Médico de Atención Primaria, o en el informe que el anestesista realiza para el preoperatorio.

#### **Fecha Medición**

Campo destinado a almacenar la fecha en la que se obtiene el peso y la altura.

En todos los campos de fecha, los datos se pueden introducir mediante búsqueda en un calendario o mediante introducción de los datos (día / mes / año, con dos dígitos para día y mes y cuatro dígitos para el año).

Dejar en blanco si no hay datos.

#### **Peso (kg)**

Dato del último peso conocido, en kg., previo a la cirugía.

Dejar en blanco si se desconoce.

#### **Altura (cm)**

Dato de la talla, en cm., previa a la cirugía.

Dejar en blanco si se desconoce.

### 1.2. INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS PREVIAS

Campos en relación a las intervenciones quirúrgicas previas que ha tenido el paciente. Únicamente se registrarán aquellas que tengan una especial relevancia.

#### **¿Intervención quirúrgica previa?**

Menú desplegable con varias opciones para detallar su localización:

*No* -> No hay intervención quirúrgica. Marcar siempre que no exista intervención previa.

*Abdominal* -> Cualquier cirugía con incisión en el abdomen.

*Inguinal* -> Aquella cirugía con incisión en la ingle, especialmente hernias inguinales.

*Prostático* -> Cualquier cirugía con relación a afección de la próstata.

*Otras* -> Cirugías relevantes con localizaciones por otras zonas del cuerpo. Se descartan, en general, las intervenciones en las extremidades.

Algunas intervenciones y procedimientos específicos se detallan de manera específica:

*RTU prostático* -> se registra como Prostático y se indica en el siguiente campo.

*RTU vesical* -> se registra como Otras y se indica en el siguiente campo.

*Prostatectomía retropúbica*: se registra como Prostático y se indica en el siguiente campo

*Laser de próstata*: se registra como Prostático y se indica en el siguiente campo

### **¿Intervención quirúrgica previa?**

Campo de texto libre para indicar y aclarar las intervenciones quirúrgicas que ha tenido.

Dejar en blanco si no hay intervenciones quirúrgicas.

## 1.3. ANTECEDENTES PERSONALES

Campo referente a cualquier antecedente personal (enfermedades o afecciones) que pueda resultar de relevancia y que sean previos a la cirugía.

### **Antecedentes personales**

Campo de menú desplegable con varias opciones para detallar el tipo de afección más relevantes:

Hay varios campos para marcar:

*Cardiópata* -> marcar si el paciente padece cualquier afección cardíaca. Indicar si procede en el siguiente campo.

*Tabaco* -> Marcar si el paciente fuma o es exfumador de hace menos de 30 años.

*Otras* -> afecciones o adicciones de otras características. Se debe detallar en el siguiente campo.

### **Antecedentes personales**

Campo de texto libre para indicar y aclarar las enfermedades que ha tenido.

Dejar en blanco si no hay enfermedades anteriores.

## 1.4. ANTECEDENTES FAMILIARES

Campo referente a cualquier antecedente familiar relacionado con el cáncer de próstata.

### **Antecedentes Familiares**

Indicar si algún familiar ha padecido o padece cáncer de próstata, indicando el grado de parentesco. Se pueden marcar varios si es necesario (tecla CTRL + seleccionar).

*Primer grado* -> Marcar cuando el parentesco sea de padres o hermanos.

*Segundo grado* -> Marcar cuando el parentesco sea de abuelos, tíos, primos

*Menor o igual a 2º grado* -> Marcar cuando se desconoce el parentesco cercano exacto.

*Mayor de 2º grado* -> Marcar cuando en caso de que haya afectado a un pariente lejano.

## 1.5. OTROS ANTECEDENTES RELEVANTES

Campos para registrar los antecedentes destacados como relevantes (Hipertensión, Diabetes y Dislipemia).

Para buscar los tratamientos, hay que revisar los evolutivos de Urología, los del Médico de Atención Primaria, el informe de preoperatorio del anestesista y el del ingreso. También hay información en el tratamiento médico de la historia clínica informatizada.

Para encontrar las fechas de comienzo de los tratamientos hay que buscar en la pestaña de tratamientos de la historia médica o en el evolutivo de primaria.

### a) ¿Hipertensión?

Campo con menú desplegable (Sí / No) para registrar si el paciente padece hipertensión.

Marcar no, si no padece.

#### **Fecha Inicio**

Registrar la fecha del inicio del tratamiento antihipertensivo. Si existen varias medicaciones, registrar la fecha del tratamiento más antiguo.

Dejar en blanco si no padece hipertensión o si no tiene tratamiento para ello.

#### **Tratamiento hipertensión**

Registrar el tratamiento administrado marcando las opciones de un listado. En caso de que existan varios tratamientos, registrar todos ellos (tecla CTRL + seleccionar).

#### **Tratamiento hipertensión**

Campo de texto libre para registrar el tratamiento en caso de que no estuviera en el listado. Si a pesar de padecer hipertensión no hay un tratamiento pautado, poner "sin tratamiento". si el tratamiento es de tipo dietético, poner "dieta".

## b) ¿Diabetes?

Campo con menú desplegable (Sí / No) para registrar si el paciente padece diabetes.

Marcar no, si no padece.

### **Fecha Inicio**

Registrar la fecha del inicio del tratamiento para la diabetes. Si existen varias medicaciones, registrar la fecha del tratamiento más antiguo.

Dejar en blanco si no padece diabetes o si no tiene tratamiento para ello.

### **Tratamiento diabetes**

Registrar el tratamiento administrado marcando las opciones de un listado. En caso de que existan varios tratamientos, registrar todos ellos (tecla CTRL + seleccionar).

### **Tratamiento diabetes**

Campo de texto libre para registrar el tratamiento en caso de que no estuviera en el listado. Si a pesar de padecer diabetes no hay un tratamiento pautado, poner "sin tratamiento". Si el tratamiento es de tipo dietético, poner "dieta".

## c) ¿Dislipemia?

Campo con menú desplegable (Sí / No) para registrar si el paciente padece algún tipo de dislipemia.

Marcar no, si no padece.

### **Fecha Inicio**

Registrar la fecha del inicio del tratamiento para la dislipemia. Si existen varias medicaciones, registrar la fecha del tratamiento más antiguo.

Dejar en blanco si no padece diabetes o si no tiene tratamiento para ello.

### **Tratamiento dislipemia**

Registrar el tratamiento administrado marcando las opciones de un listado. En caso de que existan varios tratamientos, registrar todos ellos (tecla CTRL + seleccionar).

### **Tratamiento dislipemia**

Campo de texto libre para registrar el tratamiento en caso de que no estuviera en el listado. Si a pesar de padecer algún tipo de dislipemia no hay un tratamiento pautado, poner "sin tratamiento". Si el tratamiento es de tipo dietético, poner "dieta".

## 1.6. DIAGNOSTICO PRECIRUGIA

Datos en relación a la información previa de la próstata.

Los datos relativos a este campo se podrán encontrar en los evolutivos de urología, así como en los informes de anatomía patológica de la biopsia prostática.

**a) PSA total**

Último valor de PSA antes de la cirugía.

Poner NA si no hay datos.

**b) Eco próstata (c.c.)**

Campo destinado a registrar el tamaño de la próstata. El valor es el mismo, tanto si lo dice en gramos como en volumen (cc)

Dejar en blanco si no hay datos.

**c) Tacto rectal**

Campo para registrar la información acerca del tacto rectal. Suele estar detallado de manera explícita en la historia médica.

En caso de que sea “sospechoso” en una parte o lóbulo de la próstata, se marca sospechoso. Esta situación es especificada con el estadio (campo de la Biopsia).

Si no lo detalla, por norma general se considera “no sospechoso”, pero hay terminología que indica más una u otra opción:

*Próstata adenomatosa -> no sospechoso*

*Tacto rectal indurado -> sospechoso*

*Presenta nódulos -> sospechoso*

*Próstata plana consistente -> sospechosa*

Los datos acerca del volumen de la próstata no afectan.

**d) Número de biopsias**

Campo, con menú desplegable, para registrar el número total de biopsias de próstata que ha tenido el paciente.

Si no se dispone de la información, se selecciona “sin datos”.

**e) Fecha última biopsia**

Es la fecha de la Biopsia por la cual se decide operar. En algunos casos, la prueba no es una biopsia de cilindros sino una RTU de próstata.

**f) Vigilancia Activa**

Campo, de menú desplegable (Sí / No), para detallar el estado de seguimiento del paciente. Son aquellos casos en los que aun existiendo biopsias positivas, se decide no operar ni hacer otro tratamiento. Suele redactarse explícitamente en la historia médica.

Si no es detallado en la historia clínica, en el caso de haber un paciente con biopsia positiva y no se opera ni se trata, es un caso de vigilancia activa cuando se repite la biopsia a los 6 meses aproximadamente.

## g) **Biopsia de cilindro**

Información acerca de la anatomía patológica de la muestra tomada en la biopsia, de aquella que desemboca en la cirugía del paciente.

Los datos relativos a este campo se podrán encontrar en los evolutivos de urología, así como en los informes de anatomía patológica de la biopsia prostática. En ocasiones también hay información en los informes de alta de los ingresos.

### **Numero de cilindros positivos / total**

Se registran los datos de la biopsia de próstata. El número de cilindros positivos viene detallado en el informe de anatomía patológica, así como el de cilindros totales. Se detalla poniendo los cilindros positivos separando con una barra oblicua (/) el número total de cilindros analizados.

Si se desconoce el número de cilindros totales analizados, sólo se registra el número de los positivos.

Si no hay datos se pone NA.

### **Estadio (c) Estudio clínico antes de intervención**

Campo donde se detalla la información del estadio del cáncer de próstata que padece el paciente, está en relación con el tacto rectal. Hay un menú desplegable con diferentes estadios. Los más frecuentes son:

Si el diagnóstico se hace por RTU

-> Estadio T1a si el % de neoplasia es menor del 5%.

-> Estadio T1b si el % es mayor del 5%.

Tacto rectal es no sospechoso

-> estadio T1c.

Tacto rectal es sospechoso

-> toda la próstata, estadio T2c.

-> Solo uno de los lóbulos, estadio T2b.

-> Una parte pequeña o hay nódulos, estadio T2a.

### **Tipo de cáncer próstata**

Registrar el tipo de cáncer. Está detallado en el informe de Anatomía patológica. Se trata de un menú desplegable con 4 opciones que se pueden marcar varias (tecla CTRL + seleccionar):

*Adenocarcinoma acinar.* El más frecuente.

*Adenocarcinoma ductal.* Adenocarcinoma ductal o mixto con acinar.

*Diferenciación endocrina*

*Diferenciación mucinosa*

*Otros*

## **Puntuación Gleason (numeración)**

Campo, con menú desplegable para registrar el estadio Gleason. Se trata de una puntuación dividida en 2 valores para valorar la diferenciación de la neoplasia. Viene detallado explícitamente en los informes.

Si existen dos puntuaciones distintas en las diferentes muestras de la biopsia, se registra el de mayor grado. Será de mayor grado aquella puntuación cuya suma de los dos valores sea mayor; en caso de igualdad tiene preferencia aquella puntuación con el primer valor más alto.

## **Lado**

Hace referencia al lóbulo que se encuentra afectado por la neoplasia. Se trata de un menú desplegable con tres opciones (derecho / izquierdo / bilateral).

Viene detallado en los informes, pero se puede deducir por aquellos cilindros que están afectados de uno u otro lóbulo. Si ambos lóbulos están afectados, será bilateral.

## **Extensión máxima en un cilindro (mm)**

Detallar la extensión máxima que ocupa la neoplasia dentro de los cilindros biopsiados.

## **% tumor en el cilindro más afectado**

Se registra el porcentaje que ocupa el material neoplásico dentro del cilindro con una mayor extensión. En ocasiones no se detalla y se expresa en % que ocupa la neoplasia en el conjunto de todos los cilindros biopsiados (siguiente campo).

Dejar en blanco si no hay datos.

## **% tumor en todos los cilindros juntos. % tumor global**

Porcentaje total de neoplasia respecto al tejido normal obtenido en la biopsia (en todos los cilindros). No siempre está detallado.

Dejar en blanco si no hay datos.

## **Invasión Perineural**

Campo para registrar, mediante un menú desplegables (Sí / No), si existe invasión perineural. Debe estar detallado en el informe. Si no se menciona es que no hay invasión.

## **h) Biopsia fusión**

Por consenso internacional, en la biopsia del nódulo, sean 1 o 10 cilindros con resultado positivo, únicamente se contabiliza como uno positivo.

Biopsia fusión

Pirads

Concordancia RMN / AP de la biopsia fusión: menú desplegable (Sí / No)

## i) Cuestionarios

Campos para registrar los cuestionarios que completa el paciente. Los datos están en la historia física. En algunos casos, estos test han sido escaneados y aparecen como informes.

### **Cuestionario IIEF**

Cuestionario en relación a la disfunción eréctil, que consta de 9 casillas.

*Datos disponibles* -> Casilla de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el cuestionario está disponible.

*Test* -> 6 casillas de menús desplegables con opciones (0 / 5).

*Valor* -> Casilla de campo libre donde se debe registrar la suma de todos los anteriores campos.

*Rango IIEF* -> Casilla de menú desplegable, para indicar el rango a partir del valor del test.

Si no hay datos, marcar no disponible, dejar en blanco y poner "NA" en la casilla valor.

### **Cuestionario SF-12 V2**

Cuestionario para registrar el estado de salud general del paciente. Consta de 13 casillas:

*Datos disponibles* -> Casilla de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el cuestionario está disponible.

*Test* -> 12 casillas de menús desplegables con opciones respuestas variables (0 / 5).

Si no hay datos, marcar no disponible y dejar en blanco.

## 2. REGISTRO DE CIRUGIA

Toda la información de este registro se puede encontrar en los informes de cirugía.

### **Fecha**

Campo destinado a almacenar la fecha de la intervención quirúrgica.

Si se desconoce, se deja en blanco.

### **Cirujano**

Campo, con menú desplegable, para registrar el cirujano principal de la intervención quirúrgica. El menú desplegable ofrece varias opciones pudiéndose seleccionar únicamente una de ellas.

Si se desconoce, se deja en blanco.



## **Ayudante**

Campo, con menú desplegable, para registrar el ayudante de cirujano en la intervención quirúrgica. El menú desplegable ofrece varias opciones pudiéndose seleccionar únicamente una de ellas. En este caso, hay disponibles más opciones, correspondientes a los residentes, pudiéndose especificar en qué año de residencia se encuentran. Si se desconoce este dato, se puede registrar como “residente sin especificar”.

Si se desconoce, se deja en blanco.

### **Tiempo de preparación (minutos)**

Campo de texto libre para especificar el tiempo de preparación (o anclaje del robot) para la intervención quirúrgica.

Si se desconoce, se deja en blanco.

### **Tiempo en consola (minutos)**

Campo de texto libre para especificar el tiempo en consola de la intervención quirúrgica.

Si se desconoce, se deja en blanco.

### **Tiempo total (preparación + consola + cerrar) (minutos)**

Campo de texto libre para especificar el tiempo total de la intervención quirúrgica.

Si se desconoce, se deja en blanco.

## **Apertura**

Campo, con menú desplegable, para registrar el tipo de apertura de la primera incisión de la intervención. Las opciones son “longitudinal” y “transversal”.

Hasta enero del 2018, por defecto, la apertura será de tipo “longitudinal” de tal forma que, si no se menciona en el informe, se asume esta opción. A partir enero 2018 se utiliza otro robot(Xi) y la incisión es transversal siempre.

## **Sangrado (ml)**

Campo de texto libre para especificar el volumen de sangre que el paciente ha perdido en la operación. La unidad de medida son los mililitros (ml) o los centímetros cúbicos (cm<sup>3</sup>) total de la intervención quirúrgica.

## **Acceso**

Campo, con menú desplegable, para registrar el tipo de acceso en la intervención. Las opciones son “interfascial”, “intrafascial” y “extrafascial”. Por defecto, la apertura será de tipo “interfascial” de tal forma que si no se menciona en el informe, se asume esta opción. En cualquier otro caso, debe estar especificado en dicho informe.

EN caso de que el acceso sea mixto hay varias opciones:

Si es interfascial y extrafascial se pone extrafascial

Si es interfascial e intrafascial se pone interfascial

Si es intrafascial y extrafascial se pone extrafascial . Esta última opción es excepcional.

## **Uretra**

Campo, con menú desplegable, para registrar el tipo de uretra. Las opciones son “Larga o Gruesa” y “Corta o Fina”.

Debe estar especificado en el informe, de tal forma que, si menciona “uretra normal” o “uretra buena”, se escoge la opción “Larga o Gruesa”.

En el caso en que los datos sean contradictorios, siempre que se mencione “larga” o “gruesa”, aunque vaya acompañado de otros términos, se elige opción “Larga o Gruesa”.

Si se desconoce, se deja en blanco.

## Cuello conservación

Campo, con menú desplegable (Sí / No), para registrar la conservación del cuello. Debe estar indicado explícitamente en el informe de cirugía.

Si se desconoce, se deja en blanco.

## Conservación de bandeletas

Campo, con menú desplegable (No / unilateral / bilateral), para registrar la conservación de las bandeletas izquierda y derecha. Por lo tanto, la conservación puede ser bilateral o unilateral. Debe estar indicado explícitamente en el informe de cirugía. En ocasiones está recogido en el evolutivo del paciente.

Si se desconoce, se deja en blanco.

## Tipo de conservación de bandeletas

Campo, con menú desplegable (Posterior / Posterolateral), relacionado con el anterior apartado.

En el informe de cirugía suele estar indicado, pero si no se menciona se supone una conservación posterior de las bandeletas. Existe algún caso específico como:

Dudosa / escasa conservación -> se asume una conservación posterior.

Si no se han conservado las bandeletas, se deja en blanco.

## VARIABLES QUIRÚRGICAS DEPENDIENTE DEL CIRUJANO

Las siguientes variables son particulares del cirujano principal que realiza la cirugía, por lo tanto, son constantes en relación a la época que se realizó la cirugía.

Todos ellos son campo, con menú desplegable (Sí / No).

Si se desconoce, se deja en blanco.

Tabla: Técnica habitual según cirujano y año

### Conservación de ligamentos puboprostáticos

Cirujano	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
D	x	x									
C											x
B	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
A											x
E											

### Conservación de cuello vesical

Cirujano	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
D											
C											
B				x	x	x	x	x	x	x	x



la información en el informe de anatomía patológica, en el que si se mencionan ganglios, será que ha habido linfadenectomía.

#### **Incidencias - Lista de valores**

Campo, con menú desplegable (Sí / No), para registrar si ha ocurrido alguna incidencia en la cirugía.

Si se desconoce, se deja en blanco.

#### **Incidencias - Valor alfanumérico**

Campo, de texto libre, para registrar que incidencia ha ocurrido. Si no ha habido incidencias se pone "NA".

Si se desconoce, se deja en blanco.

### **3. REGISTRO DE POSTOPERATORIO**

Toda la información para completar este registro se puede encontrar en los evolutivos del paciente, en los informes de alta y en los informes de anatomía patológica.

#### **Drenaje (días)**

Campo, de texto libre, para registrar el tiempo (en días) que el paciente ha tenido drenaje.

Si se desconoce, se deja en blanco.

#### **Alta (días)**

Campo, de texto libre, para registrar el tiempo (en días) que el paciente ha estado ingresado.

Si se desconoce, se deja en blanco.

#### **Sonda (días)**

Campo, de texto libre, para registrar el tiempo (en días) que el paciente ha tenido sonda.

Si se desconoce, se deja en blanco.

#### **Estadio (p) Estudio post quirúrgico**

Campo, con menú desplegable (pT0,... pT4), para clasificar la neoplasia según su estadio.

Si se desconoce, se deja en blanco.

#### **Puntuación Gleason (numeración)**

Campo, con menú desplegable (2+3,..., 5+5), para clasificar la neoplasia según su puntuación Gleason (ver Puntuación Gleason en Precirugía).

Si se desconoce, se deja en blanco.

#### **Grupo y ISUP 2014**

Campo, con menú desplegable (grupo 1, grupo 5) para asignar un pronóstico a la neoplasia. Esta clasificación de las neoplasias empezó a ser especificada a partir del año 2014.

Si se desconoce, se deja en blanco.

#### **Invasión**

Campo, con menú desplegable (No / Perineural / Vascular / Ambas) para detallar si la neoplasia invade algún otro tipo de tejido.

Si en el informe no se hace referencia a ello, se considera que no existe ningún tipo de invasión.

La invasión perineural suele remarcarse en el informe de manera explícita o con la clave Pn1 / Pn0, siendo Pn1, invasión perineural positiva y Pn0 invasión perineural negativa.

La opción “invasión vascular” incluye tanto a la permeación vascular propiamente dicho como a la permeación linfática y a la combinación de ambas (linfovascular). También puede denotarse con claves (L0 / L1 para la linfática y V0 / V1 para la vascular).

Si existen ambas invasiones (perineural y vascular), se debe marcar ambas.

Si se desconoce, se deja en blanco.

## Lado

Campo, con menú desplegable (Derecho / Izquierdo / Bilateral) para registrar que lado o lóbulo de la próstata se encuentra afectado por la neoplasia.

Si se desconoce, se deja en blanco.

## Infiltración Extracapsular

Campo, con menú desplegable (Sí / No), para registrar si existe extensión extracapsular de la neoplasia. Para considerar que existe, debe estar indicado explícitamente en la anatomía patológica. En caso contrario se considera que no existe.

## Zonas afectadas

Los siguientes campos indican la afectación de las diferentes regiones de la próstata por la neoplasia

### a) Apex

Campo, con menú desplegable (Invadido / No invadido), para registrar si existe afectación del ápex. Solo se considerará la opción “Invadido” si se menciona explícitamente.

### b) Cuello invasión

Campo, con menú desplegable (Invadido / No invadido), para registrar si existe afectación del cuello. Solo se considerará la opción “Invadido” si se menciona explícitamente.

### c) Márgenes

Campo, con menú desplegable (Positivo / Negativo), para registrar si existe afectación de los márgenes quirúrgicos o de resección. Solo se considerará la opción “Positivo” si se menciona explícitamente como afectados.

Si se detalla que son escasos, debe registrarse la opción “Negativo”.

### d) Tamaño y tipo márgenes:

Es un campo con varias opciones que pueden ser seleccionadas varias simultáneamente (tecla CTRL + seleccionar).

>1 mm extenso      ->

<1mm focal        ->

>3 mm                -> Marcar cuando se detalla la longitud del borde y es mayor de 3 mm.

<3 mm                -> Marcar cuando se detalla la longitud del borde y es mayor de 3 mm.

<i>Focal</i>	-> No seleccionar. Es un error del diseño
<i>Unifocal</i>	-> Marcar cuando se detalla que solo hay un foco.
<i>Multifocal</i>	-> Marcar cuando se detalla que solo hay varios focos.
<i>Extenso</i>	-> No seleccionar. Es un error del diseño

Este campo solo debe completarse en el caso de que los márgenes sean positivos.

En caso de que los márgenes sean negativos, no seleccionar.

## **PIN**

Campo, con menú desplegable (Sí / No), para registrar si existe alguna neoplasia en el epitelio prostático (Prostatic intraepithelial neoplasia; PIN). Esta presencia se detalla explícitamente en la anatomía patológica.

Si no se hace referencia a ello, se marca la opción "No".

## **Ganglios (pN):**

Solamente en aquellas prostatectomías en las que se haya hecho linfadenectomía (ver) se habrá hecho un análisis de los ganglios. Por lo tanto:

*pNx* -> Si no se realizó linfadenectomía

*pN0* -> Si se hizo linfadenectomía y el análisis de los ganglios revela que no están afectados.

*pN1*-> Si se hizo linfadenectomía y el análisis de los ganglios revela que sí están afectados.

## **Nº ganglios afectados / total**

Campo, de texto libre, para registrar los ganglios afectados frente al total analizados. Por lo tanto, solo debe completarse en caso de que se hallan analizado algún ganglio (pN0 / pN1). En ese caso se registrará: "número de ganglios afectados / total analizados".

Si se no hay ninguno afectado de los analizados, se registra como "0 / total analizados".

Si se marcó la opción pNx, es decir, no se han analizado ganglios linfáticos (no linfadenectomía), registrar con "NA".

## **Tipo de cáncer próstata**

Registrar el tipo de cáncer. Está detallado en el informe de Anatomía patológica. Se trata de un menú desplegable con 5 opciones que se pueden marcar varias (tecla CTRL + seleccionar):

- *Adenocarcinoma acinar*. El más frecuente. Si no se especifica el tipo, también se debe marcar esta opción
- *Adenocarcinoma ductal*. Adenocarcinoma ductal o mixto con acinar.
- *Diferenciación endocrina*
- *Diferenciación Mucinoso*
- *Otros*

## **Complicaciones precoces**

En el caso de que existan complicaciones durante los 3 meses posteriores a la prostatectomía se debe registrar en los siguientes campos. Cada complicación tiene 3 campos

En caso de que no ocurra ninguna, todas ellas deben ser marcadas como no.

## **a) Fecha Inicio**

Campo para registrar la fecha de inicio.

Dejar en blanco en caso de que no haya complicaciones

## **b) Complicaciones precoces 1 <3meses**

Campo destinado a detallar la complicación. Se dan varias opciones:

*No* -> Marcar en caso que no haya ocurrido ninguna complicación.

*Infección* -> Marcar si ha ocurrido algún tipo de infección.

*Fístula* -> Marcar si ha aparecido fistula urinaria

*RAO* -> Marcar si ha ocurrido una Retención Aguda de Orina.

*Hematuria* -> Marcar si el paciente ha orinado sangre (Hematuria).

*Otras* -> Marcar si ha ocurrido algún otro tipo de complicación

## **c) Complicaciones precoces 1 <3meses**

Campo de texto libre donde registrar si se ha marcado la opción "Otras" en el campo anterior, es decir, si ha ocurrido algún otro tipo de complicación no detallada.

En caso de que se haya marcado alguna otra opción, completar con "NA"

Si no hay complicaciones precoces, completar con "NA".

## **Reingreso**

Si ha existido alguna complicación, es posible que el paciente necesite ser reingresado. Estos campos están destinados a registrar si han existido reingresos.

### **a) Fecha Inicio**

Campo destinado a almacenar la fecha en caso de que el paciente haya necesitado un reingreso por alguna complicación.

Dejar en blanco en caso de que no haya complicaciones o si las complicaciones no han requerido un reingreso.

### **b) Reingreso**

Campo, con menú desplegable (Sí / No), para detallar un reingreso.

Marcar "No" tanto si no ha habido complicaciones, como si estas no han requerido el reingreso.

## **Reintervención**

Si ha existido alguna complicación y un reingreso, es posible que el paciente necesite ser reintervenido. Estos campos están destinados a registrar si han existido nuevas cirugías relacionadas con la prostatectomía.

### **a) Fecha Inicio**

Campo destinado a almacenar la fecha en caso de que el paciente haya necesitado ser reintervenido por alguna complicación.

Dejar en blanco en caso de que no haya complicaciones o si las complicaciones no han requerido que sea reintervenido.

## **b) Reintervención**

Campo, con menú desplegable (Sí / No), para detallar una reintervención. Marcar "No" tanto si no ha habido complicaciones, como si estas no han requerido una nueva intervención.

## **4. REGISTRO DE MES 1**

Toda la información para completar este registro se puede encontrar en los evolutivos del paciente y en las analíticas

### **PSA total**

Campo de texto libre para indicar el valor de PSA que muestra el paciente durante el primer mes después de la cirugía.

Si no hay analítica con este valor, se debe completar con NA.

### **Continencia**

Campo de menú desplegable para indicar si el paciente muestra síntomas de incontinencia urinaria. Existen varias opciones, en función de la información subjetiva que da el paciente:

- *No escape* -> Cuando el paciente no muestra síntomas de incontinencia (está seco).
- *Con esfuerzos* -> Cuando el paciente muestra síntomas de incontinencia únicamente con esfuerzos y lleva solo por "seguridad" o no lleva compresa.
- *Incontinencia leve (1 o 2 compresas)* -> Cuando el paciente muestra síntomas de incontinencia y utiliza para sobrellevarlo 1 o 2 compresas.
- *Incontinencia moderada (3 o 4 compresas)* -> Cuando el paciente muestra síntomas de incontinencia y utiliza para sobrellevarlo 3 o 4 compresas.
- *Incontinencia severa (pañales)* -> Cuando el paciente muestra síntomas de incontinencia y utiliza pañales.

Si no está disponible, dejar en blanco.

### **Progresión**

Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente ha progresado.

Este campo está por error en este registro, por lo tanto, dejar en blanco siempre.

### **Cuestionarios**



Campos para registrar los cuestionarios que completa el paciente. Los datos están en la historia física. En algunos casos, estos test han sido escaneados y aparecen como informes.

## **a) Cuestionario C.I.Uri-ICIQ-SF**

Cuestionario en relación a la incontinencia urinaria, que consta de 6 campos:

*Datos disponibles* -> Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el cuestionario está disponible.

*¿Con qué frecuencia pierde orina?* -> Campo de menú desplegable (del 0 al 5) para indicar la frecuencia con la que pierde orina.

*Cantidad de orina que usted cree que se le escapa* -> Campo de menú desplegable (4 opciones; 0 / 2 / 4 / 6) para indicar la cantidad de orina que pierde.

*¿Cuánto afectan a su vida diaria?* -> Campo de texto libre donde se indica la afectación de los escapes de orina en la vida diaria. La valoración va del 0 al 10, ambos inclusive. El test del paciente tiene opciones de 1 al 10, ambas inclusive, de tal forma que el "1" del test físico debe ser registrado como un "0".

*Puntuación de ICI-Q: sume las puntuaciones de las preguntas 1+2+3* -> Campo de texto libre donde se debe indicar el valor total del test, para ello se suman los valores de los tres campos anteriores.

*¿Cuándo pierde orina?* -> Campo con diversas opciones para indicar en que momentos o acciones se pierde orina. Existen varias opciones no excluyentes entre sí.

Si no hay datos, marcar no disponible y los demás campos en blanco.

## **b) Cuestionario SF-12 V2**

Cuestionario para registrar el estado de salud general del paciente (ver registro de Precirugía).

Si no hay datos, marcar no disponible en el primer campo.

## **5. REGISTRO DE MES 3**

Toda la información para completar este registro se puede encontrar en los evolutivos del paciente y en las analíticas

### **PSA total**

Campo de texto libre para indicar el valor de PSA que muestra el paciente a los 3 meses de la cirugía.

Si no hay analítica con este valor, se debe completar con NA.

### **Continencia**

Campo de menú desplegable para indicar si el paciente muestra síntomas de incontinencia urinaria (ver registro de Mes 1).

Si no está disponible, dejar en blanco.

## **Climacturia**

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta perdida de orina durante su orgasmo.

Si no está disponible, seleccionar la opción “sin datos”.

## **Cuestionarios**

Campos para registrar los cuestionarios que completa el paciente. Los datos están en la historia física. En algunos casos, estos test han sido escaneados y aparecen como informes.

### **a) Cuestionario IIEF**

Cuestionario en relación a la disfunción eréctil (ver registro de Precirugía).

Si no hay datos, marcar no disponible, dejar en blanco y poner “NA” en la casilla valor.

### **b) Cuestionario C.I.Uri-ICIQ-SF**

Cuestionario en relación a la incontinencia urinaria (ver registro de Mes 1).

Si no hay datos, marcar no disponible y los demás campos en blanco.

### **c) Cuestionario SF-12 V2**

Cuestionario para registrar el estado de salud general del paciente (ver registro de Precirugía).

Si no hay datos, marcar no disponible en el primer campo.

## **6. REGISTRO DE MES 6**

Toda la información para completar este registro se puede encontrar en los evolutivos del paciente y en las analíticas

### **PSA total**

Campo de texto libre para indicar el valor de PSA que muestra el paciente a los 6 meses de la cirugía.

Si no hay analítica con este valor, se debe completar con NA.

### **Continencia**

Campo de menú desplegable para indicar si el paciente muestra síntomas de incontinencia urinaria (ver registro de Mes 1).

Si no está disponible, dejar en blanco.

## Climacturia

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta perdida de orina durante su orgasmo.

Si no está disponible, seleccionar la opción "sin datos".

## Curvatura

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta algún tipo de curvatura en su pene.

Si no está disponible, seleccionar la opción "sin datos".

## Acortamiento

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta algún tipo de acortamiento en su pene.

Si no está disponible, seleccionar la opción "sin datos".

## Erección

Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente puede alcanzar una erección completa. Para que se considere completa, el paciente debe poder realizar la penetración en el coito.

Si no está disponible, dejar en blanco.

## Tratamiento erección

Campo de menú desplegable para indicar si el paciente toma algún tratamiento para la erección:

- *Sin IPDE5* -> no toma ningún tratamiento.
- *Con IPDE5* -> El paciente toma IPDE5 (inhibidor de la fosfodiesterasa-5) como tratamiento para la disfunción eréctil. Estos medicamentos son: Levitra, Spedra, Viagra, Cialis.
- *Con pg20* -> El paciente toma pg (Prostaglandinas) con una dosis de 20 mg como tratamiento para la disfunción eréctil. Este medicamento es el caverjet.
- *Con menos 20* -> El paciente toma pg (Prostaglandinas) con una dosis inferior a 20 mg como tratamiento para la disfunción eréctil. Este medicamento es el caverjet.
  
- *Con bomba de vacío* -> El paciente utiliza la bomba de vacío como tratamiento para la disfunción eréctil.
- *Muse* -> El paciente utiliza Muse como tratamiento para la disfunción eréctil.
- *Virirec* -> El paciente utiliza Virirec como tratamiento para la disfunción eréctil.

- *Prótesis* -> Se ha implantado una prótesis como tratamiento para la disfunción eréctil.

Si no está disponible, dejar en blanco.

## **Respuesta a IPDE5**

Campo de menú desplegable para indicar la respuesta del paciente al tratamiento con IPDE5.

- *No respuesta* -> El paciente no muestra respuesta a éste tratamiento.
- *Parcial* -> El paciente tiene una respuesta parcial a éste tratamiento (erecciones incompletas).
- *Total* -> El paciente tiene erecciones completas con el tratamiento.
- *No quiere* -> El paciente no quiere recibir el tratamiento con IPDE5.
- *No tolera* -> El paciente manifiesta efectos secundarios por el tratamiento.

Si el paciente no toma el tratamiento IPDE5 se deja en blanco.

Si no se conoce la respuesta, dejar en blanco.

## **Rango IIEF**

Campo de menú desplegable, para indicar el rango a partir del valor del test, equivalente al que hay en el cuestionario IIEF.

## **Cuestionarios**

Campos para registrar los cuestionarios que completa el paciente. Los datos están en la historia física. En algunos casos, estos test han sido escaneados y aparecen como informes.

### **a) Cuestionario IIEF**

Cuestionario en relación a la disfunción eréctil (ver registro de Precirugia).

Si no hay datos, marcar no disponible, dejar en blanco y poner "NA" en la casilla valor.

### **b) Cuestionario C.I.Uri-ICIQ-SF**

Cuestionario en relación a la incontinencia urinaria (ver registro de Mes 1).

Si no hay datos, marcar no disponible y los demás campos en blanco.

### **c) Cuestionario SF-12 V2**

Cuestionario para registrar el estado de salud general del paciente (ver registro de Precirugia).

Si no hay datos, marcar no disponible en el primer campo.

## 7. REGISTRO DE MES 12

Toda la información para completar este registro se puede encontrar en los evolutivos del paciente y en las analíticas

### **PSA total**

Campo de texto libre para indicar el valor de PSA que muestra el paciente a los 6 meses de la cirugía.

Si no hay analítica con este valor, se debe completar con NA.

### **Continencia**

Campo de menú desplegable para indicar si el paciente muestra síntomas de incontinencia urinaria (ver registro de Mes 1).

Si no está disponible, dejar en blanco.

### **Climacturia**

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta pérdida de orina durante su orgasmo.

Si no está disponible, seleccionar la opción "sin datos".

### **Curvatura**

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta algún tipo de curvatura en su pene.

Si no está disponible, seleccionar la opción "sin datos".

### **Acortamiento**

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta algún tipo de acortamiento en su pene.

Si no está disponible, seleccionar la opción "sin datos".

### **Erección**

Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente puede alcanzar una erección completa. Para que se considere completa, el paciente debe poder realizar la penetración en el coito.

Si no está disponible, dejar en blanco.

### **Tratamiento erección**

Campo de menú desplegable para indicar si el paciente toma algún tratamiento para la erección (ver registro Mes 6, para más información).

Si no está disponible, dejar en blanco.

### **Respuesta a IPDE5**

Campo de menú desplegable para indicar la respuesta del paciente al tratamiento con IPDE5.

- *No respuesta* -> El paciente no muestra respuesta a éste tratamiento.
- *Parcial* -> El paciente tiene una respuesta parcial a éste tratamiento (erecciones incompletas).
- *Total* -> El paciente tiene erecciones completas con el tratamiento.
- *No quiere* -> El paciente no quiere recibir el tratamiento con IPDE5.
- *No tolera* -> El paciente manifiesta efectos secundarios por el tratamiento.

Si el paciente no toma el tratamiento IPDE5 se deja en blanco.

Si no se conoce la respuesta, dejar en blanco.

## **Erección (%)**

Campo de menú desplegable (<50% / >50%) para indicar el grado de erección que muestra el paciente.

Si no está disponible, dejar en blanco.

## **Rango IIEF**

Campo de menú desplegable, para indicar el rango a partir del valor del test, equivalente al que hay en el cuestionario IIEF.

Si el cuestionario no está disponible, dejar en blanco.

## **Cuestionarios**

Campos para registrar los cuestionarios que completa el paciente. Los datos están en la historia física. En algunos casos, estos test han sido escaneados y aparecen como informes.

### **a) Cuestionario IIEF**

Cuestionario en relación a la disfunción eréctil (ver registro de Precirugia).

Si no hay datos, marcar no disponible, dejar en blanco y poner "NA" en la casilla valor.

### **b) Cuestionario C.I.Uri-ICIQ-SF**

Cuestionario en relación a la incontinencia urinaria (ver registro de Mes 1).

Si no hay datos, marcar no disponible y los demás campos en blanco.

### **c) Cuestionario SF-12 V2**

Cuestionario para registrar el estado de salud general del paciente (ver registro de Precirugia).

Si no hay datos, marcar no disponible en el primer campo.

## 8. REGISTRO DE MES 18

Toda la información para completar este registro se puede encontrar en los evolutivos del paciente y en las analíticas

### **PSA total**

Campo de texto libre para indicar el valor de PSA que muestra el paciente a los 6 meses de la cirugía.

Si no hay analítica con este valor, se debe completar con NA.

### **Acortamiento**

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta algún tipo de acortamiento en su pene.

Si no está disponible, seleccionar la opción “sin datos”.

### **Continencia**

Campo de menú desplegable para indicar si el paciente muestra síntomas de incontinencia urinaria (ver registro de Mes 1).

Si no está disponible, dejar en blanco.

### **Cuestionarios**

Campos para registrar los cuestionarios que completa el paciente. Los datos están en la historia física. En algunos casos, estos test han sido escaneados y aparecen como informes.

#### **a) Cuestionario IIEF**

Cuestionario en relación a la disfunción eréctil (ver registro de Precirugía).

Si no hay datos, marcar no disponible, dejar en blanco y poner “NA” en la casilla valor.

#### **b) Cuestionario C.I.Uri-ICIQ-SF**

Cuestionario en relación a la incontinencia urinaria (ver registro de Mes 1).

Si no hay datos, marcar no disponible y los demás campos en blanco.

## 9. REGISTRO DE MES 24

Toda la información para completar este registro se puede encontrar en los evolutivos del paciente y en las analíticas

### **PSA total**

Campo de texto libre para indicar el valor de PSA que muestra el paciente a los 6 meses de la cirugía.

Si no hay analítica con este valor, se debe completar con NA.

## **Cuestionarios**

Campos para registrar los cuestionarios que completa el paciente. Los datos están en la historia física. En algunos casos, estos test han sido escaneados y aparecen como informes.

### **a) Cuestionario IIEF**

Cuestionario en relación a la disfunción eréctil (ver registro de Precirugía).

Si no hay datos, marcar no disponible, dejar en blanco y poner "NA" en la casilla valor.

## **Curvatura**

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta algún tipo de curvatura en su pene.

Si no está disponible, seleccionar la opción "sin datos".

## **Acortamiento**

Campo de menú desplegable (Sí / No / Sin datos), para indicar si el paciente manifiesta algún tipo de acortamiento en su pene.

Si no está disponible, seleccionar la opción "sin datos".

## **Tratamiento erección**

Campo de menú desplegable para indicar si el paciente toma algún tratamiento para la erección (ver registro Mes 6, para más información).

## **Complicaciones tardías**

Campos destinados a registrar la aparición de complicaciones tardías (> de 3 meses) relacionadas con la cirugía.

*Complicaciones tardías* -> Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente ha sufrido alguna complicación tardía.

Marcar no en caso de que no ninguna complicación.

*Fecha Inicio* -> Campo destinado a almacenar la fecha de la complicación.

*Estenosis de unión uretrovesical* -> Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente ha sufrido una estenosis en la uretra.

Marcar no en caso de que no tenga ésta complicación.

*Fecha Inicio* -> Campo destinado a almacenar la fecha de la complicación.



*Extracción de Hemolocks* -> Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente ha sufrido una cirugía para la extracción de los hemolocks.

Marcar no en caso de que no tenga ésta complicación.

*Fecha Inicio* -> Campo destinado a almacenar la fecha de la complicación.

*Hernia Umbilical* -> Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente padece una hernia umbilical.

Se considera hernia umbilical a los términos: hernia umbilical, hernia paraumbilical, hernia supraumbilical, hernia ventral, hernia epigastrio, hernia incisión media, eventroplastia, hernia incisional.

Marcar no en caso de que no tenga ésta complicación.

*Fecha Inicio* -> Campo destinado a almacenar la fecha de la complicación.

*Hernia Inguinal* -> Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente padece una hernia inguinal.

Marcar no en caso de que no tenga ésta complicación.

*Fecha Inicio* -> Campo destinado a almacenar la fecha de la complicación.

*Intervención de incontinencia* -> Campo de menú desplegable (Sí / No), para indicar si el paciente ha sido intervenido para subsanar la incontinencia.

Marcar no en caso de que no tenga ésta complicación.

*Fecha Inicio* -> Campo destinado a almacenar la fecha de la complicación.

*Otras complicaciones tardías* -> Campo de texto libre para indicar cualquier otra complicación tardía que no aparece en el listado.

Marcar "NA" en caso de que no exista otra complicación.

## 10. REGISTRO DE OTRAS VISITAS

Registro destinado a almacenar los valores de PSA posteriores a las visitas. Los datos se pueden obtener tanto en los evolutivos como en los resultados de analíticas de laboratorio.

### **PSA total - Visita 30 meses (2 años y medio)**

Campo para registrar el valor de PSA que muestra el paciente a los 30 meses de la cirugía.

Marcar "NA" en caso de que no esté disponible el valor de PSA.

## **PSA total - Visita 36 meses (3 años)**

Campo para registrar el valor de PSA que muestra el paciente a los 36 meses de la cirugía.

Marcar "NA" en caso de que no esté disponible el valor de PSA.

## **PSA total - Visita 48 meses (4 años)**

Campo para registrar el valor de PSA a los 48 meses de la cirugía aproximadamente.

Marcar "NA" en caso de que no esté disponible el valor de PSA.

## **PSA total - Visita 60 meses (5 años)**

Campo para registrar el valor de PSA a los 60 meses de la cirugía aproximadamente.

Marcar "NA" en caso de que no esté disponible el valor de PSA.

## **Fecha último seguimiento**

Campos destinados a registrar el último seguimiento y el último valor PSA del paciente

*Fecha último seguimiento* -> fecha de la última consulta en urología o de la última analítica con valores de PSA disponible.

*PSA de última visita* -> valor del último PSA disponible. Puede que se haya perdido el seguimiento del paciente. Este valor será el último obtenido.

# **11. REGISTRO DE PROGRESION**

## **1.1 PROGRESIÓN**

En este campo se debe indicar si el paciente ha progresado. Está relacionado con el uso de tratamientos posteriores; de manera que si existe una radioterapia (RT) en los 6 meses posteriores a la cirugía (RT < 6 meses), ambas se considera un único tratamiento. Por lo tanto, los criterios son los siguientes:

Progresión SI:

*Caso 1*-> deben cumplirse dos condiciones:

Condición 1: Las analíticas de PSA son superiores al valor umbral 0,2. Independientemente de si recibe tratamiento (RT > 6 meses).

Condición 2: No hay Radioterapia (RT) en un periodo de tiempo inferior a los 6 meses posteriores a la prostatectomía.

Caso 2: Tras la RT < 6 meses, se producen 2 aumentos consecutivos en las analíticas de PSA una vez obtenido el PSA NADIR (ver PSA NADIR).

Caso 3: Se detecta metástasis derivada del cáncer de próstata.

Progresión NO:

Caso 1: Las analíticas de PSA no son superiores a 0,2.

Caso 2: Se realiza RT en un periodo de tiempo inferior a los 6 meses posteriores a la prostatectomía. Siempre que los siguientes resultados de PSA no aumenten tras el PSA NADIR (ver PSA NADIR).

En ocasiones, los pacientes reciben tratamiento sin tener valores de PSA. En esos casos, no se marca en la pestaña progresión "SI".

Se considera nueva progresión si tras tratamiento de radioterapia después de los 6 meses de la cirugía, el valor de la PSA supera el NADIR+2.

## **Fecha de 1º PSA >0,2**

En este campo se registra la fecha en la que el valor de la PSA supera el valor umbral 0,2.

Puede ocurrir tras la cirugía, antes de la radioterapia, o después de ésta si se le aplico dicho tratamiento inmediatamente después de la cirugía.

Independientemente de cuando ocurra este hecho, debe registrarse dicha fecha.

## **Fecha de la toma de datos**

Se debe registrar la fecha en la que ha sido actualizado el registro, siguiendo las indicaciones:

Caso 1: Existe un seguimiento periódico del paciente.

-> Se registra la fecha de actualización del registro

Caso 2: No existe un seguimiento periódico del paciente.

-> Se registra la fecha del último contacto con el paciente (Ver Fecha Última Visita).

## **Campo PSA DT**

Se registran los valores de PSA DT, calculados a partir de 3 valores de PSA (superiores a 0,1) en intervalos de aproximadamente 3 meses y siempre dentro de un periodo de un año. En ocasiones, se pueden hacer con solamente 2 valores de PSA.

Este valor sólo se calcula en el caso de la primera recidiva. Puede ocurrir que esta recidiva ocurra antes o después de la radioterapia. Por lo tanto, solamente se calculará en los casos en los que se haya considerado progresión (Ver campo progresión / SI).

Por ello, el cálculo del PSA DT se puede realizar antes de recibir un tratamiento de RT (>6 meses) o después de recibir un tratamiento RT (<6 meses posteriores a la Prostatectomía):

- *Antes de la RT* -> Normalmente se utiliza el primer valor mayor de 0,1, cuando se observa un aumento superior a 0,2 en los siguientes valores de PSA.
  - *Antes RT <6 meses* -> No se calculará el PSA DT, cuando el paciente reciba RT antes de los 6 primeros meses, aunque haya valores de PSA disponibles.
  - *Antes RT >6 meses* -> Sí se calculará el PSA DT, cuando el paciente reciba RT posteriormente de los 6 primeros meses tras la PRR.
- *Después de la RT <6 meses* -> En este caso se utilizará el primer valor superior a 0,2 de una serie de, al menos, 3 valores de PSA consecutivos y en aumento (siguiendo el criterio del campo "progresión").
- *Después de la RT >6 meses* -> En este caso nunca se calculará PSA DT, ya que solamente se calculará en la primera recidiva bioquímica tras el RT >6 meses.

## **Fecha inicio**

Se registrará la fecha del último valor que se utilizará para calcular el PSA DT, siguiendo los criterios anteriormente descritos.

Si no ha habido recidiva se deja en blanco.

## **PSADT en el momento de la primera recidiva bioquímica (meses)**

Valor obtenido del cálculo del PSA DT en meses.

Si no ha habido recibida se deja en blanco

## **Velocidad de PSA (ng / ml / año)**

Valor obtenido del cálculo de la velocidad de DT en años.

Si no ha habido recibida se pone NA.

## 1.2 CAMPO TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Estos campos están destinados a almacenar la información acerca de los tratamientos de Radioterapia, Hormonoterapia o combinados que reciben los pacientes.

El tratamiento adyuvante (<6 meses) se refiere a un tratamiento que actuará de manera conjunta con el tratamiento quirúrgico (PRR); por lo tanto, un paciente que recibe éste tratamiento RT no se considera que progresa.

El tratamiento de rescate (>6 meses) se aplica cuando el paciente necesita un nuevo tratamiento, porque la enfermedad ha progresado.

En algunas ocasiones, pueden aplicarse ambos tratamientos. Esto ocurrirá en aquellos pacientes que necesiten la RT en distintas regiones de la zona periprostática (vesículas seminales, ganglios regionales).

### **a) Tratamiento adyuvante (< 6 meses)**

Se completa este campo cuando el paciente recibe radioterapia dentro de los 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica.

#### **Fecha Inicio**

Se registra la fecha de inicio del tratamiento.

Si no ha recibido tratamiento, se deja en blanco

#### **Tipo Tratamiento**

Hay un menú desplegable, con 4 opciones:

- *Radioterapia*. Marcar cuando el paciente recibe únicamente radioterapia.
- *Homonoterapia*. Marcar cuando el paciente recibe únicamente hormonas como tratamiento.
- *Radioterapia + Hormonoterapia corta (<6 meses)*. Marcar cuando el paciente recibe una combinación de radioterapia y durante menos de 6 meses se combina con hormonas.
- *Radioterapia + Hormonoterapia larga (>6 meses)*. Marcar cuando el paciente recibe una combinación de radioterapia y durante más de 6 meses se combina con hormonas.

Si el paciente recibe un tratamiento con hormonas antes o después de la radioterapia y en algún momento este tratamiento se solapa, se marca la pestaña de ambos tratamientos simultáneamente (según corresponda <6 meses o >6 meses). Si no se han simultaneado, se registra el primer tratamiento y los siguientes se registran en el campo "Otros tratamientos".

Si no ha recibido tratamiento, se deja en blanco

## **Fecha Medición**

Se registra la fecha de obtención del valor de PSA que conduce a la aplicación del tratamiento.

En ocasiones, se aplica tratamiento sin obtener valor alguno. En esos casos, se deja en blanco.

## **PSA inicio de tratamiento adyuvante**

Hace referencia al valor de PSA que conduce a la aplicación del tratamiento. Es el último PSA obtenido previo al tratamiento.

En las ocasiones en las que se aplica tratamiento sin valor de PSA el campo se deja en blanco.

## **PSA NADIR**

Se refiere al valor de PSA más bajo que se alcanza después de un tratamiento. En este caso, refiere al valor más bajo obtenido tras la RT <6 meses.

- **Fecha Medición**
  - Se registra la fecha de obtención de este valor.
  - Si no hay tratamiento, o los valores del PSA siguen decreciendo, se deja en blanco.
- **PSA nadir**
  - Se registra el valor de PSA nadir.
  - Si no hay tratamiento, o los valores del PSA siguen decreciendo, se deja en blanco.

## **b) Tratamiento de rescate (>6 meses)**

Se completa este campo cuando el paciente recibe radioterapia a partir de los 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica. En este caso, siempre debe haber valores de PSA para ser registrado en el correspondiente campo.

No es excluyente la aplicación de este tratamiento si previamente se ha dado un tratamiento adyuvante (RT <6 meses). Ambos pueden coexistir

siempre que sea tratamiento radioterápico (nunca hormonal) y debe ser en una región prostática (ganglios regionales o vesículas seminales).

## **Fecha Inicio**

Se registra la fecha de inicio del tratamiento.

Si no ha recibido tratamiento, se deja en blanco

## **Tipo Tratamiento**

Hay un menú desplegable, con 4 opciones:

- *Radioterapia*. Marcar cuando el paciente recibe únicamente radioterapia.
- *Homonoterapia*. Marcar cuando el paciente recibe únicamente hormonas como tratamiento.
- *Radioterapia + Homonoterapia corta (<6 meses)*. Marcar cuando el paciente recibe una combinación de radioterapia y durante menos de 6 meses se combina con hormonas.
- *Radioterapia + Homonoterapia larga (>6 meses)*. Marcar cuando el paciente recibe una combinación de radioterapia y durante más de 6 meses se combina con hormonas.

Si el paciente recibe un tratamiento con hormonas antes o después de la radioterapia y en algún momento este tratamiento se solapa, se marca la pestaña de ambos tratamientos simultáneamente (según corresponda <6 meses o >6 meses). Si no se han simultaneado, se registra el primer tratamiento y los siguientes se registran en el campo "Otros tratamientos".

Si no ha recibido tratamiento, se deja en blanco

## **Fecha Medición**

Se registra la fecha de obtención del valor de PSA que conduce a la aplicación del tratamiento.

Si no recibe tratamiento, se deja en blanco.

## **PSA inicio de tratamiento de rescate**

Hace referencia al valor de PSA que conduce a la aplicación del tratamiento. Suele ser el último PSA previo al tratamiento. Normalmente será superior a 0,2 pero no siempre.

Si no recibe tratamiento, se deja en blanco.

## **PSA nadir**

Se refiere al valor de PSA más bajo que se alcanza después de un tratamiento. En este caso, refiere al valor más bajo obtenido tras la RT >6 meses.

- **Fecha Medición**

- Se registra la fecha de obtención del menor valor de PSA que muestra el paciente tras la aplicación de primer tratamiento.
- Si no hay tratamiento, o los valores del PSA siguen decreciendo, se deba en blanco.

- **PSA nadir**

- Se registra el menor valor de PSA que muestra el paciente tras la aplicación de primer tratamiento.
- Si no hay tratamiento, o los valores del PSA siguen decreciendo, se deba en blanco.
- 

## 1.3 OTROS TRATAMIENTOS

Se registran aquellos tratamientos que se suministran sucesivamente tras el tratamiento principal. Únicamente se registran los tratamientos destinados al cáncer de próstata (Hormonoterapia posterior a la RT, bloqueo hormonal, braquiterapia regional).

### **Fecha Inicio**

Se registra la fecha de comienzo del tratamiento complementario que se suministra.

Si no hay tratamiento, se deja en blanco.

### **Otros tratamientos**

Menú desplegable con dos opciones (Sí y No).

Se marca sí, en el caso de que haya un nuevo tratamiento.

Se marca no, en el caso de que no se suministren más tratamientos.

Se deja en blanco si el paciente no ha recibido ningún tratamiento principal.

### **Otros tratamientos**

Es un campo libre donde se registra el tipo de tratamiento secundario que se aplica. Si son varios, se anotan separados por



un punto. La fecha del primer tratamiento complementario se registra en “Fecha Inicio”, las otras se añaden entre paréntesis.

## 1.4 METÁSTASIS

Se registra la metástasis que aparecen y que su origen primario es el cáncer de próstata. Sólo hace referencia a aquellas que afecten a zonas no regionales de la próstata.

### **Fecha Inicio**

Hace referencia a la fecha de diagnóstico de la metástasis.

Se deja en blanco si no ha ocurrido ninguna.

### **Metástasis**

Menú desplegable con dos opciones (Sí y No).

Se marca sí, en el caso de que aparezca metástasis.

Se marca no, en el caso de que no aparezca metástasis.

### **Tipo metástasis**

Se registra el tipo de metástasis. Se deben marcar todas las que correspondan (tecla CTRL + seleccionando). Se deja en blanco si no ha habido metástasis.

Hay varias opciones:

- *M1a Ganglios no regionales* -> Metástasis ganglionares de ganglios no adyacentes a la próstata.
- *M1b Óseas* -> Metástasis de naturaleza ósea. Siempre en puntos concretos, hasta 5 zonas.
- *M1c Otras* -> Cualquier otro tipo de metástasis o varias de las anteriores. Se debe especificar en el siguiente campo.
- *Mmúltiples* -> Cuando ocurren varios tipos de metástasis simultáneas o de manera sistémica (p.e.: metástasis en esqueleto axial). Se deben detallar en el siguiente campo.

### **Tipo metástasis**

Campo libre para detallar casos de metástasis *Mmúltiples* o de *M1c Otras*.

Si no hay metástasis o se ha marcado *M1a Ganglios no regionales* / *M1b Óseas* se deja en blanco.

Si no hay metástasis se deja en blanco

## 1.5 OTROS TUMORES

Campo para registrar los casos en los que aparecen otros tumores, tanto en aquellos casos que lo padecía antes del cáncer de próstata como los que han aparecido después.

### ¿Otros tumores?

Menú desplegable, opciones Sí / No.

Marcar sí, si hay algún otro tumor, Marcar no en caso contrario.

Si se marca no, no es necesario completar el resto de campos, excepto el último campo (que se completa con "NA").

#### 1. Fecha Inicio

Fecha de inicio del cáncer de vejiga

#### Cáncer de Vejiga

Menú desplegable para el cáncer de Vejiga, opciones Sí / No.

Dejar en blanco si no hay otros tumores.

Marcar sí, si hay cáncer de Vejiga.

Marcar No, si no hay cáncer de Vejiga, pero sí alguno otro del listado.

#### 2. Fecha Inicio

Fecha de inicio del cáncer de pulmón.

#### Cáncer de pulmón

Menú desplegable para el cáncer de pulmón, opciones Sí / No.

Dejar en blanco si no hay otros tumores.

Marcar sí, si hay cáncer de pulmón.

Marcar No, si no hay cáncer de pulmón, pero sí alguno otro del listado.

#### 3. Fecha Inicio

Fecha de inicio del cáncer de riñón.

#### Cáncer de riñón

Menú desplegable para el cáncer de riñón, opciones Sí / No.

Dejar en blanco si no hay otros tumores.

Marcar sí, si hay cáncer de riñón.

Marcar No, si no hay cáncer de riñón, pero sí alguno otro del listado.

#### **4. Fecha Inicio**

Fecha de inicio de la leucemia.

#### **Leucemia**

Menú desplegable para la leucemia, opciones Sí / No.

Dejar en blanco si no hay otros tumores.

Marcar sí, si hay leucemia.

Marcar No, si no hay leucemia, pero sí alguno otro del listado.

#### **5. Fecha Inicio**

Fecha de inicio del Gist duodenal.

#### **Gist duodenal**

Menú desplegable para el Gist duodenal, opciones Sí / No.

Dejar en blanco si no hay otros tumores.

Marcar sí, si hay Gist duodenal.

Marcar No, si no hay Gist duodenal, pero sí alguno otro del listado.

#### **6. Fecha Inicio**

Fecha de inicio del carcinoma de tiroides.

#### **Carcinoma de tiroides**

Menú desplegable para el carcinoma de tiroides, opciones Sí / No.

Dejar en blanco si no hay otros tumores.

Marcar sí, si hay carcinoma de tiroides.

Marcar No, si no hay carcinoma de tiroides, pero sí alguno otro del listado.

#### **7. Fecha Inicio**

Fecha de inicio del carcinoma de colon

#### **Carcinoma de colon**

Menú desplegable para el carcinoma de colon, opciones Sí / No.

Dejar en blanco si no hay otros tumores.

Marcar sí, si hay carcinoma de colon.

Marcar No, si no hay carcinoma de colon, pero sí alguno otro del listado.

## **8. Otros (indicar)**

Campo de texto libre para indicar posibles tumores que no aparecen en el listado.

Escribir NA tanto en caso de que no haya nada que indicar como si no hay otros tumores.

## 1.6 DATOS FALLECIMIENTO

Campo referente al estado vital del individuo.

### **Fecha Inicio**

Registrar la fecha de fallecimiento. En caso de que siga con vida, dejar en blanco.

### **Fallecido**

Menú desplegable para el estado vital, opciones Sí / No.

Marcar Sí, si el paciente ha fallecido.

Marcar No, si el paciente continúa con vida.

### **Causa fallecimiento**

Señalar la opción de la causa de fallecimiento. Dejar en blanco si está vivo.

- *Cáncer específica* -> Sólo se marca si la causa de fallecimiento tiene relación con el cáncer de próstata o con la metástasis del cáncer de próstata.
- *No cáncer específica* -> Cualquier otro caso.

### **Causa fallecimiento**

Campo libre para indicar la causa de fallecimiento.

Dejar en blanco si está vivo.

El tiempo de seguimiento se calculará desde la fecha de la intervención hasta la última visita (Otras visitas) en la última columna de codificación.

Los grupos de riesgo: están codificados en la penúltima columna de codificación.

## **12. NOMBRES DE FÁRMACOS**

### **Hormonoterapia**

Son análogos:

Eligard (triptorelina)

Decapeptyl (leuprorelina)

Lutrate

Procrin

Son hormonas:

Casodex (Bicalutamida)

Hormonas especiales:

Enzalutamida

Abiraterona

Otros tratamientos:

quimioterapia, medicina nuclear

Xofigo

Docetaxel

Cabizitaxel

## ANEXO 10. ARTICULOS PUBLICADOS DURANTE EL DESARROLLO DE LA TESIS

1. Ugalde-Olano, A., Egia, A., Fernandez-Ruiz, S., Loizaga-Iriarte, A., Zuniga-Garcia, P., Garcia, S., Royo, F., Lacasa-Viscasillas, I., Castro, E., Cortazar, A.R., Zabala-Letona, A., Martin-Martin, N., Arruabarrena-Aristorena, A., Torrano-Moya, V., Valcarcel-Jimenez, L., Sanchez-Mosquera, P., Caro-Maldonado, A., Gonzalez-Tampan, J., Cachi-Fuentes, G., Bilbao, E., Montero, R., Fernandez, S., Arrieta, E., Zorroza, K., Castillo-Martin, M., Serra, V., Salazar, E., Macias-Camara, N., Taberner, J., Baselga, J., Cordon-Cardo, C., Aransay, A.M., Villar, A.D., Iovanna, J.L., Falcon-Perez, J.M., Unda, M., Bilbao, R., and Carracedo, A., Methodological aspects of the molecular and histological study of prostate cancer: focus on PTEN. *Methods*, 2015. 77-78: p. 25-30.
2. Torrano, V., Royo, F., Peinado, H., Loizaga-Iriarte, A., Unda, M., Falcon-Perez, J.M., and Carracedo, A., Vesicle-MaNiA: extracellular vesicles in liquid biopsy and cancer. *Curr Opin Pharmacol*, 2016. 29: p. 47-53.
3. Royo, F., Zuniga-Garcia, P., Torrano, V., Loizaga, A., Sanchez-Mosquera, P., Ugalde-Olano, A., Gonzalez, E., Cortazar, A.R., Palomo, L., Fernandez-Ruiz, S., Lacasa-Viscasillas, I., Berdasco, M., Sutherland, J.D., Barrio, R., Zabala-Letona, A., Martin-Martin, N., Arruabarrena-Aristorena, A., Valcarcel-Jimenez, L., Caro-Maldonado, A., Gonzalez-Tampan, J., Cachi-Fuentes, G., Esteller, M., Aransay, A.M., Unda, M., Falcon-Perez, J.M., and Carracedo, A., Transcriptomic profiling of urine extracellular vesicles reveals alterations of CDH3 in prostate cancer. *Oncotarget*, 2016. 7(6): p. 6835-46.

4. Royo, F., Zuniga-Garcia, P., Sanchez-Mosquera, P., Egia, A., Perez, A., Loizaga, A., Arceo, R., Lacasa, I., Rabade, A., Arrieta, E., Bilbao, R., Unda, M., Carracedo, A., and Falcon-Perez, J.M., Different EV enrichment methods suitable for clinical settings yield different subpopulations of urinary extracellular vesicles from human samples. *J Extracell Vesicles*, 2016. 5: p. 29497.
5. Torrano, V., Valcarcel-Jimenez, L., Cortazar, A.R., Liu, X., Urosevic, J., Castillo-Martin, M., Fernandez-Ruiz, S., Morciano, G., Caro-Maldonado, A., Guiu, M., Zuniga-Garcia, P., Graupera, M., Bellmunt, A., Pandya, P., Lorente, M., Martin-Martin, N., Sutherland, J.D., Sanchez-Mosquera, P., Bozal-Basterra, L., Zabala-Letona, A., Arruabarrena-Aristorena, A., Berenguer, A., Embade, N., Ugalde-Olano, A., Lacasa-Viscasillas, I., Loizaga-Iriarte, A., Unda-Urzaiz, M., Schultz, N., Aransay, A.M., Sanz-Moreno, V., Barrio, R., Velasco, G., Pinton, P., Cordon-Cardo, C., Locasale, J.W., Gomis, R.R., and Carracedo, A., The metabolic co-regulator PGC1alpha suppresses prostate cancer metastasis. *Nat Cell Biol*, 2016. 18(6): p. 645-656.
6. Royo, F., Diwan, I., Tackett, M.R., Zuniga, P., Sanchez-Mosquera, P., Loizaga-Iriarte, A., Ugalde-Olano, A., Lacasa, I., Perez, A., Unda, M., Carracedo, A., and Falcon-Perez, J.M., Comparative miRNA Analysis of Urine Extracellular Vesicles Isolated through Five Different Methods. *Cancers (Basel)*, 2016. 8(12).
7. Zabala-Letona, A., Arruabarrena-Aristorena, A., Martin-Martin, N., Fernandez-Ruiz, S., Sutherland, J.D., Clasquin, M., Tomas-Cortazar, J., Jimenez, J., Torres, I., Quang, P., Ximenez-Embun, P., Bago, R., Ugalde-Olano, A., Loizaga-Iriarte, A., Lacasa-Viscasillas, I., Unda, M., Torrano, V., Cabrera, D., van Liempd, S.M., Cendon, Y., Castro, E., Murray, S., Revandkar, A., Alimonti, A., Zhang, Y., Barnett, A., Lein, G., Pirman, D., Cortazar, A.R., Arreal, L., Prudkin, L., Astobiza, I., Valcarcel-Jimenez, L., Zuniga-Garcia, P., Fernandez-Dominguez, I., Piva, M., Caro-Maldonado, A., Sanchez-Mosquera, P., Castillo-Martin, M., Serra, V., Beraza, N.,

Gentilella, A., Thomas, G., Azkargorta, M., Elortza, F., Farras, R., Olmos, D., Efeyan, A., Anguita, J., Munoz, J., Falcon-Perez, J.M., Barrio, R., Macarulla, T., Mato, J.M., Martinez-Chantar, M.L., Cordon-Cardo, C., Aransay, A.M., Marks, K., Baselga, J., Tabernero, J., Nuciforo, P., Manning, B.D., Marjon, K., and Carracedo, A., mTORC1-dependent AMD1 regulation sustains polyamine metabolism in prostate cancer. *Nature*, 2017. 547(7661): p. 109-113.

8. Clos-Garcia, M., Loizaga-Iriarte, A., Zuniga-Garcia, P., Sanchez-Mosquera, P., Rosa Cortazar, A., Gonzalez, E., Torrano, V., Alonso, C., Perez-Cormenzana, M., Ugalde-Olano, A., Lacasa-Viscasillas, I., Castro, A., Royo, F., Unda, M., Carracedo, A., and Falcon-Perez, J.M., Metabolic alterations in urine extracellular vesicles are associated to prostate cancer pathogenesis and progression. *J Extracell Vesicles*, 2018. 7(1): p. 1470442.

9. Martin-Martin, N., Zabala-Letona, A., Fernandez-Ruiz, S., Arreal, L., Camacho, L., Castillo-Martin, M., Cortazar, A.R., Torrano, V., Astobiza, I., Zuniga-Garcia, P., Ugalde-Olano, A., Loizaga-Iriarte, A., Unda, M., Valcarcel-Jimenez, L., Arruabarrena-Aristorena, A., Piva, M., Sanchez-Mosquera, P., Aransay, A.M., Gomez-Munoz, A., Barrio, R., Sutherland, J.D., and Carracedo, A., PPARdelta Elicits Ligand-Independent Repression of Trefoil Factor Family to Limit Prostate Cancer Growth. *Cancer Res*, 2018. 78(2): p. 399-409.







Y por fin, pasamos a la fase 1 del confinamiento para seguir con los aplausos y agradecimientos.

Se abre la luz, los números comienzan a tener menos cifras. Esas “cifras” con sus caras inundadas de tristeza, solas, con sus familias rotas de dolor. Mi recuerdo más cálido y mi aplauso más sentido. Y ahora llega el momento de agradecer a los investigadores el esfuerzo titánico y a contrarreloj por dar respuestas, a los clínicos, a los básicos, a su coordinación. A esos sanitarios enfrentados a la incertidumbre, al miedo, al día a día, al paciente a paciente, incansables. Quedarán secuelas individuales, físicas, psíquicas, quedarán secuelas en la sociedad, sí, pero sacaremos reveladoras conclusiones positivas. Quizás nunca antes se había visto más clara la colaboración traslacional sí, está aquí, Sociedad - Pacientes - Investigación, todos a una para buscar respuestas.

Viendo detrás de la puerta esta película, enclaustrada por la pandemia y por una lesión de rodilla, se abre una ventana, termino la tesis.

Empiezo agradeciendo a mis compañeros por haber estado ahí, sintiendo una gran tristeza por no haber podido acompañarles y un gran orgullo de nuestra profesión.

Sí, siempre hay una ventana que se abre. Estas circunstancias me han permitido culminar esta ardua tarea pero empezarla tiene dos nombres Miguel y Arkaitz. El primero importante en el trabajo y en la vida, impulsando desde todos los puntos de vista que plasmara un esfuerzo realizado desde el 2009. El segundo un maestro de la comunicación, que nos embelesó desde el principio con su pasión de investigar, llenándonos de proyectos emocionantes pidiendo nuestra colaboración cómo algo indispensable para el progreso de la ciencia. Haciéndonos sentir importantes, necesarios, en algo no cuantificable hasta ahora y poco valorado. Solo cabía una respuesta: ¿qué quieres que hagamos?, ¿cómo podemos colaborar?. Son importantes los proyectos, pero son las personas las que hacen que los proyectos

sean seguros caminos hacia el futuro. Y apareció el Biobanco en el Hospital Universitario Basurto y se nos explica para qué es y para qué servirá. El hacer y no ver resultados inmediatos, las múltiples dificultades de implantación en un colectivo con mucha carga de trabajo es superada claramente por el valor de Ainara con mano derecha, izquierda, por delante y por detrás y sobre todo por encima, conociéndonos a todos. Aprecio su labor en su trabajo y la psicología que emplea para no dar nunca problemas, solo soluciones. Otra emocionante novedad.

Hacía falta demasiado esfuerzo personal que se ha logrado superar con la ayuda institucional dada desde la OSI Bilbao Basurto. Gracias por creer en nuestro proyecto.

Y gracias al trabajo de Luis siempre atento y dispuesto, un placer trabajar contigo.

Gracias especiales a los residentes que se aplican e implican en el trabajo común de lo desarrollado en esta tesis, pensado para ellos y para los que les sigan. Es para mí un honor dirigirles, impulsarles, motivarles en cualquiera de sus trabajos de investigación y en la explotación de la base de cáncer de próstata en particular.

Ezkerrik asko denoi, aurrera!







eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

Memoria del trabajo de organización e investigación para optar al grado de Doctora en Ciencias Médicas, correspondiente al Programa de Doctorado de Medicina y Cirugía de la Universidad del País Vasco.

Este trabajo ha sido llevado a cabo por Ana Loizaga Iriarte en el Hospital Universitario Basurto en colaboración con el centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CICbioGUNE) bajo la dirección del Dr. Arkaitz Carracedo Pérez del departamento de Bioquímica y Biología molecular

