

Curso 2012/13
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/43
I.S.B.N.: 978-84-15939-17-7

ANA CRISTINA PLATA BELLO

**Epidemiología del cáncer de próstata en el área
sanitaria del Hospital Universitario de Canarias
e impacto de los diferentes esquemas de biopsia
de próstata en el diagnóstico del cáncer de próstata**

Directores
TOMÁS CONCEPCIÓN MASIP
DAVID CASTRO DÍAZ



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

*“Cuando creíamos que teníamos todas las respuestas, de pronto,
cambiaron todas las preguntas”*

Mario Benedetti

A mi familia,

Jamás encontraré la forma de agradecer su constante apoyo y confianza, sólo espero que comprendan que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos e inspirados en ustedes.

A mi padre, *quien ha sido ejemplo de disciplina, honorabilidad, perseverancia y esfuerzo*

A mi madre, *por todo su amor, apoyo, comprensión y sacrificios.*

A mi hermano, *por ser un referente de profesionalidad, rigurosidad y tenacidad.*

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no se habría podido realizar sin la colaboración de muchas personas que me brindaron su ayuda; siempre resultará difícil agradecer a todos aquellos que de una u otra manera me han acompañado en estos años durante el desarrollo de esta investigación, porque nunca alcanza el tiempo, el papel o la memoria para mencionar o dar con justicia todos los créditos y méritos a quienes se lo merecen. Por tanto, quiero agradecerles a todos ellos cuanto han hecho por mí, para que este trabajo haya pasado de ser un proyecto a una realidad.

Al Dr. Tomás Concepción, uno de los directores de esta tesis, por el asesoramiento científico y estímulo para seguir creciendo intelectualmente. Gracias por tus sabios consejos que han venido guiando desde hace años mi formación.

Al Dr. David Castro, el otro director de esta tesis, por sus apreciados y relevantes aportes, críticas, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Martín Herrera, por su colaboración desinteresada y su ayuda en la búsqueda rigurosa de los pacientes del estudio.

Al Dr. Pedro Rodríguez, por darme la oportunidad de crecer profesionalmente y haber compartido conmigo sus conocimientos.

Al Dr. Miñana y al Dr. Cózar, impulsores del “Estudio de Incidencia del cáncer de próstata en España 2010”, por contar conmigo como investigadora en dicho proyecto y motivarme a la culminación de esta tesis.

Al Dr. Julián Plata, catedrático de la Universidad de La Laguna, por el tiempo dedicado a la lectura crítica de este trabajo, gracias por tus sugerencias y tu visión objetiva del mismo.

A la Asociación Española de Urología por apostar por la investigación y por los jóvenes emprendedores.

A Arancha Cantalapiedra y Emilio Pedrosa, por su colaboración desinteresada, comprensión, paciencia y asistencia profesional.

Por último agradecer a cada uno de los miembros del Servicio de Urología del Hospital Universitario y a todas aquellas personas que de una manera u otra han colaborado y ayudado a la realización de esta tesis.

INDICE

Indice.....	9
I. Introducción	17
II. Marco teórico: explicación del problema de investigación	21
1. Epidemiología del cáncer de próstata	21
1.1. Incidencia del cáncer de próstata	23
1.1.1. Incidencia del cáncer de próstata en el mundo	23
1.1.1.1. Variaciones geográficas de la incidencia del cáncer de próstata	23
1.1.1.2. Incidencia del cáncer de próstata en Estados Unidos.....	25
1.1.1.3. Incidencia del cáncer de próstata en América Latina.....	27
1.1.1.4. Incidencia del cáncer de próstata en Europa.....	27
1.1.1.5. Incidencia del cáncer de próstata en Asia.....	29
1.1.1.6. Incidencia del cáncer de próstata en África.....	29
1.1.1.7. Incidencia del cáncer de próstata en Oceanía.....	29
1.1.1.8. Incidencia del cáncer de próstata en España.....	30
1.1.1.9. Incidencia del cáncer de próstata en Canarias.....	31
1.1.2. Variaciones en la incidencia según la etnia.....	31
1.1.3. Variaciones en la incidencia según la edad.....	33
1.2. Mortalidad por cáncer de próstata.....	34
1.2.1. Mortalidad por cáncer de próstata en el mundo.....	34
1.2.1.1. Mortalidad por cáncer de próstata en Estados Unidos.....	36
1.2.1.2. Mortalidad por cáncer de próstata en Europa.....	38
1.2.1.3. Mortalidad por cáncer de próstata en España.....	39
1.2.1.4. Mortalidad por cáncer de próstata en Canarias.....	42
2. Factores de riesgo de cáncer de próstata.....	43
2.1. Edad.....	43

2.2. Etnia.....	43
2.3. Factores genéticos.....	45
2.4. Asociación con otros cánceres.....	46
2.4.1. Cáncer de próstata y cáncer de mama.....	46
2.4.2. Cáncer de próstata y otros cánceres.....	47
2.5. Factores hormonales y otros factores de crecimiento.....	48
2.5.1. Andrógenos.....	48
2.5.2. 5- α reductasa tipo II.....	50
2.5.3. Metabolismo de los andrógenos.....	51
2.5.4. Estrógenos.....	51
2.5.5. Vitamina D y su receptor (VDR).....	52
2.5.6. Factor de crecimiento insulínico 1.....	53
2.6. Factores ambientales.....	53
2.6.1. Dieta.....	53
2.6.2. Grasa.....	53
2.6.2.1. Grasas saturadas y trans.....	54
2.6.3. Obesidad.....	54
2.6.4. Productos lácteos.....	55
2.6.5. Ejercicio físico.....	55
2.6.6. Consumo de alcohol.....	56
2.6.7. Actividad sexual.....	56
2.6.8. Tabaquismo.....	56
3. Herramientas diagnósticas del cáncer de próstata.....	57
3.1. Diagnóstico clínico de cáncer de próstata.....	57
3.1.1. Tacto rectal.....	57
3.1.2. Sintomatología del cáncer de próstata.....	58
3.2. Marcadores tumorales.....	58
3.2.1. Marcadores tumorales de calicreína.....	59
3.2.2. Antígeno prostático específico (PSA).....	60
3.2.2.1. Utilidad clínica de las concentraciones de PSA.....	63
3.2.2.2. Utilidad de los derivados de PSA.....	64
3.2.2.2.1. Densidad de PSA.....	64

3.2.2.2.2. Velocidad de aumento de PSA.....	65
3.2.2.2.3. PSA ajustado a la edad.....	66
3.2.2.2.4. Derivados moleculares del PSA.....	66
3.2.2.2.4.1. PSA libre.....	67
3.2.2.2.4.2. BPSA.....	68
3.2.2.2.4.3. Isoformas precursoras de PSA.....	68
3.3. Técnicas de imagen.....	68
3.3.1. Ecografía transrectal.....	68
3.3.1.1. Doppler color estándar y power doppler.....	71
3.3.1.2. Ecografía transrectal tridimensional.....	72
3.3.1.3. Contrastes ecográficos.....	74
3.3.2. Elastografía.....	75
3.3.3. Histoescaning.....	79
3.3.4. Resonancia magnética (RNM).....	80
3.3.4.1. Espectroscopia.....	81
3.3.4.2. Secuencias de difusión.....	83
3.3.4.3. Secuencias de perfusión.....	84
3.3.4.4. Otras técnicas avanzadas con RNM.....	85
3.3.5. PET.....	85
3.4. Otros métodos diagnósticos de cáncer de próstata.....	85
3.4.1. Detección olfatoria de cáncer de próstata.....	85
3.4.2. Patrón anatómico de la mano.....	87
3.5. Biomarcadores emergentes del cáncer de próstata.....	88
3.5.1. Antígeno del cáncer de próstata 3 (PCA3).....	88
3.5.2. α -metilacil-coA racemasa (AMACR).....	91
3.5.3. Calicreína humana (hK2).....	92
3.5.4. Antígeno prostático de membrana (PSMA).....	92
3.5.5. Antígeno temprano del cáncer de próstata (EPCA I y II).....	93
3.5.6. Glutation S-Trnsferasa PI (GSTPI).....	93
3.5.7. Cromogranina 1 (CGA, GRN-A).....	94
3.5.8. Factor de crecimiento insulina-like 1 y proteína de unión al factor de crecimiento insulina-like 3 (IGF y IGFBP).....	94

3.5.9. Endogлина.....	95
3.5.10. Gen 1 con expresión en exceso en próstata y mama (PBOV1) o UROC28.....	95
3.5.11. Hepsina.....	95
3.5.12. Proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2).....	96
3.5.13. Fosfoproteína Golgi 2 (GOLPH2).....	96
3.5.14. Sarcosina.....	96
4. Biopsia transrectal prostática.....	98
4.1. Generalidades.....	98
4.2. Técnica.....	102
4.2.1. Preparación rectal.....	103
4.2.2. Profilaxis antibiótica.....	104
4.2.2.1. Tasa de infección en biopsia prostática y profilaxis infecciosa.....	104
4.2.2.2. Tipo de antibiótico empleado.....	107
4.2.2.3. Vía de administración	107
4.2.2.4. Duración del tratamiento.....	107
4.2.3. Anestesia.....	108
4.3. Complicaciones de biopsia transrectal.....	110
4.4. Indicaciones de biopsia transrectal.....	110
4.4.1. Indicaciones de biopsia prostática inicial.....	110
4.4.2. Indicaciones de biopsia prostática de repetición.....	111
4.4.2.1. Papel del HGPIN en la biopsia prostática.....	111
4.4.2.2. Papel del ASAP en la biopsia prostática.....	113
4.4.2.3. Número recomendado de biopsias repetidas.....	114
4.5. Esquemas de biopsias prostáticas eco-dirigidas.....	115
4.5.1. Esquema sextante de biopsia de próstata.....	115
4.5.2. Biopsia de próstata de las 5 regiones.....	116
4.5.3. Sumatorio de dos biopsias sextantes.....	117
4.5.4. Biopsia con toma de 11 cilindros.....	117
4.5.5. Biopsia de próstata de diez cilindros.....	118

4.5.6. Biopsia con toma sistemática de 12 cilindros.....	118
4.5.7. Biopsia de saturación.....	119
4.5.8. Biopsia transperineal.....	122
4.5.9. Biopsia de próstata en función del volumen prostático.....	124
5. Sistemas de estadificación y clasificación.....	128
5.1. La gradación histológica de Gleason.....	128
5.2. Clasificación TNM.....	132
5.2.1. Estadificación “T”	134
5.2.1.1. El tacto rectal en el proceso de estadificación.....	134
5.2.1.2. PSA en el proceso de estadificación.....	134
5.2.1.3. Estudio del material de biopsia.....	135
5.2.1.4. Pruebas de imagen en la estadificación.....	135
5.2.2. Estadificación “N”	137
5.2.3. Estadificación “M”	139
6. Modelos predictivos y toma de decisiones en el cáncer de próstata.....	142
6.1. Modelos de regresión.....	143
6.2. Nomogramas.....	143
6.3. Estratificación por grupos de riesgo.....	149
6.4. Tablas de probabilidad.....	150
6.5. Redes neuronales artificiales.....	150
6.6. Árboles de clasificación y regresión: modelos CART.....	151
7. Screening de cáncer de próstata.....	152
7.1 Estudio PLCO.....	154
7.2. Estudio ERSPC.....	154

III. Hipótesis de trabajo.....157

IV. Objetivos.....161

1. Objetivos generales.....	163
2. Objetivos específicos.....	163
3. Correlación hipótesis-objetivos.....	165

V. Material y método.....167

1. Población de estudio.....	169
2. Diseño del estudio.....	171
3. Fuente de información.....	171
4. Criterios de inclusión.....	172
5. Variables de estudio.....	173
6. Procedimiento.....	174
7. Análisis estadístico.....	176

VI.Resultados.....177

A. Análisis descriptivo de la incidencia de cáncer de próstata en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias.....	179
1. Incidencia bruta del cáncer de próstata en el área sanitaria del CHUC.....	179
2. Aspectos sociodemográficos del cáncer de próstata en el área sanitaria del CHUC.....	179
3. Aspectos clínicos del cáncer de próstata en el área sanitaria del CHUC.....	182
4. Estadios clínicos del cáncer de próstata en el CHUC.....	193
5. Análisis del riesgo de progresión del cáncer de próstata en los pacientes diagnosticados en el CHUC.....	194
6. Tasa de incidencia del cáncer de próstata en el área de referencia del CHUC.....	196
B. Análisis descriptivo de las complicaciones secundarias a biopsia transrectal en el Hospital Universitario de Canarias	198
C. Análisis descriptivo del total de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata e incluidos en el registro nacional de cáncer de próstata en función del número de cilindros obtenidos.....	206
1. Clasificación de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata incluidos en el registro nacional de cáncer de próstata en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática.....	206
2. Análisis descriptivo de aspectos sociodemográficos de los distintos grupos de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata incluidos en el registro nacional en función del número de cilindros de la biopsia prostática.....	208

3. Análisis descriptivo de aspectos clinicopatológicos y diagnósticos de los distintos grupos de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata incluidos en el registro nacional en función del número de cilindros de la biopsia prostática.....	214
4. Análisis descriptivo de la distribución de pacientes según la clasificación TNM.....	229
5. Análisis descriptivo de la distribución por estadios y riesgo de progresión de los distintos grupos de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata incluidos en el registro nacional en función del número de cilindros de la biopsia prostática.....	237
D. Rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática en los diferentes centro participantes del estudio.....	242
VII. Discusión.....	247
1. Generalidades.....	249
2. Epidemiología del cáncer de próstata en el CHUC.....	252
2.1. Incidencia del cáncer de próstata en CHUC.....	253
2.2. Características sociodemográficas del cáncer de próstata en CHUC.....	257
2.3. Características clínicas del cáncer de próstata en CHUC.....	264
2.4. Gleason, estadificación y riesgo de progresión de cáncer de próstata en CHUC.....	276
3. Complicaciones de biopsia transrectal.....	281
4. Incidencia de los esquemas de biopsia en España.....	285
5. Tasa de rendimiento diagnóstico de la biopsia de próstata.....	304
VIII. Conclusiones.....	309
IX. Bibliografía.....	315
X. Indice de tablas.....	353
XI. Indice de figuras.....	357

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata en la sociedad occidental del siglo XXI ha ido adquiriendo una dimensión relevante y progresiva desde el punto de vista sanitario, social y económico. Su presentación clínica ocurre fundamentalmente en varones en la década de los sesenta años y su repercusión, en lo que se refiere a morbilidad y mortalidad de la enfermedad, experimenta un incremento progresivo con la edad.

Esta circunstancia y la longevidad estimada de la población masculina actual refuerzan su trascendencia desde la perspectiva epidemiológica, potenciada también por la reconocida mejoría en su diagnóstico como consecuencia de la introducción de nuevas tecnologías.

La práctica asistencial se hace cada vez más compleja por múltiples factores, entre los que el incremento exponencial de información científica es uno de los más relevantes. Para que las decisiones clínicas sean adecuadas, eficientes y seguras, los profesionales necesitan actualizar permanentemente sus conocimientos, en base fundamentalmente a los resultados derivados de investigaciones clínicas.

El cáncer de próstata es un modelo de enfermedad que compendia los retos de la medicina oncológica en el nuevo siglo: curar la práctica totalidad de los pacientes con cáncer precoz con mínimas secuelas y cronificar el cáncer de alto riesgo con pocas probabilidades de curación o clínicamente metastásico.

A día de hoy el diagnóstico del cáncer de próstata es una parcela de esta patología con un alto margen de mejora. Los principales esfuerzos investigacionales se centran en mejorar la especificidad de los métodos de diagnóstico y la eficacia para detectar e identificar los cánceres clínicamente relevantes, es decir, aquellos que tendrían un impacto negativo en la supervivencia si no reciben el tratamiento oportuno.

En pleno siglo XXI aún no sabemos distinguir entre las lesiones que permanecerán latentes toda la vida de las que evolucionaran a la enfermedad,

Se pretende pues, con esta tesis doctoral, dar respuesta a algunas de las cuestiones más relevantes acerca del diagnóstico de cáncer de próstata.

Como se ha mencionando anteriormente los avances en el cáncer de próstata son tan numerosos que es de obligado cumplimiento el hacer una mención específica de ellos en el amplio marco teórico desarrollado en este trabajo.

En la actualidad la información referente a la incidencia del cáncer de próstata en nuestro país y, por consiguiente en la Comunidad Autónoma de Canarias, es muy deficitaria e inexacta. Por ello, la primera parte de nuestra investigación se centra en cuantificar y analizar el problema del cáncer de próstata en nuestra área sanitaria pues, para poder hacer frente a los problemas sanitarios con las mejores herramientas disponibles es imprescindible, en primer lugar, dimensionar el problema al que nos enfrentamos. Se analizará también el perfil de pacientes que son diagnosticados en la actualidad de cáncer de próstata en nuestro centro, así como las complicaciones derivadas de los procedimientos diagnósticos empleados para ello.

A continuación intentaremos dar respuesta a una cuestión hasta el momento no estudiada en España, el modelo de biopsia prostática empleado en nuestro país. Para ello se han analizado datos de biopsias de cáncer de próstata del 21.5% de los varones españoles, por lo que los resultados de este trabajo son un buen reflejo de lo que acontece en la práctica clínica diaria de la urología española. Se trata de intentar aportar evidencias científicas acerca de las tasas de diagnóstico de este procedimiento y, si es posible, identificar un esquema biópsico que permita maximizar y optimizar la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente relevante.

II. MARCO TEÓRICO

**Explicación del problema
de investigación**

1. EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1.1 INCIDENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL MUNDO

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial. Alrededor de 899.000 varones son diagnosticados cada año de cáncer de próstata y algunos estudios sugieren que en el años 2030 dicha cifra se elevará a 1.7 millones de casos nuevos, debido al progresivo aumento de la expectativa de vida (1).

Existen diferencias geográficas importantes en relación a la incidencia de esta neoplasia debido, en primer lugar, a diferencias en la intensidad del cribado del cáncer de próstata mediante la utilización del antígeno prostático específico (PSA) y, en segundo lugar, a la escasez y heterogeneidad de los sistemas de registro de dicha patología.

1.1.1.1. VARIACIONES GEOGRÁFICAS DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

En término generales, se puede afirmar que los países desarrollados, fundamentalmente América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y Europa nórdica y occidental presentan las tasas de incidencia más elevadas de cáncer de próstata. En contraposición, los países asiáticos como China, Tailandia, Corea, Filipinas o India presentan las tasas de incidencia mundial de cáncer de próstata más bajas (1). También se han encontrado tasas relativamente altas en algunas regiones desarrolladas del Caribe, Sudamérica y África sub-sahariana, lo que hace pensar en una posible relación étnica (figura 1 y 2).

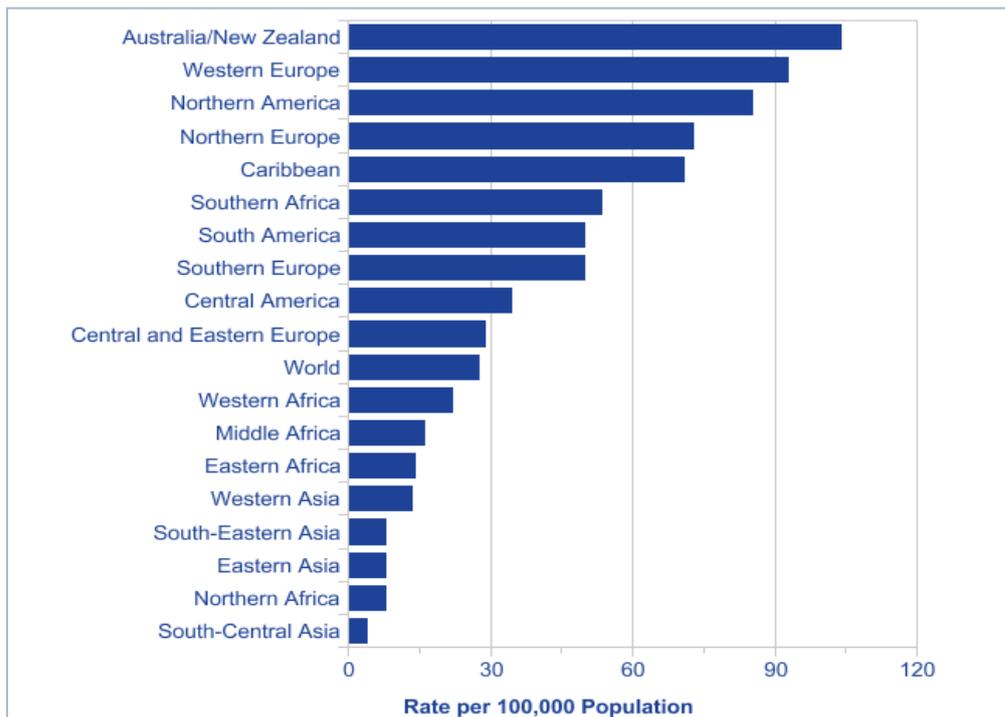


Figura1. Tasas de incidencia estandarizadas por edad de cáncer de próstata en diferentes regiones del mundo. Año 2008.

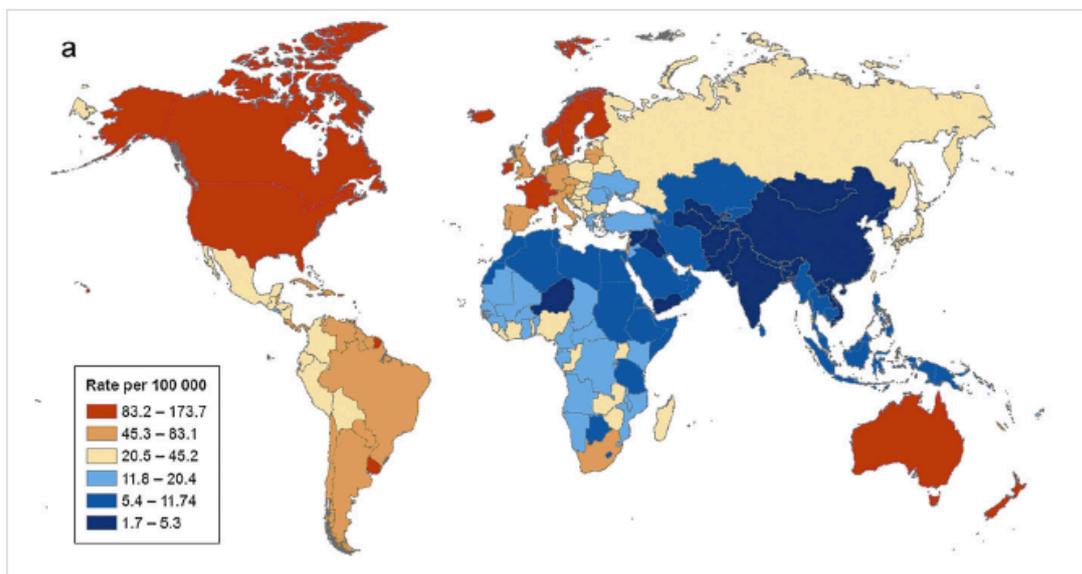


Figura 2. Variaciones internacionales en tasa de incidencia estandarizada por edad de cáncer de próstata

1.1.1.2. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTADOS UNIDOS

En EEUU, los datos referentes a la epidemiología del cáncer de próstata son obtenidos del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), programa del Instituto Nacional del Cáncer que comenzó en 1973 y que recoge datos del 26% de la población de dicho país.

El cáncer de próstata representa en Estados Unidos un importante problema de salud pública, siendo el tumor más incidente en la población masculina (figura 3). Representa el 29% del total de tumores que afectan al varón con una incidencia estimada de 241.740 nuevos casos en el 2012 (2).

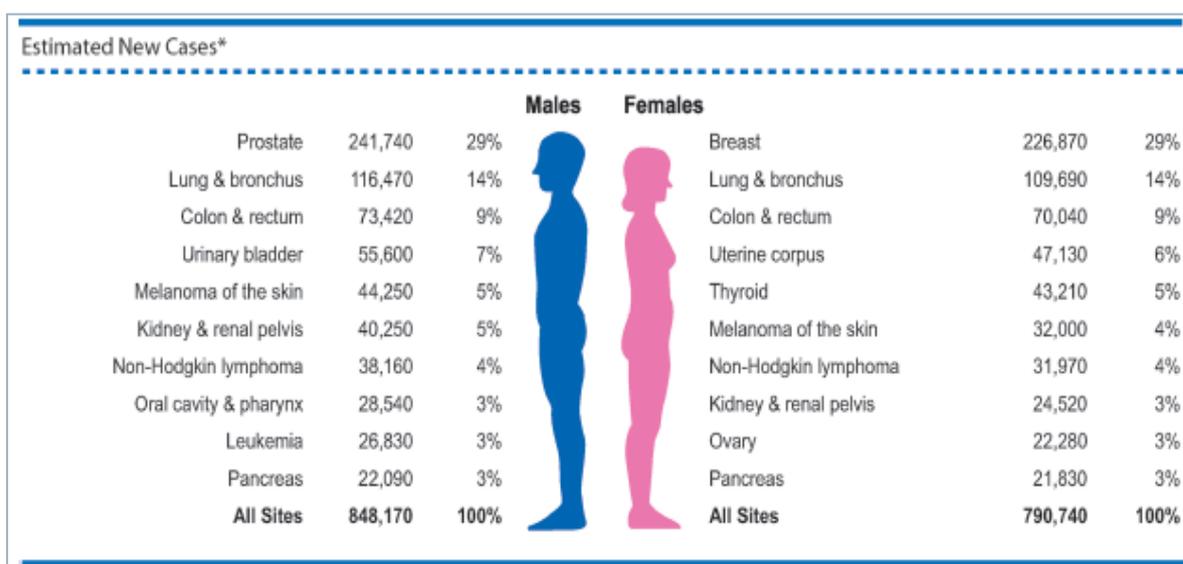


Figura 3. Nuevos casos estimados de diferentes neoplasias en 2012 en EEUU (2)

La tendencia, en términos de incidencia, es variable entre las diferentes regiones (debido al mayor o menor uso de pruebas de detección precoz (PSA)), pero con una clara tendencia al incremental.

La incidencia de cáncer de próstata aumentó en un 2.3% anual entre 1975 y 1985, progresó a un 6% anual entre 1985-1989 coincidiendo con el inicio de la utilización masiva del PSA y, posteriormente, presentó un aumento del 18.4% anual desde 1989 hasta 1992. Desde 1992 hasta 1995 la incidencia de cáncer de próstata

disminuyó en un 14% anualmente. De 1995 hasta la actualidad se ha producido una estabilización de dicho fenómeno (figura 4). En 2012 en los Estados Unidos se prevee que se diagnostiquen 241.740 nuevos casos de cáncer de próstata (1,3).

En Estados Unidos destacan las elevadas tasas de la población de etnia negra (Tasa de incidencia de 233.8 por 100.000 estandarizada con la población de Estados Unidos del período 2004-2008), con respecto a las de la población de etnia blanca (tasa de 149.5 por 100.000 estandarizada con la población de Estados Unidos del período 2004-2008). Es bien conocido el hecho de que en la etnia negra las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata son más elevadas.

Los estados con mayor tasa de incidencia son Columbia, Delaware, Minnesota y Georgia. Los de menor tasa son Arizona, Indiana y Nuevo Méjico.

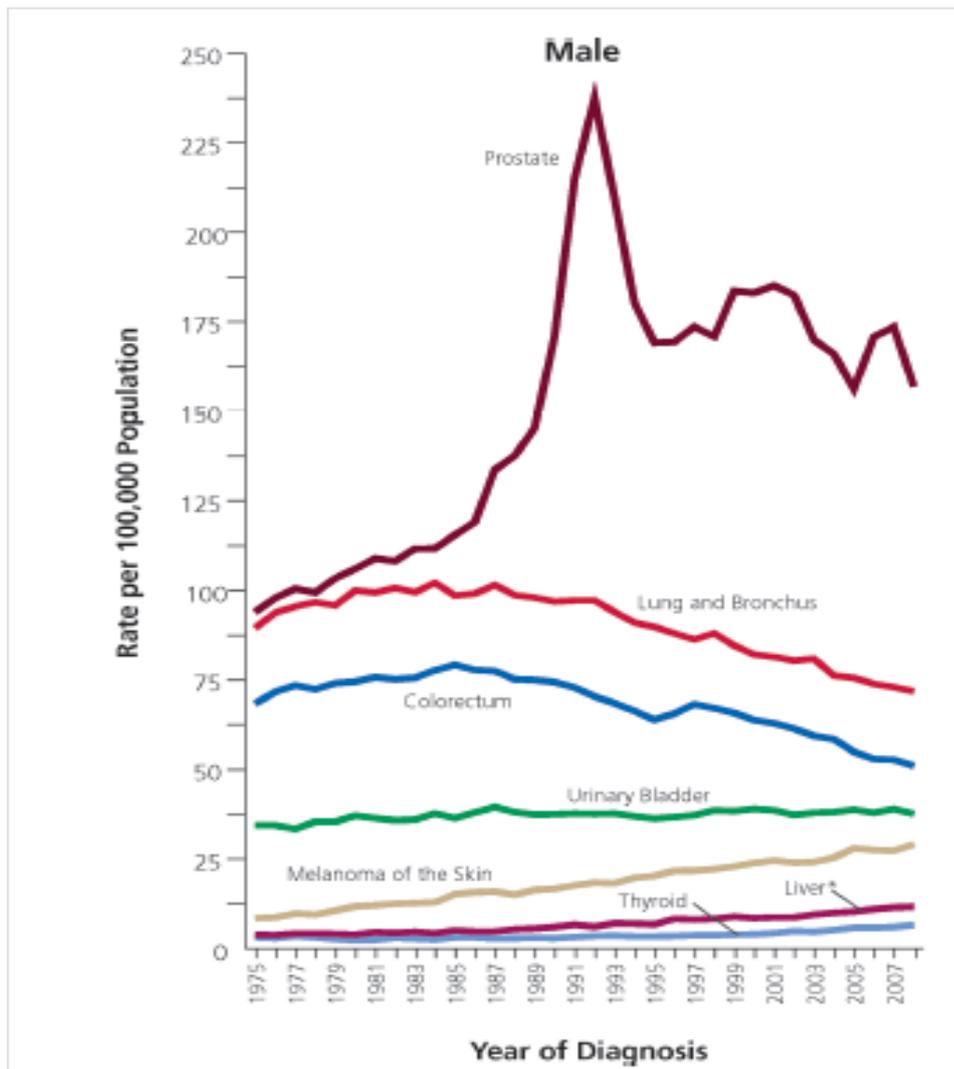


Figura 4. Evolución de tasas de incidencia para neoplasias en EEUU, 1975-2008.

1.1.1.3. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN AMÉRICA LATINA

En América Latina la tasa media de incidencia es de 48.4, con alguna excepción como la isla de Martinica que presenta la tasa más elevada del mundo (173.7).

1.1.1.4. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EUROPA

En Europa el cáncer de próstata representa el 12% del total de tumores diagnosticados (4) (figura 5).

Dentro del continente europeo las tasas más elevadas de incidencia de cáncer de próstata se han encontrado en Irlanda, Francia, Islandia y Noruega y las más bajas en Grecia, Serbia y Rumanía (4).

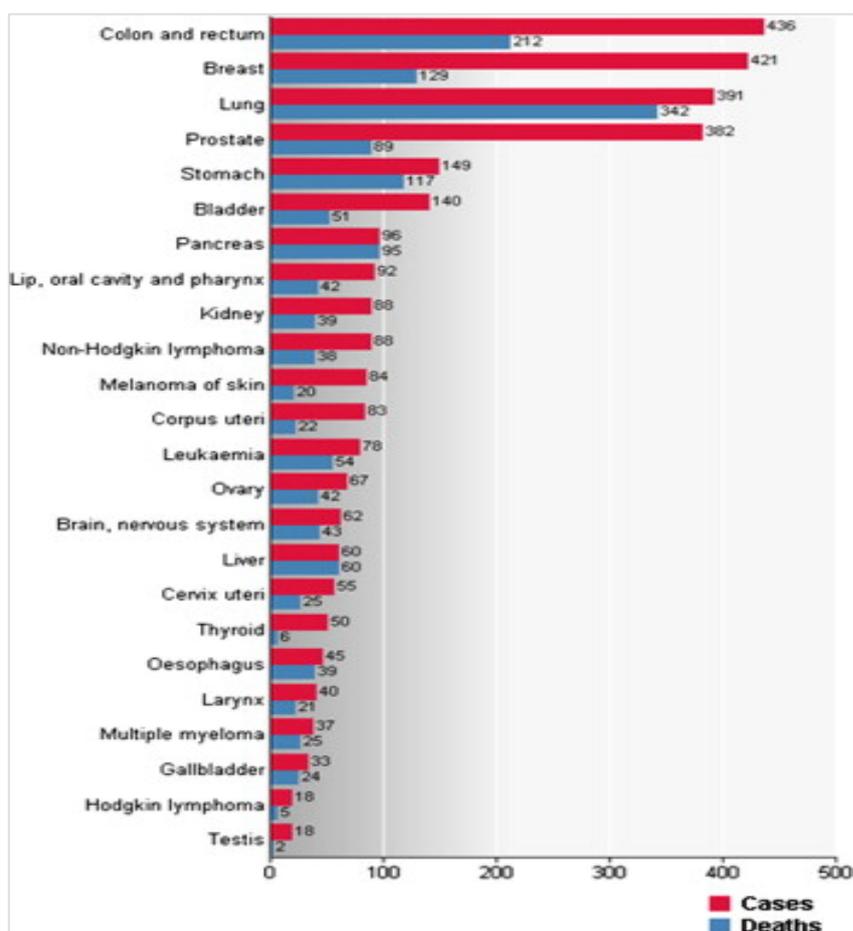


Figura 5. Incidencia y mortalidad de diferentes neoplasias en Europa 2011.

En Europa occidental la tasa de incidencia de esta patología ha aumentado un 4-5% anual desde la década de los 90 en Francia, Austria y Suiza y se ha mantenido estable en Holanda (Figura 6).

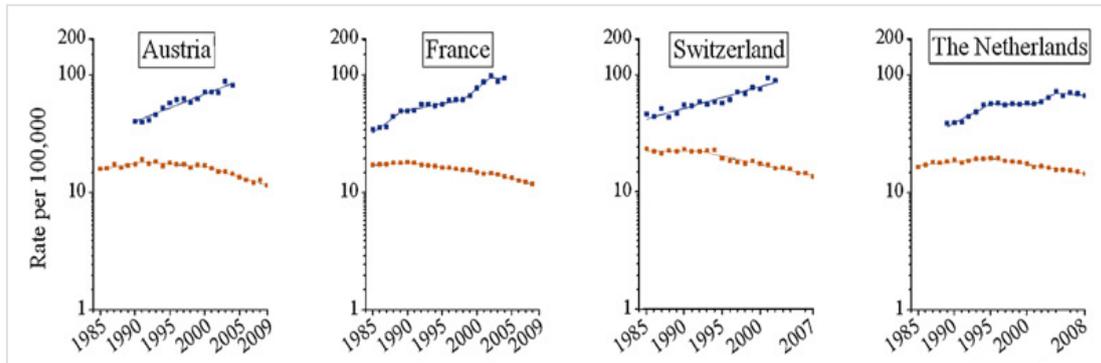


Figura 6. Variaciones en tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de próstata en diferentes países europeos. (Azul: incidencia, Naranja: mortalidad) (1)

En el Norte de Europa la incidencia del cáncer de próstata sigue una tendencia claramente ascendente en Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia, manteniéndose estable en Finlandia con una tasa media de 83.2 (Figura 7).

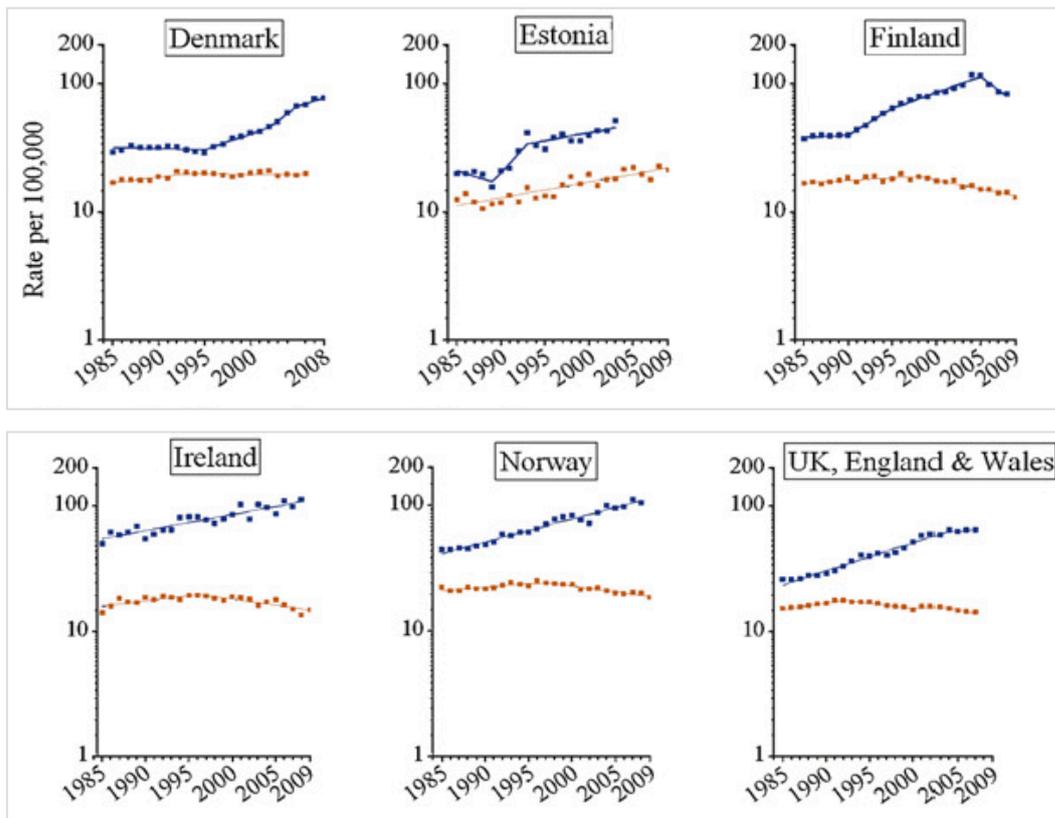


Figura 7. Variaciones en tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de próstata en diferentes países europeos. (Azul: incidencia, Naranja: mortalidad) (1)

Europa del Sur, Este y Central ha experimentado un aumento de la tasa de incidencia de esta patología en todas sus regiones, siendo especialmente evidente este incremento en Croacia (figura 8) (1). En algún país del sur de Europa, como Italia, se

observan tasas diferentes dentro del propio país, con un gradiente norte-sur marcado. Por ejemplo en Italia, según el “Registro de Módena”, las tasas más altas se encuentran en el norte mostrando valores de 102.3 mientras que en poblaciones del sur son más bajas con valores de 48.5 en el año 2003 estandarizadas a la población europea (5).

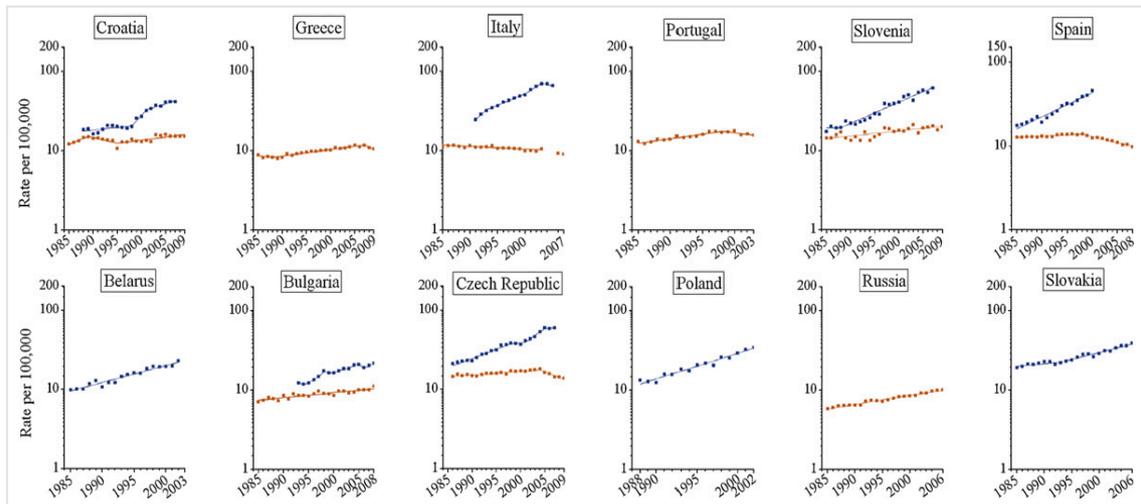


Figura 8. Variaciones en tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de próstata en diferentes países europeos. (Azul: incidencia, Naranja: mortalidad) (1)

1.1.1.5. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ASIA

En los países asiáticos en general las tasas de incidencia son bajas, en torno a 7,2, encontrando las tasas más elevadas en el oeste y las más bajas en centro y sur. En Japón, país asiático económicamente desarrollado, la tasa de incidencia está en torno a 22,7 mientras que en otros países menos desarrollados como Bután se observa una de las tasas más bajas del mundo de 1,7 (1).

1.1.1.6. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ÁFRICA

En África las tasas de incidencia registradas son del 17.5 por 100.000 varones. Los países del norte presentan tasas más bajas mientras que Sudáfrica es el país con mayor tasa (59.7) (1).

1.1.1.7. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN OCEANÍA

Las tasas de incidencia son similares a las de América del Norte y se han mantenido estables en Nueva Zelanda y Australia (104.4 por 100.000 habitantes) (1).

1.1.1.8. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA

En España el cáncer de próstata es el segundo tumor más frecuente por detrás del cáncer de pulmón. Hasta el año 2010 las estimaciones de la incidencia de esta patología eran realizadas siempre de forma indirecta en base a registros de mortalidad pero a lo largo de dicho año se consiguió realizar el primer registro de cáncer de próstata en España. La tasa de incidencia estandarizada para la población europea es de 70.75 casos de nuevo diagnóstico por 100.000 varones (6,7), lo cual supone que anualmente se diagnostican en España 16040 nuevos casos de cáncer de próstata en la Sanidad Pública.

La Sociedad Española de Oncología Médica ha publicado las previsiones de cáncer de próstata para el año 2015 en España, basada en los datos del programa GLOBOCAN 2002, de la Agencia Internacional del Cáncer (IARC), la cual forma parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se prevee que el cáncer de próstata continuará en segundo lugar en términos de incidencia afectando aproximadamente a 18574 varones cada año (8) (figura 9).

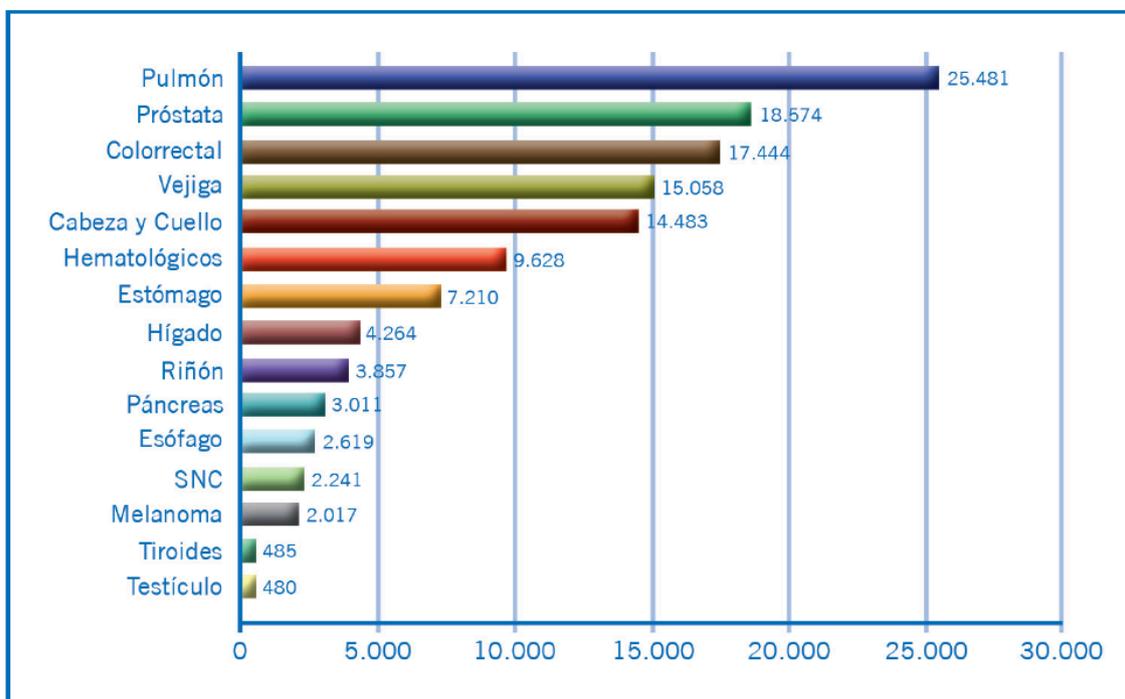


Figura 9. Estimación de la incidencia de distintos tumores en sexo masculino para el año 2015
Fuente: GLOBOCAN 2002. <http://www.dep-iarc.fr>. Datos extrapolados para la población estimada para 2015 en España por el INE.

1.1.1.9. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN CANARIAS

En Canarias, hasta el momento, la incidencia del cáncer de próstata se calculaba de manera retrospectiva en base a registros de mortalidad. Los datos disponibles cifran la incidencia del cáncer de próstata en la Comunidad Autónoma de Canarias en 66 casos de nuevo diagnóstico por 100.000 varones cada año (9) (figura 10).

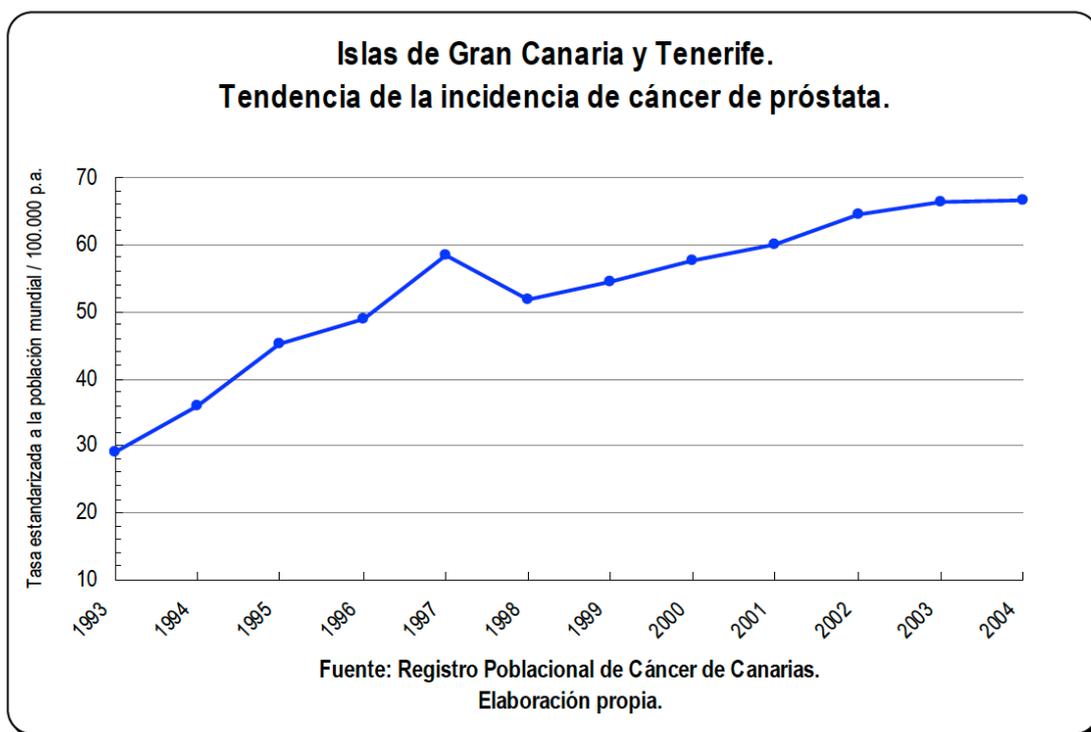


Figura 10. Tendencia de la incidencia del cáncer de próstata en Canarias. Registro poblacional (9).

1.1.2. VARIACIONES DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN LA ETNIA.

Las variaciones geográficas anteriormente mencionadas podrían explicarse por la participación de diversos factores genéticos y ambientales.

La elevada frecuencia de cáncer de próstata en varones emigrantes de países asiáticos hacia Estados Unidos apoya la teoría de la influencia de factores ambientales. Se ha demostrado que dichos varones asiáticos que actualmente residen en el

continente americano tienen mayor riesgo de padecer cáncer de próstata que sus homólogos residentes en Asia.

En Japón, la incidencia de esta patología ha sufrido un incremento a medida que la sociedad evoluciona hacia un estilo de vida occidental, ligada al sedentarismo y la obesidad.

Una posible explicación a la elevadísima incidencia de esta patología en la raza negra de los Estados Unidos, en Trinidad y Tobago o Jamaica podría ser el papel que juega en esta patología la genética. A su favor también existen estudios que demuestran que la incidencia en los asiáticos que viven en Estados Unidos no alcanza a la de la población general (10) y llega sólo al 50% de la de los de raza blanca y al 25% de la observada en los afroamericanos (Figura 11).

Estos factores genéticos predisponentes podrían explicar la mayor frecuencia de cáncer de próstata en los estadounidenses de origen africano, en quienes la incidencia es similar a la encontrada en los naturales de Níger o Jamaica (11,12). La tasa de incidencia en los negros afro-americanos es 1.6 veces mayor que en la raza blanca de la misma área geográfica y una mortalidad 2.3 veces superior al mismo grupo durante el periodo 2003-2007 (1).

Algunas alteraciones genéticas han sido identificadas y estudiadas como variantes en 8q24, 17q21 y parecen ser específicas de descendientes africanos (1,14,15).

A su vez en los afro-americanos el cáncer de próstata cursa con un score de Gleason de mayor puntuación lo cual indica un factor adicional de severidad y peor pronóstico.

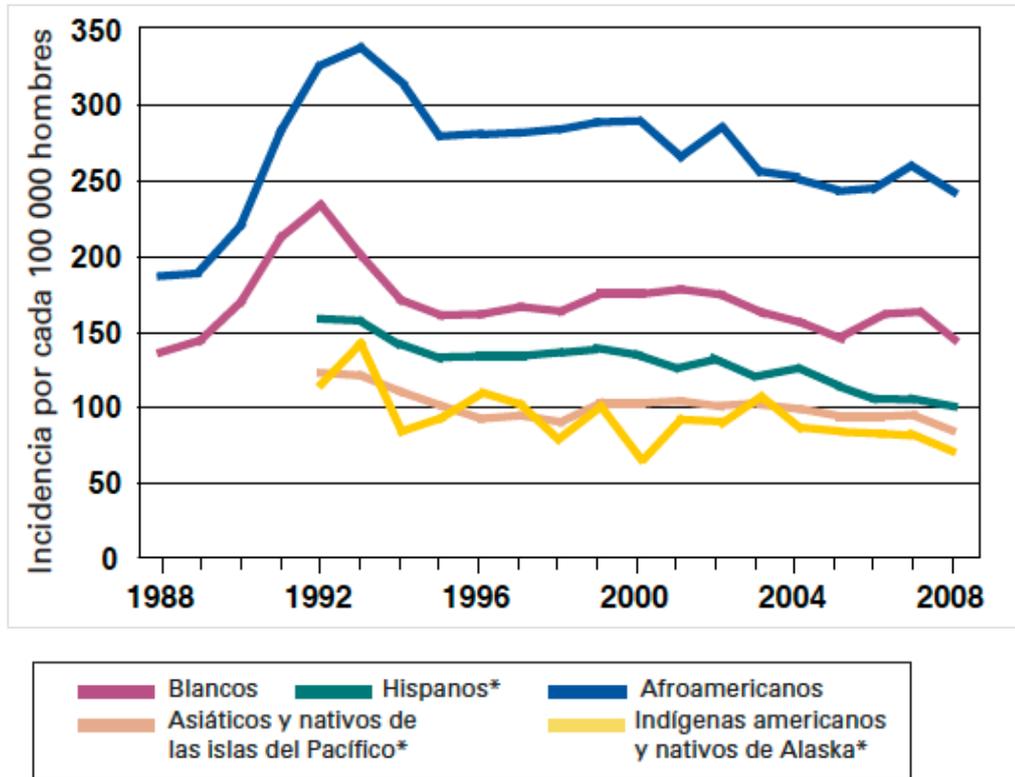


Figura 11. Variaciones étnicas de la incidencia de cáncer de próstata en EEUU

1.1.3. VARIACIONES EN LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN LA EDAD

El cáncer de próstata está íntimamente relacionado con la edad. Es poco frecuente antes de los 50 años (<0,1% de los casos) mientras que su incidencia crece exponencialmente a partir de dicha edad. Más del 75% de los nuevos casos se diagnostican en mayores de 65 años. Según algunos estudios la frecuencia de esta patología alcanza el 30% a los 30 años, el 50% a los 50, y más del 75% después de los 85 (figura 12). Las estadísticas estadounidenses indican una incidencia anual de 21/100.000 varones antes de los 65 años, que pasa a 819/100.000 en los mayores de 65. La probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata aumenta con la edad, pasando de 1/10.000 varones menores de 39 años a 1/103 entre los 40-59 años, y a 1/8 en los de 60-79 (14).

Por tanto, el cáncer de próstata constituye un grave problema de salud pública en los países desarrollados, donde la esperanza de vida es mayor.

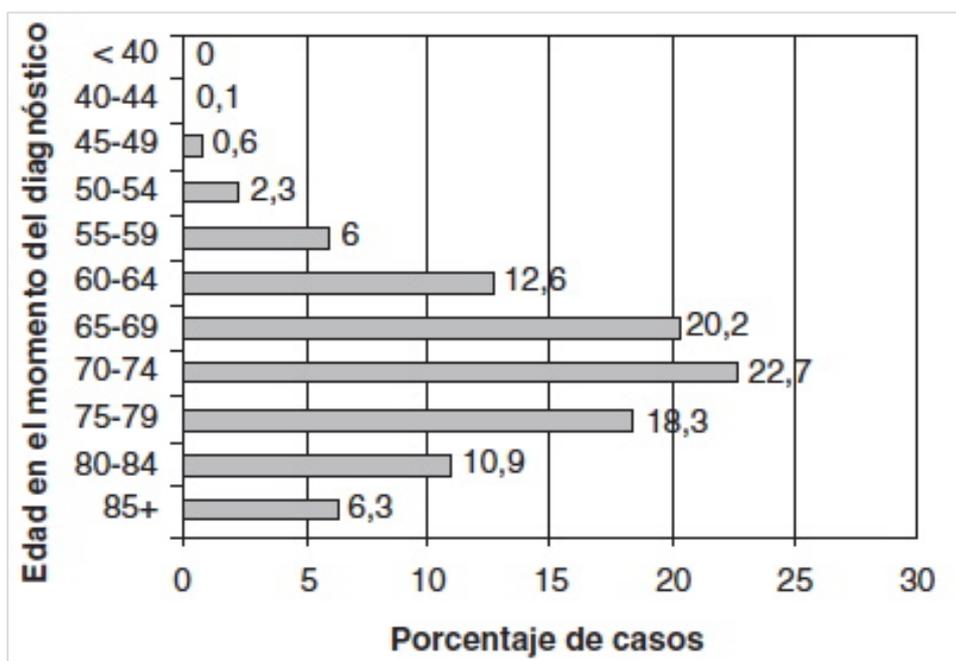


Figura 12. Incidencia del cáncer de próstata en función de la edad (Datos SEER y NCI)

1.2. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA

La mortalidad por el cáncer de próstata es variable en todo el mundo. La validez y veracidad de la información relativa a la mortalidad debe ser valorada con cautela ya que no en todos los estudios se habla de mortalidad cáncer específica, la metodología en la recolección de la información no es siempre uniforme y el tratamiento en los distintos países ha variado significativamente en las últimas décadas.

1.2.1. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL MUNDO

El cáncer de próstata es la sexta causa de muerte cáncer-específica a nivel mundial con un número de muertes estimadas anuales de 258.000. Al igual que ocurría con la incidencia de esta patología, las previsiones para el año 2030 señalan que estas cifras referentes a la mortalidad aumentarán hasta 499.000 muertes anuales, debido fundamentalmente, al envejecimiento poblacional y mayor esperanza de vida.

Las regiones con mayor tasa de mortalidad por cáncer de próstata son los países no desarrollados o en vías de desarrollo, de América del Sur y Central y África subsahariana. Trinidad y Tobago, con una tasa de mortalidad cáncer-específica de 53.6 y Cuba con una tasa de 22.6 son las regiones con mayor número de muertes asociadas a esta patología (figura 13 y 14).

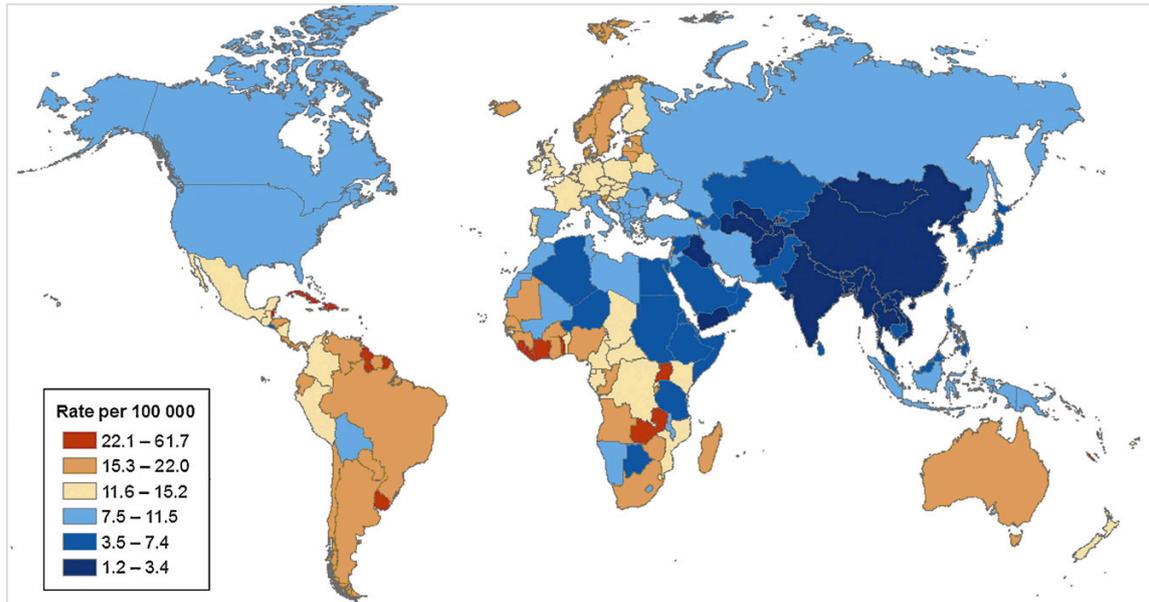


Figura 13. Variaciones internacionales en tasas de mortalidad ajustada por edad en cáncer de próstata (1).

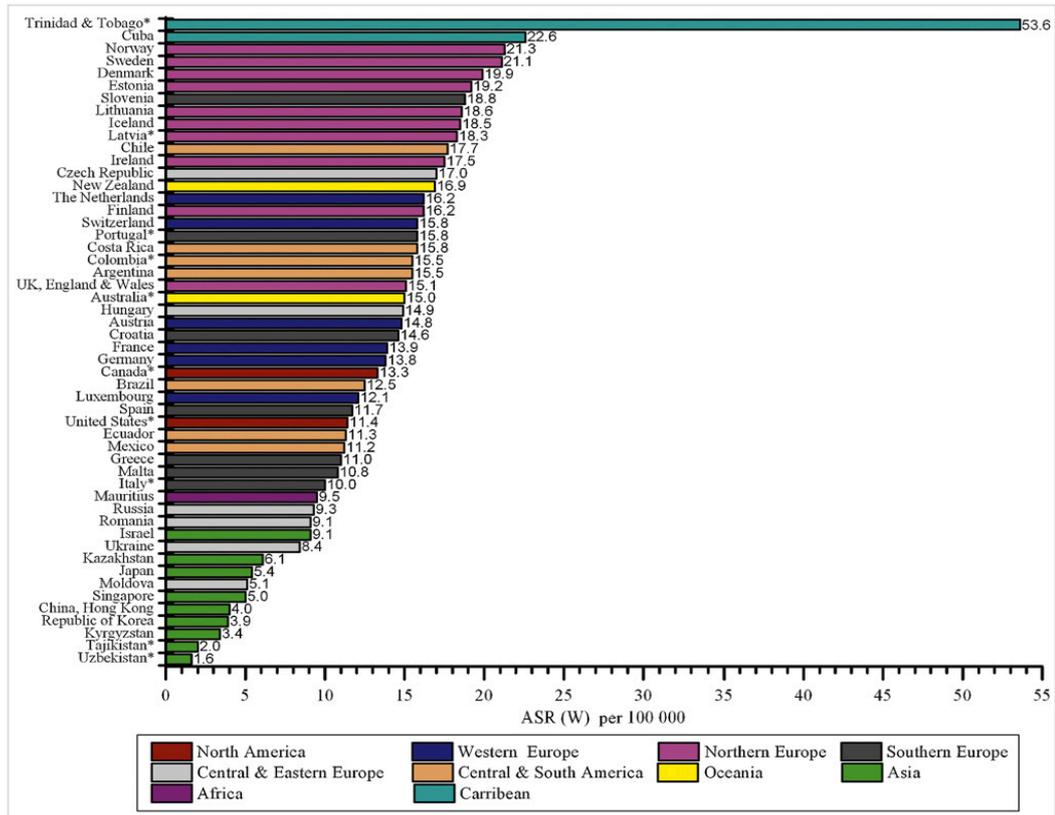


Figura 14. Tasa de mortalidad por cáncer de próstata en diferentes regiones 2000-2006. WHO database.

1.2.1.1. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos se estima que la mortalidad cáncer específica asociada al cáncer de próstata es del 9% del total de muertes por patología oncológica. Esto supone que 28.170 varones morirán como consecuencia de esta enfermedad (figura 15).

A pesar de ello la tasa de mortalidad ha disminuido en un 4.3% con respecto a períodos anteriores.

Se sabe y se ha comentado con anterioridad que el factor racial es un factor determinante en la etiología del cáncer de próstata siendo más frecuente y agresivo en la raza negra. En la figura 16 se ilustran las diferencias en mortalidad por cáncer de próstata de las distintas etnias predominantes en dicho país.

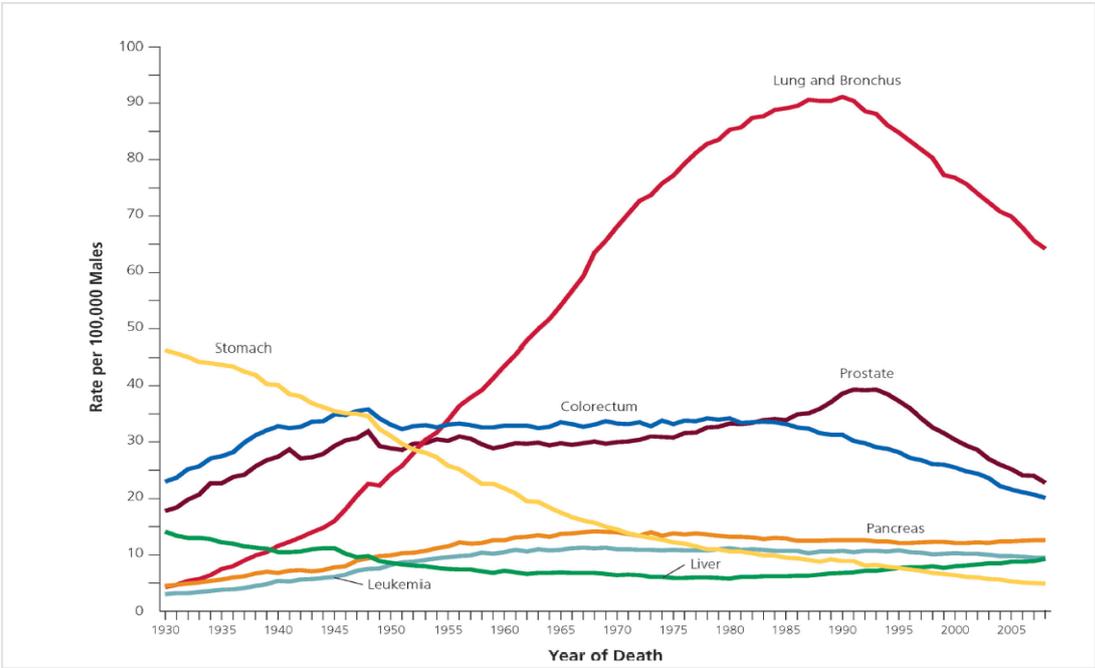
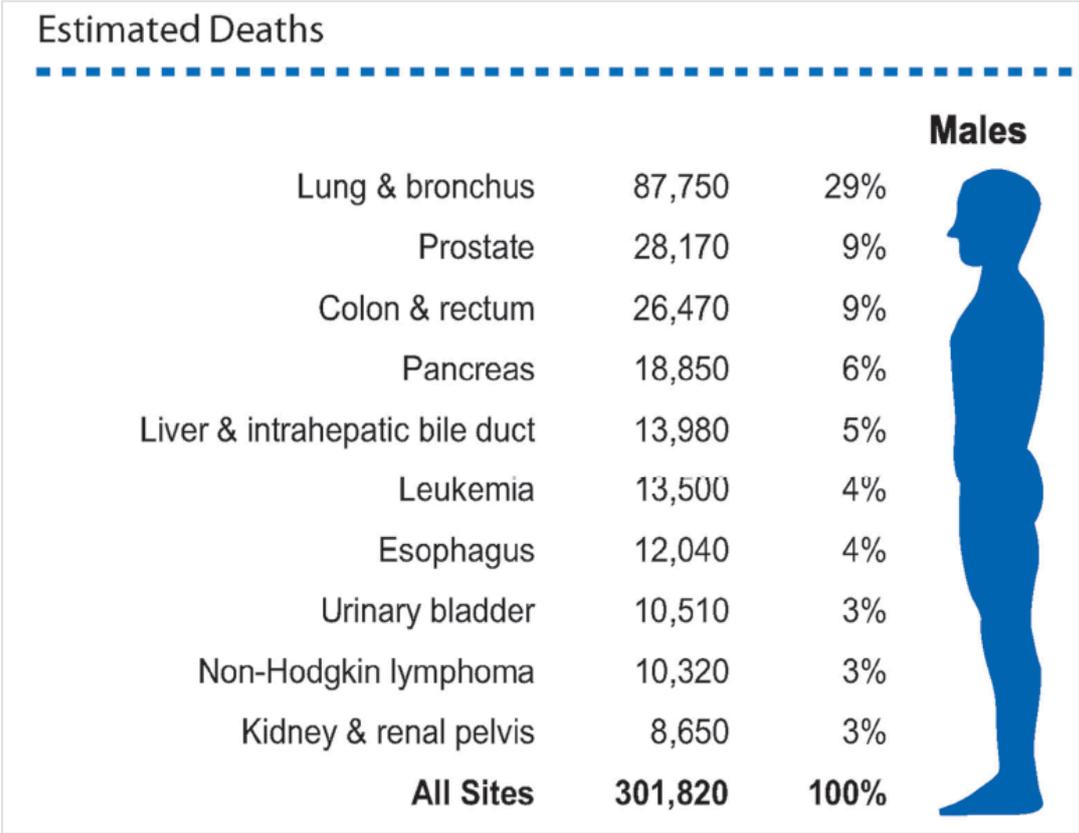


Figura 15. Estimación de Mortalidad por cáncer de próstata en EEUU. Año 2012

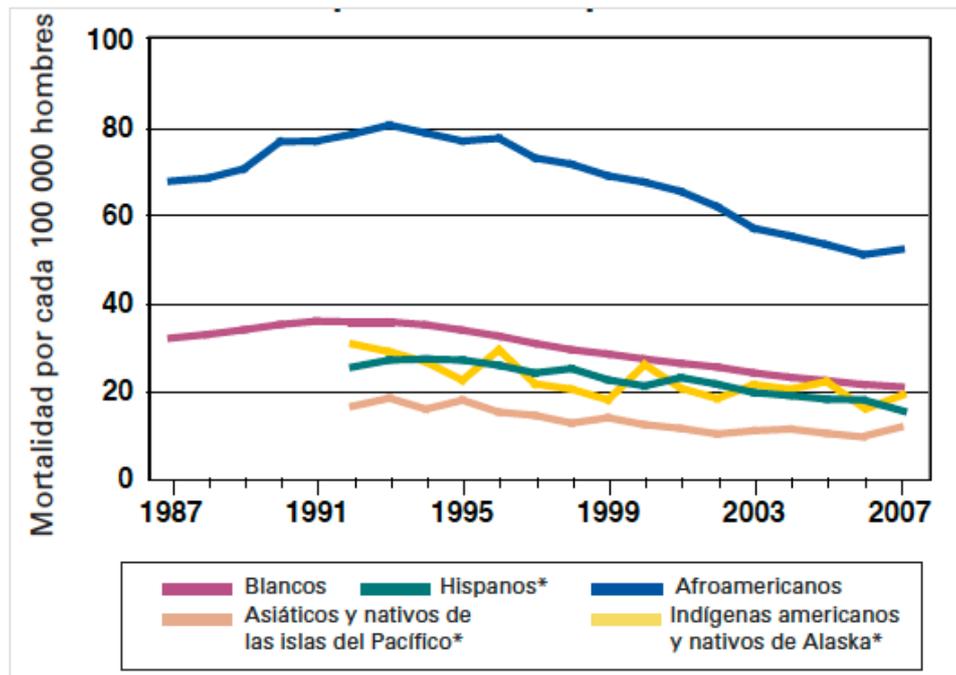


Figura 16. Variaciones étnicas en mortalidad por cáncer de próstata en EEUU.

1.2.1.2. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN EUROPA

En Europa occidental, al igual que en Estados Unidos, la tasa de mortalidad cáncer-específica ha disminuido entre un 2.3-4% anual.

En los países nórdicos europeos la mortalidad no ha evolucionado de manera homogénea entre los distintos países. Así, mientras que en Noruega, Suecia, Inglaterra e Irlanda la mortalidad ha disminuido, en Dinamarca o Islandia no ha experimentado variación con respecto a los años anteriores.

En Europa del Sur las tasas de mortalidad han variado enormemente. En España, Italia y Malta dichas tasas han disminuido, pero han experimentado un aumento en la mortalidad por cáncer de próstata países como Croacia o Eslovenia.

En la mayoría de los países de Europa Central y del Este la tasa de mortalidad por esta patología ha experimentado un ascenso excepto en la República Checa y Hungría donde ha disminuido aproximadamente un 2.5% anual desde el año 2000 (figuras 6,7 y 8).

1.2.1.3. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA

En España, la Sociedad Española de Oncología Médica, basándose en datos obtenidos del Centro Nacional de Epidemiología (centro perteneciente al Instituto Carlos III), a partir de los datos de mortalidad por cáncer en España en 2007 ha publicado el número de muertes registradas cáncer-específica. Así, el cáncer de próstata es, en España, el octavo tumor en términos de mortalidad global por cáncer. Si reducimos la población a los verdaderamente expuestos a esta patología, es decir, a los varones españoles, el cáncer de próstata ocupa el cuarto lugar en términos de mortalidad cáncer específica, por detrás del cáncer de pulmón y colorrectal. Ello supone la muerte de 5.574 pacientes cada año como consecuencia de este tumor (figura 17).

Dentro de España, las diferencias por provincias no son muy pronunciadas, y no se aprecia un patrón geográfico claro, con excepción de la mayor mortalidad observada en la provincia de Gran Canaria (Figura 18) (16). La etiología y los agentes que promueven la progresión hacia un tumor clínicamente manifiesto se desconocen, habiéndose propuesto diferentes factores de riesgo, entre los que se encuentran determinados patrones hormonales, antecedentes familiares, y la dieta.

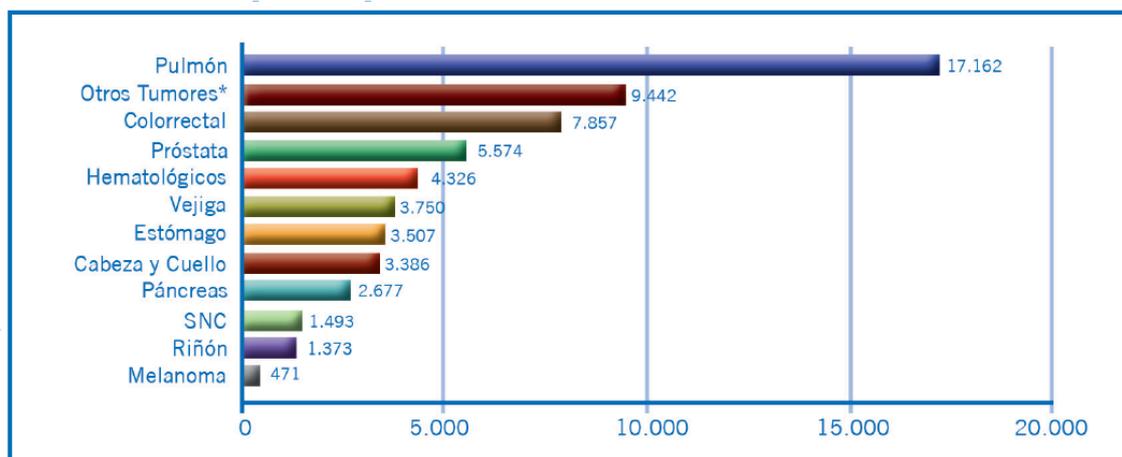


Figura 17. Mortalidad en sexo masculino, cáncer específica de diferentes tumores.

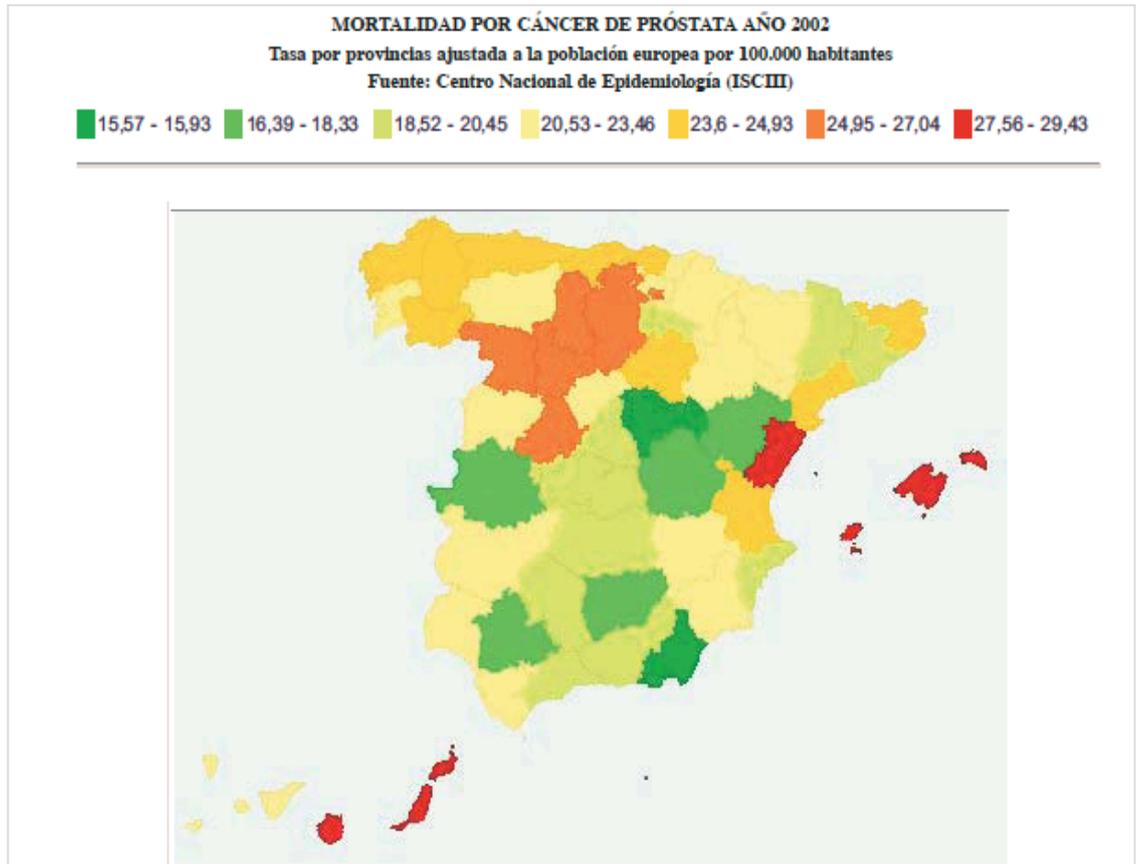


Figura 18. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de próstata en España (16)

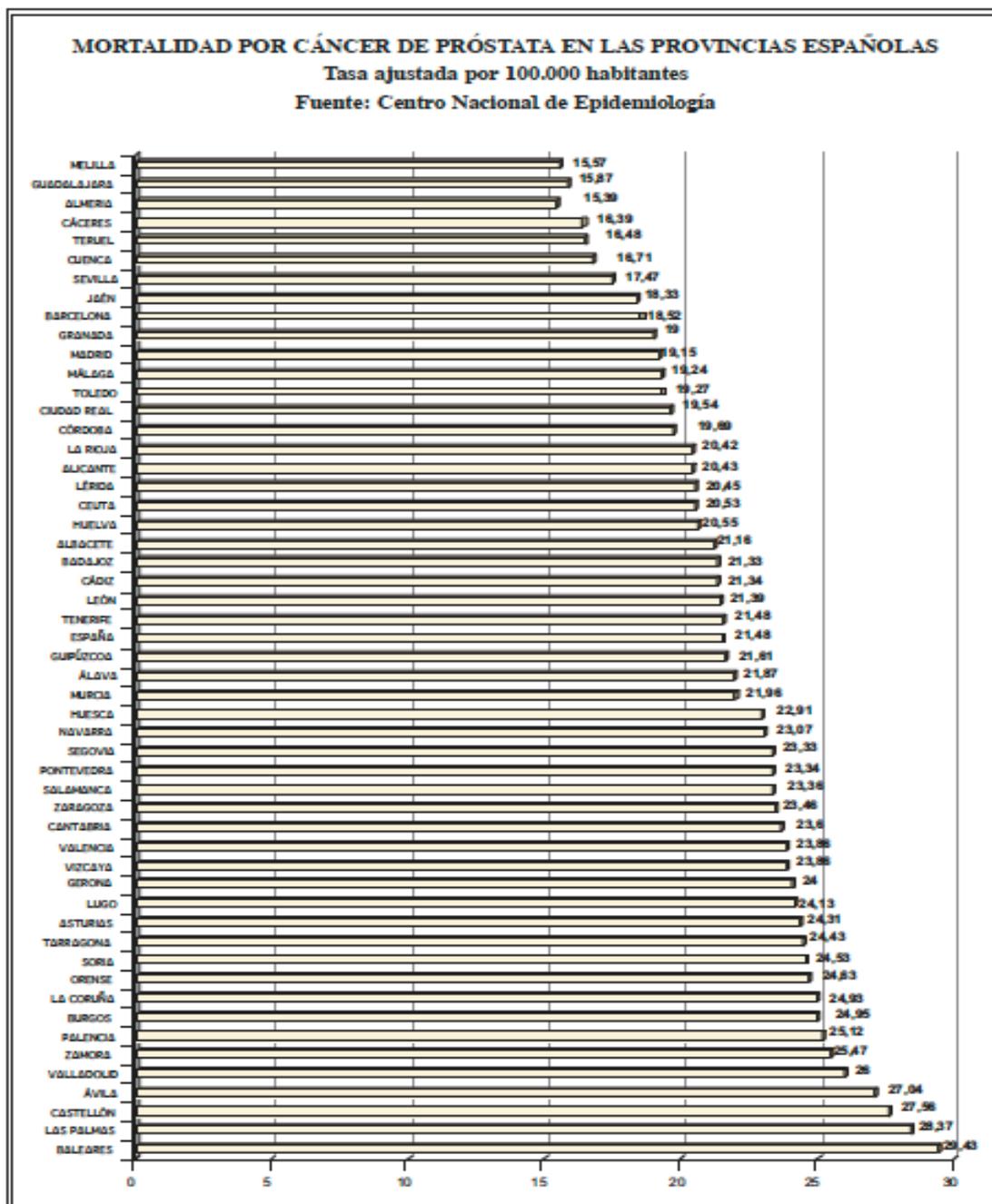


Figura 19. Tasas ajustadas de mortalidad por cáncer de próstata en las provincias españolas. Año 2002 (16).

Las tasas de mortalidad en España sufrieron un incremento notable a principios de los noventa y posteriormente han ido decreciendo progresivamente. Cada vez existe más distancia entre las curvas de incidencia y mortalidad de esta patología, con el consiguiente aumento de supervivencia de esta enfermedad en nuestra sociedad

actual. Se estima que en España en el año 2012 se producirán 5500 muertes por cáncer de próstata (17).

1.2.1.4. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN CANARIAS.

En referencia a la Comunidad Autónoma de Canarias, no existen registros actualizados. Los datos disponibles se corresponden al año 1998 (18) y al año 2002 (16).

Según este primer análisis de mortalidad por cáncer de próstata en Canarias en 2008 un 10,19% de las muertes por patología oncológica en Canarias son atribuibles al cáncer de próstata (total de muertos en 1998 en Canarias por patología oncológica: 2950). Este análisis puso de manifiesto una mayor mortalidad por esta patología en la provincia de La Palmas de Gran Canaria sin poder dar respuesta a estas diferencias evidenciadas.

Esto se ha corroborado posteriormente gracias al análisis de los datos de mortalidad del año 2002 en España (16), analizados por provincias. La provincia de las Palmas de Gran Canaria efectivamente presenta tasas de mortalidad superiores a las de la provincia de Santa Cruz de Tenerife (28.37 vs 21.48) (figura 19). Estas diferencias encontradas no han sido objeto de estudios a posteriori.

2. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Los únicos factores de riesgo demostrados del cáncer de próstata son la edad, la existencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata o de mama y la etnia (negros afroamericanos). Sin embargo, otros factores, más relacionados con el entorno también se han descrito como posibles factores de riesgo. La combinación de factores genéticos y ambientales podría explicar las variaciones étnicas y geográficas en cuanto a las tasas de incidencia de esta patología anteriormente mencionadas.

2.1. EDAD

Se ha demostrado que la edad es un factor de riesgo independiente de cáncer de próstata, siendo extremadamente raro en menores de 35 años pero muy común en mayores de 60, representando este último grupo más de un 70% de los pacientes afectados de cáncer de próstata.

El riesgo de padecer esta enfermedad varía con la edad, siendo del 13.7% para el grupo de edad de 60-79, de 2.2% para varones de entre 40-59 años y de 0.005% en los menores de 39 años (13).

Sin embargo, haciendo un análisis de autopsias prostáticas, el riesgo de presentar histológicamente un cáncer de próstata es de 42% en un hombre de 50 años, pero el riesgo de que este tumor se convierta en clínicamente significativo es del 9.5% y el riesgo de mortalidad de 2.9% (19).

2.2. ETNIA

En Estados Unidos los hombres afroamericanos tienen las tasas de incidencia más altas (20,21,22) y la mortalidad de la enfermedad es mucho mayor que la del hombre de ascendencia europea. Por el contrario, los hombres estadounidenses de origen asiático y los isleños del Pacífico, los indios americanos, los nativos de Alaska y los hombres hispanos tienen menor incidencia y tasa de mortalidad en comparación con los hombres de ascendencia europea.

Se desconoce cual es el motivo que origina dichas diferencias pero se presupone que determinados factores socioeconómicos, barreras no financieras y la propensión genética difieren mucho entre unas etnias u otras.

La posible falta de acceso a la atención sanitaria se ha postulado como una posible causa de estas diferencias, sin embargo, los datos del Behavioral Risk Factor Surveillance Study indican que en los últimos años los afroamericanos se realizan la prueba del PSA como medida de detección precoz del cáncer de próstata en unas tasas muy similares a la de los varones de ascendencia europea (59.6% frente a 55.5% de los europeos).

Tampoco las barreras financieras parecen ser el origen de estas diferencias puesto que los datos de varones con acceso a la atención sanitaria (asegurados) son similares entre los afroamericanos y los varones de ascendencia europea.

Las barreras no financieras, como la escasa cultura para demandar asistencia sanitaria, parecen ser algunos factores que sí podrían ser significativos. Un estudio ha puesto de manifiesto que en etapas similares de la enfermedad los hombres afroamericanos tienen menos probabilidad de recibir tratamiento para el cáncer de próstata que los varones de ascendencia europea.

De una publicación americana se pueden extraer datos que sugieren que la tasa de crecimiento de cáncer prostático es más rápida y que probablemente el aumento de la agresividad de esta patología también transcurre en menor tiempo en comparación con los varones de ascendencia europea (23). En dicho estudio se realiza un análisis de autopsias y de resultados obtenidos en prostatectomías radicales. Los resultados obtenidos fueron igualdad en cuanto al volumen tumoral, similar grado histopatológico previo, sin embargo, tras analizar las piezas de prostatectomía radical, los afroamericanos presentaron mayor volumen tumoral y tumores de grado histológico superior que los varones europeos menores de 70 años. Esto sugiere que el cáncer de próstata crece con mayor celeridad y que se produce con mayor facilidad una transformación de cáncer de próstata latente a agresivo en los afroamericanos con respecto al grupo de varones de ascendencia europea. De esto se deduce que el cáncer de próstata es biológicamente y genéticamente más agresivo en los afroamericanos.

2.3. FACTORES GENÉTICOS

El 10-15% de los pacientes con cáncer de próstata tienen como mínimo un familiar que también está afectado (24,25). Además, si el familiar afectado es de primer grado el riesgo de desarrollar cáncer de próstata se duplica e incluso triplica.

Así mismo, el riesgo de padecer esta enfermedad también aumenta a medida que aumentan el número de personas de la misma familia afectas y a medida que disminuye la edad del diagnóstico del cáncer de próstata.

Así, los tres *modificadores importantes de riesgo* relacionados con la historia familiar de cáncer de próstata son: la edad del hombre en situación de riesgo, la edad del familiar afectado y el número de familiares con cáncer de próstata.

Un metanálisis de registros procedentes de Suecia, Dinamarca y Finlandia (26) estimó que el grado de herencia para el cáncer de próstata es del 42%, una de las más altas de los cánceres hasta el momento estudiados. Los resultados de varios análisis de segregación (27,28) de los caucásicos que viven en Australia, Suecia y Estados Unidos apoyan a una herencia autosómica dominante de un gen de alto riesgo. Otro estudio (29) concluye que la herencia dominante proviene, en su mayoría, de varones menores de 60 años diagnosticados de cáncer de próstata.

Se ha vinculado el cáncer de próstata ha los cromosomas 1, 5,7,8,13,16,17,19,20,y X (figura 20).

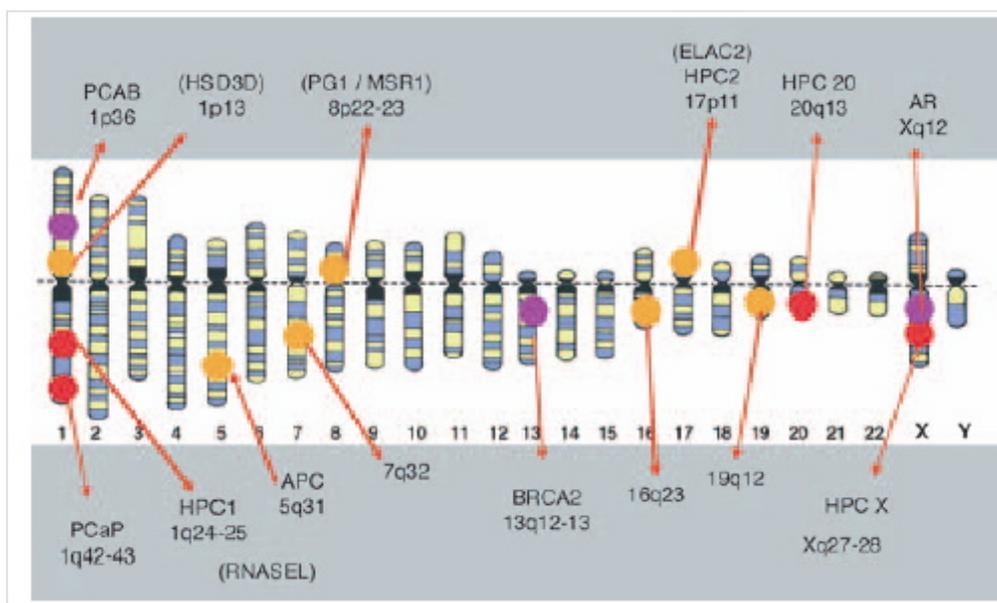


Figura 20. Localizaciones anatómicas de los genes de predisposición al cáncer de próstata.

En 1996, la enfermedad se asignó por primera vez al loci HPC1 en el brazo largo del cromosoma 1 en 91 familias de alto riesgo de Suecia y Estados Unidos (30). La vinculación de este gen al cáncer de próstata ha sido confirmada en algunos estudios (31,32) pero también ha encontrado a sus detractores (33,34).

El gran efecto de los genes en el cáncer de próstata sugerido por estudios en gemelos (26,35,36) podría explicarse por polimorfismos en genes responsables del desarrollo y funcionalidad de la próstata, lo que se traduciría en alteraciones de la expresión de proteínas de dicho tejido. Del mismo modo, también se han reconocido polimorfismos en los genes que regulan el metabolismo de los andrógenos y metabolitos del estrés oxidativo de la apoptosis (37,38).

Los polimorfismos más estudiados se centran en el receptor androgénico (37,38,39) receptor de vitamina D, CYP17 (17-alfa-hidroxilasa) (40), SRD5A2 (5-alfa-reductasa) (37) y el Elac/HPC2 (41,42,43) en el exón 1 del gen receptor de andrógenos.

A pesar de todo lo expuesto, las investigaciones de la asociación de polimorfismos genéticos no han podido explicar el importante papel de la genética sugerido por los estudios epidemiológicos.

2.4. ASOCIACIÓN A OTROS CÁNCERES

Los estudios epidemiológicos demuestran la posible asociación del cáncer de próstata con otros cánceres (carcinoma de mama, tumores cerebrales, linfomas, carcinomas digestivos) en algunas familias, lo que sugiere la existencia de genes de predisposición comunes (44).

2.4.1. Cáncer de próstata y cáncer de mama

El riesgo de padecer cáncer de próstata es 1,4 veces superior en los varones que presenten algún familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama. La comparación en distintos países de las tasas de mortalidad por cáncer de próstata y por cáncer de mama revela un cociente de 0,6 entre las tasas de mortalidad de estos dos tipos de cáncer, y, la cifra se mantiene muy constante de unos países a otros (45). Los genes *BRCA1* (17q21) y *BRCA2* (13q12-13), que predisponen al cáncer de mama hereditario, también parecen intervenir en el cáncer de próstata. Por el momento, sin

embargo, ningún análisis de ligamiento ha confirmado una predisposición común a estos dos tipos de cáncer. Sólo se ha descrito una familia en la que coexistían cánceres de mama y de próstata y en la que se observó una mutación de *BRCA1*. No obstante, en las familias con casos de cáncer de mama y de próstata antes de los 55 años, se identifican claramente mutaciones de *BRCA2*, sobre todo en el exón 11 (región «OCCR», relacionada con el riesgo de asociación al cáncer de ovario). En el 2% de los varones con un cáncer de próstata diagnosticado antes de los 55 años aparecen mutaciones germinales de *BRCA2* (45,46). La proporción de cánceres de próstata hereditarios relacionados con *BRCA2* es, no obstante, escasa, inferior al 5% entre las formas de cáncer de próstata familiar, lo que probablemente explique su falta de detección en los análisis de ligamiento (47).

2.4.2. Cáncer de próstata y otros cánceres

La asociación con tumores cerebrales se confirmó al localizar un gen (CAPB) en 1p36, que predispone a esos dos tipos de tumores. En un estudio finlandés sobre los parientes en primer grado de 1.546 personas con cáncer de próstata, se observó una elevación significativa del riesgo de cáncer gástrico en la genealogía de los pacientes con aparición precoz del cáncer prostático (edad <55 años en el momento del diagnóstico). En estas familias, la búsqueda de mutaciones germinales del gen de la cadherina E, que predispone a determinadas formas familiares de cáncer de estómago, no permitió hallar una asociación con el cáncer de próstata.

Los factores genéticos no sólo se han identificado como predisponentes a sufrir esta patología sino que algunos de ellos son indicadores de mayor riesgo de progresión a enfermedad metastática o de pobre respuesta a determinados tratamientos (figura 21).

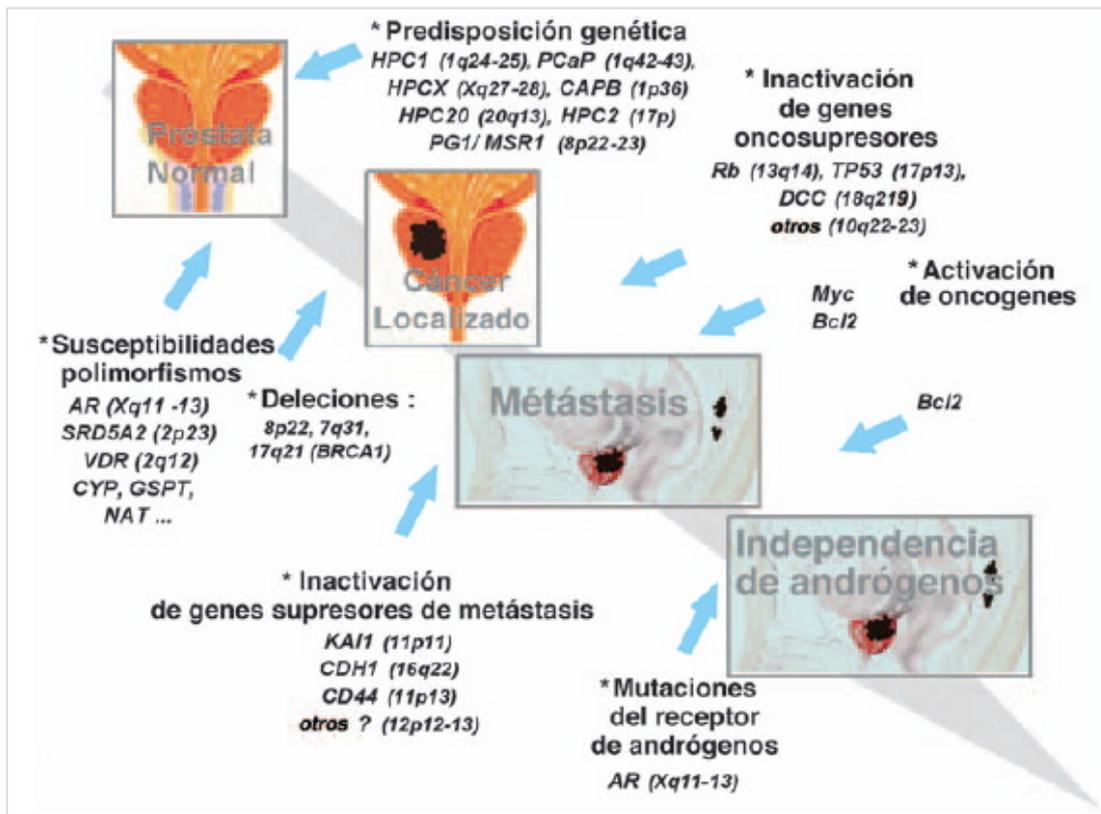


Figura 21. Alteraciones genéticas implicadas en la carcinogénesis del cáncer de próstata.

2.5. FACTORES HORMONALES Y OTROS FACTORES DE CRECIMIENTO

Las estrechas relaciones entre los andrógenos, por una parte, y la próstata normal o el cáncer de próstata, por otra, obligan a pensar en la participación de los factores hormonales en la patogenia de este tipo de cáncer.

En efecto, algunos factores de riesgo no son sino la traducción de factores hormonales. Así, existen asociaciones entre el cáncer de próstata, el tamaño y el peso de la persona, el peso al nacer, la calvicie coronal o la actividad sexual.

2.5.1. Andrógenos

Los andrógenos influyen en el desarrollo, crecimiento y funcionalidad de la glándula prostática y afectan, tanto a la proliferación como a la diferenciación del epitelio luminal. Hay pocas dudas de que una vida media de exposición variable de la próstata a los andrógenos desempeña un papel importante en la carcinogénesis prostática pero los resultados descritos en algunos estudios epidemiológicos son

contradictorios. Una hipótesis es que la incidencia más elevada de cáncer de próstata en la población afroamericana puede estar en relación con las altas concentraciones de andrógenos circulantes. Ello se demuestra en un estudio realizado a varones afroamericanos jóvenes en el que se demuestra que éstos presentaban valores séricos de testosterona circulante total hasta un 15% superior respecto a la población blanca. De la misma manera también presentaban niveles más elevados de metabolitos de los andrógenos, que reflejan el grado de conversión de la testosterona a dihidrotestosterona por la 5-alfa reductasa (48).

En un metaanálisis se concluyó que una concentración elevada de testosterona implica un riesgo superior al normal (49). La ausencia prolongada de exposición de la próstata a los andrógenos parece proteger contra el desarrollo de cáncer pero no se ha podido demostrar una relación dosis-respuesta entre las concentraciones de andrógenos y el riesgo de cáncer de próstata. Es más, no está claro si las concentraciones de andrógenos normales se asocian con el riesgo de cáncer de próstata.

Otro papel importante lo desempeña el receptor de andrógenos. Una de las funciones relevantes del receptor de andrógenos es la activación de la expresión de genes diana, que controlan la diferenciación y la proliferación de las células prostáticas. La activación del receptor de los andrógenos por sus ligandos depende de su concentración y de su tipo. Las concentraciones de andrógenos activos en la próstata dependen de sus concentraciones circulantes, sobre todo de los de origen testicular y, en menor grado, de los suprarrenales, pero también de la transformación intraprostática de los andrógenos a partir de precursores androgénicos circulantes. La enzima 5-alfa-reductasa de tipo 2 metaboliza la testosterona circulante en la próstata y la transforma en dihidrotestosterona (diez veces más activa en el receptor de los andrógenos que la testosterona). Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa se utilizan en el tratamiento de la hipertrofia benigna de la próstata. Existe un estudio sobre prevención del cáncer de próstata en una población de más de 18.000 varones (PCPT, *Prostate Cancer Prevention Trial*) (50). Tras 7 años de seguimiento, la incidencia acumulada de cáncer de próstata es del 24,4% en el grupo placebo frente a 18,4% en el grupo tratado con finasteride. Estos porcentajes de detección son más elevados

que en los estudios de detección selectiva clásica, lo que podría estar relacionado con las biopsias sistemáticas que se realizan en esa población de varones al final del estudio. Ello plantea el problema de una posible detección excesiva de cánceres de pequeño tamaño de características similares a los detectados en las series por autopsia. La segunda observación es la existencia de una mayor proporción de cánceres de alto grado en el grupo tratado con finasteride, lo que plantea el problema del efecto del fármaco sobre la selección, el desarrollo de cánceres más agresivos o de ambas cosas.

El receptor de los andrógenos media la actividad de la testosterona y la dihidrotestosterona por la iniciación de la transcripción de genes que corresponden a los andrógenos. Muchos estudios han puesto de manifiesto que una longitud de repetición de trinucleótido CAG acortada en el exon 1 se asocia con un riesgo elevado de enfermedad avanzada y refractaria al tratamiento hormonal. Un número pequeño de repeticiones CAG (<18-23) o GGC (<16) se asocia a una elevada transactivación del receptor de andrógenos y a un incremento del riesgo de cáncer de próstata.

Se ha demostrado que la prevalencia de los alelos cortos en CAG y GGC es mayor en las personas afroamericanas, que son las que presentan mayor riesgo de desarrollo del cáncer de próstata, intermedio en las personas blancas no hispanas de riesgo intermedio y bajo en las asiáticas, en quienes el riesgo es muy escaso (51). En conjunto, estos datos se interpretan como indicativos de una posible asociación entre los polimorfismos del gen del receptor de andrógenos y el desarrollo del cáncer prostático.

2.5.2. 5-alfa-reductasa de tipo 2

La isoenzima tipo II de la esteroide 5 α -reductasa que convierte la testosterona en dihidrotestosterona es codificada por el gen de la SRD5A2 localizado en 2p23. Algunos polimorfismos del SRD5A2 tienen consecuencias funcionales in Vitro y en los seres humanos (52). En el exón 1, dos variantes genéticas modificarían la actividad de la 5-alfa-reductasa de tipo 2. La primera variante, A49T consiste en la sustitución de treonina por alanina en el codón 49, lo cual confiere de una actividad enzimática cinco veces mayor y se ha asociado con riesgo de cáncer de próstata y el de recidivas tumorales después del tratamiento quirúrgico, sobre todo en hombres de origen

hispano y afroamericano. En un grupo de pacientes afroamericanos con cáncer de próstata, se calculó una frecuencia del 14%.

La proporción de la variante A49T es de alrededor del 6%, tanto en los pacientes con cáncer como en los testigos. La segunda variante consiste en una sustitución de una valina por una leucina en el codón 89. Los homocigotos (Leu/Leu) tendrían menor riesgo de desarrollo del cáncer de próstata, el cual, por el contrario, sería más elevado en las poblaciones asiáticas (48,52).

2.5.3 Metabolismo de los andrógenos

También se ha implicado en la carcinogénesis prostática a los genes que intervienen en la biosíntesis de la testosterona.

La enzima CYP34 participa en el metabolismo de los andrógenos, oxidando la testosterona a 2 β , 6 β o 15 β hidroxitestosterona. Un polimorfismo situado en la parte 5' reguladora del gen (mutación A en G) denominado CYP3A4-V, podría asociarse a los adenocarcinomas prostáticos de grado y estadio superiores a los encontrados en presencia de alelos no mutados (53). Las enzimas CYP17 (17-alfa-hidrolasa) y HSD3B1 y B2 (3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipos 1 y 2) intervienen en la síntesis de la testosterona. Un polimorfismo de estas dos enzimas se relacionó con un mayor riesgo de cáncer de próstata. En el caso del gen CYP17, la variación de la secuencia se halla en la región promotora 5' y corresponde a una transición T a C. En los genes *HSD3B1* y *B2*, corresponde a las variantes B1-N367T y B2-C759G.

2.5.4. Estrógenos

Se ha postulado que los estrógenos protegen contra el cáncer de próstata por la inhibición del crecimiento de las células epiteliales prostáticas, pero que alternativamente aumentan el riesgo porque favorecen la inflamación junto con los andrógenos o porque producen metabolitos mutagénicos. En efecto, el metabolismo de los estrógenos a hidroxiestrógenos, que son sustancias genotóxicas (sobre todo la forma 4-hidroxi), por acción de CYP1A1, CYP1B1 y CYP3A4, favorece que la elevación de las concentraciones de estrógenos pueda tener, con la edad, un efecto carcinógeno.

Por el contrario, la activación del receptor beta de los estrógenos por sus ligandos produciría una regulación negativa del receptor de andrógenos.

2.5.5. Vitamina D y su receptor (VDR)

Al contrario que los andrógenos, la vitamina D ejerce un efecto inhibitor de la proliferación tumoral prostática. El interés de la vitamina D como determinante del riesgo de cáncer de próstata proviene de varias observaciones epidemiológicas:

- Los hombres que viven en altitudes septentrionales con menos exposición ultravioleta derivada de la luz solar tienen una tasa de mortalidad mayor por cáncer de próstata.
- El cáncer de próstata es más frecuente en hombres de edad avanzada en los cuales el déficit de vitamina D es más frecuente por la menor exposición a la luz solar y la disminución relacionada con la edad de las hidroxilasas responsables de la síntesis de vitamina D activa.
- Los afroamericanos, cuya melanina cutánea bloquea la radiación ultravioleta e inhibe la activación de la vitamina D, tienen las tasas mundiales más elevadas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata.
- La ingesta de productos lácteos ricos en calcio, que provoca una disminución de las concentraciones de vitamina D, se asocian con un riesgo mayor de cáncer de próstata.
- Los japoneses nativos, cuya dieta es rica en vitamina D derivada del pescado, tienen baja incidencia de cáncer de próstata.

Además, las células del cáncer de próstata expresan el receptor de la vitamina D y varios estudios han demostrado el efecto antiproliferativo de ésta sobre las líneas celulares del cáncer de próstata por la inducción de la detención del ciclo celular (48).

El estudio del gen del receptor de dicha vitamina, el gen *VDR* que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12, en q12-14, probó que determinados polimorfismos se asocian al riesgo de cáncer de próstata (54).

2.5.6. Factor de crecimiento insulínico 1 (Insulin growth factor 1)

El receptor de andrógeno y el de la vitamina D ejercen su efecto, en parte, a través del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1, *insuline growth factor*).

El IGF-1 estimula la proliferación e inhibe la apoptosis en células prostáticas normales y células tumorales in vitro. Circula ligada a las proteínas de fijación, la más prevalente de las cuales es la proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3). En la próstata el IGFBP-3 favorece la apoptosis y puede mediar la inhibición del crecimiento por la 1,25-dihidroxitamina D.

Existe una correlación entre la concentración sanguínea de IGF-1 y el riesgo de cáncer de próstata (48,55). La concentración circulante de IGF-1 es proporcional a determinados polimorfismos del gen que regula su transcripción (55).

2.6. FACTORES AMBIENTALES

2.6.1. DIETA

La dieta y el estilo de vida juegan un papel fundamental en la biología del cáncer de próstata y la génesis tumoral.

Se ha demostrado que la incidencia aumenta en los hombres japoneses que emigraron a Estados Unidos y que dicho incremento es debido a cambios en los hábitos alimenticios, además, el riesgo era mayor cuánto más joven era la edad del varón en la cual se había producido el fenómeno migratorio (56, 57). Así, la incidencia de los inmigrantes japoneses a Estados Unidos es cuatro veces mayor que la de sus homólogos japoneses nativos.

Se ha postulado una posible correlación entre el cáncer de próstata con la ingesta excesiva de grasas, lácteos y carne roja.

2.6.2. GRASA

Existen varias publicaciones que correlacionan el aumento de grasa en la dieta (fundamentalmente de origen animal) con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Inclusive, existen dos publicaciones que correlacionan el consumo de grasas con un incremento en la mortalidad por este tumor. Un estudio realizado en Utah

(Estados Unidos) concluyó que los hombres que ingieren abundantes cantidades de grasa tenían mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata más agresivos (58).

La explicación fisiopatológica a este fenómeno no está clara. Se piensa que puede estar en relación con los niveles de testosterona sérica, estrés oxidativo o por un incremento de la hormona de crecimiento insulínico 1 IGF-1.

2.6.2.1 Grasas saturadas y trans

Los niveles elevados de grasas en la dieta estimulan la proliferación de las células del cáncer de próstata tanto in vitro como in vivo, y algunos modelos animales revelaron que una dieta sin grasas puede reducir el crecimiento de los tumores dependientes de andrógenos en el modelo Dunning (48).

Una elevada ingesta de ácidos grasos saturados (carne roja, carnes procesadas, yemas de huevos, productos lácteos enteros), ácidos grasos trans (aceites vegetales hidrogenados y procesados) y ácidos grasos omega-6 poli-insaturados, en especial el ácido araquidónico y el ácido linoleico se han asociado con un aumento en la incidencia y mortalidad por cáncer de próstata.

En contrapartida, una mayor ingesta de ácidos grasos omega 3 (pescados como el salmón o la caballa) parecen tener un efecto protector según un estudio sueco que concluyó que los varones que ingerían pescado graso más de tres veces por semana tenían la mitad de riesgo de cáncer de próstata metastático en comparación con los que comían pescado menos de dos veces al mes (59).

Los aceites vegetales sin refinar ricos en fitoesteroles y el ácido omega 9 neutro (aceite de oliva) tienen un efecto protector en diferentes tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de próstata.

2.6.3. OBESIDAD

La obesidad ha sido considerada como un factor importante en la incidencia y mortalidad por cáncer de próstata y, además parece ser que también es un factor de recurrencia.

El mecanismo por el cual la obesidad es factor de riesgo es una alteración en el equilibrio hormonal. Este exceso de grasas acumulado en el cuerpo produce una serie de alteraciones en la actividad de los estrógenos y de la propia testosterona.

Hay una relación inversa entre las concentraciones de andrógenos circulantes y las medidas de obesidad. Esta observación puede explicar por qué el IMC más alto se asocia con una concentración menor de PSA en el suero.

Las cifras de testosterona más bajas se asocian a cifras más bajas de PSA. Existe un estudio en el que se sometió a varones a una dieta muy baja en grasa (<10% de las calorías provenientes de grasas) complementada con una dieta rica en fibra y ejercicio físico, la mayoría de los varones que previamente presentaban PSA mayores a 2.5 ng/mL descendieron dichas cifras.

El otro gran peligro de la obesidad y no sólo para el cáncer de próstata sino en general para todas las patologías neoplásicas es que exacerba la inflamación y el estrés oxidativo. El consumo excesivo de carbohidratos refinados (azúcar de mesa, fruta, pan, blanco, refrescos, pasteles, pasta blanca) producen un estado de hiperinsulinemia relativa y obesidad. Se ha relacionado el cáncer de próstata con una mayor biodisponibilidad de estrógenos circulantes y de IGF-1 (60).

El tratamiento de la obesidad a través de la reducción de la ingesta de grasas y el aumento del ejercicio, reduce el estrés oxidativo, lo cual sugiere que la modificación del estilo de vida podría ser importante para disminuir el riesgo de cáncer de próstata.

2.6.4. PRODUCTOS LÁCTEOS

Una revisión de 12 estudios respecto a esta relación ha puesto de manifiesto que los hombres que consumen más productos lácteos tienen una probabilidad 11% superior de desarrollar cáncer de próstata en comparación con aquellos que consumen menos. Ésto es debido a la relación existente entre cáncer de próstata-calcio. Sin embargo, otros estudios concluyen que no es posible demostrar una asociación clara entre cáncer de próstata y niveles de calcio (44).

2.6.5. EJERCICIO FÍSICO.

Varios estudios han demostrado que la actividad física es importante para prevenir el cáncer de próstata. En un estudio prospectivo de gran tamaño, los hombres mayores de 65 años que había practicado más ejercicio tenían menor riesgo de cáncer de próstata. El ejercicio también ayudará a mantener el peso normal del cuerpo y por ende a prevenir la obesidad que, como se ha comentado anteriormente, es un factor

de riesgo para esta patología. La actividad física, mejorando la salud física y psicológica también ha mostrado resultados prometedores en los supervivientes al cáncer de próstata (61).

2.6.6. CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol es de interés en el riesgo de cáncer de próstata por su asociación con otros cánceres, su efecto sobre los estrógenos y la testosterona, y el alto contenido de compuestos polifenólicos con actividad antioxidante en el vino tinto. Un metanálisis no puso de manifiesto ningún aumento del riesgo de cáncer de próstata entre los bebedores leves a moderados.

En otro estudio de cohorte se observó un aumento dependiente de la dosis en el riesgo de cáncer de próstata en lo que ingerían el triple de cantidad por día de bebidas alcohólicas de alta graduación (riesgo relativo de 1,85) durante un período de 11 años (48).

2.6.7. ACTIVIDAD SEXUAL

Se ha enunciado la hipótesis de que la actividad sexual expone a la próstata a agentes infecciosos, que pueden aumentar el riesgo de cáncer, a semejanza de la relación causal entre el papilomavirus humano y el cáncer de cuello uterino en las mujeres. Algunos estudios hallaron una relación entre el coito temprano, el número de parejas sexuales y el cáncer de próstata (62) aunque no de una manera constante.

Dos estudios comunicaron un efecto protector contra el cáncer de próstata de la eyaculación frecuente con un riesgo relativo que varía entre 0.66 y 0.89 (62,63). En el estudio de Giles el efecto protector se observó en los hombres que comunicaron más de 5 eyaculaciones por semana en la tercera década de la vida. El estudio de cohorte prospectivo de Leitzmann demostró un efecto protector en los hombres que comunicaron 21 eyaculaciones o más por mes entre los 20 y los 50 años en el año previo y como promedio durante toda la vida.

2.6.8. TABAQUISMO

El humo del cigarrillo puede ser un factor de riesgo de cáncer de próstata porque es una fuente de exposición al cadmio, aumenta las concentraciones de

andrógenos circulantes y produce un estrés oxidativo celular importante. Los estudios de casos y controles y de cohorte han arrojado resultados contradictorios y ninguno demostró una relación clara entre dosis y respuesta aunque algunos estudios han sugerido una asociación con un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico y mayor mortalidad relacionada con el cáncer de próstata (64).

3. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

3.1.1. TACTO RECTAL

El examen digital de la próstata es una herramienta útil en el diagnóstico del cáncer de próstata y hasta la aparición del PSA era la prueba de elección para el despistaje de esta patología. Cualquier induración, irregularidad o asimetría de la glándula lleva a sospechar la presencia de cáncer de próstata. En caso de induración palpable, permite además evaluar la extensión del cáncer a uno o ambos lóbulos e informar acerca de una posible extensión fuera de la próstata. Sin embargo, el tacto rectal es un examen que sólo tienen buena reproducibilidad en manos de examinadores expertos (65) pero a pesar de ello omite hasta un 23-45% de cánceres.

En 1998 se realizó un ensayo clínico de detección sistemática de cáncer de próstata que demostró que el tacto rectal sólo conducía a la detección del 56% de los casos (66).

La utilización del PSA mejora el valor predictivo positivo del tacto rectal en el diagnóstico del cáncer de próstata. El valor predictivo positivo del tacto rectal aumenta directamente con la concentración del PSA.

Sin embargo, un 25% de los pacientes con cáncer detectado gracias a un tacto rectal anormal presenta un PSA inferior a 4 ng/mL. A pesar de ello, se ha demostrado

que el tacto rectal es normal en cerca del 45% de los pacientes con diagnóstico histológico de cáncer detectados gracias a niveles anómalos de PSA.

Además el valor predictivo positivo del tacto rectal depende de la edad y de la raza. Carvalhal y col (67) publicaron que la raza negra y la edad avanzada se asocian con tasas más altas de detección de cáncer, hecho que, dado que la raza negra es factor de riesgo y que el cáncer de próstata es dependiente de la edad, parece lógico.

Los cánceres de próstata palpables son, a priori, de peor pronóstico, puesto que suponen un estadio superior de la enfermedad. Por ello, y por el riesgo que para estos pacientes supone esta enfermedad y dada la sencillez del examen rectal se recomienda por las guías de práctica clínica de todas las asociaciones a nivel mundial de urología su uso sistemático junto con la determinación sérica del PSA.

3.1.2. SINTOMATOLOGÍA

Desde la introducción de la detección precoz, los cánceres de próstata se diagnostican mayoritariamente en un estadio precoz y localizado. Sin embargo, en algunos casos, el cáncer se descubre en un estadio más tardío: localmente avanzado o metastático. Con poca frecuencia, los síntomas reveladores pueden consistir en trastornos miccionales (si el tumor presenta extensión uretral o al cuello vesical: disuria, polaquiuria, imperiosidad miccional, retención urinaria o, más raro, hematuria típicamente inicial), en insuficiencia renal (obstrucción ureteral por invasión tumoral del trígono) y, sobre todo, en dolor óseo, que pone de manifiesto metástasis óseas (predominantemente en pelvis, columna dorsolumbar y costillas).

3.2. MARCADORES TUMORALES

De entre todas las enfermedades tumorales urológicas, el cáncer de próstata es el que más se ha beneficiado del descubrimiento y utilización de “marcadores tumorales”. Desde su descubrimiento en 1979 hasta la aplicación clínica entre finales de la década de 1980 y principios de 1990, la utilización del antígeno prostático específico (PSA) ha revolucionado el diagnóstico y el manejo del cáncer de próstata, convirtiéndose en una valiosa herramienta para el diagnóstico, estadificación,

estimación del pronóstico y monitorización del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata (69).

En la década de los 80, la mayor parte de los cánceres de próstata se diagnosticaban por anomalías en un examen rectal digital (DRE) pero, en la actualidad, la mayoría de los cánceres de próstata se identifican como enfermedad no palpable (estadío T1c) con valores de PSA comprendidos entre 2.5 ng/mL y 10 ng/mL.

Aunque el empleo del PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata ha producido efectos positivos como una migración en el estadío, una importante disminución en el número de pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada (70,71) y por ende una reducción de la mortalidad, su empleo como herramienta de cribado es controvertido por cuestiones relativas al sobrediagnóstico y sobretratamiento de tumores clínicamente irrelevantes (72,73,74).

La mayor limitación del PSA es su falta de especificidad tumoral. Aunque el PSA tiene amplia aceptación como marcador tumoral del cáncer de próstata, es específico de la glándula prostática pero no es específico del cáncer prostático. Es por ello que las elevaciones séricas de PSA pueden ser consecuencia de un proceso benigno (hiperplasia, inflamación) o de un cáncer de próstata.

Cualquier célula del epitelio de la glándula prostática tiene capacidad para sintetizar PSA y, de hecho, aunque la alteración de la arquitectura celular que se produce en el cáncer de próstata favorece la difusión del PSA al torrente sanguíneo, las células neoplásicas producen menos cantidad de PSA que las células de hiperplasia prostática benigna (75). Hay incluso estudios que sugieren que los valores séricos del PSA total pueden estar más relacionados con el volumen prostático y con el desarrollo de síntomas secundarios a la presencia de HBP que con el riesgo de presentar un cáncer de próstata (76).

La utilización del conocimiento sobre oncología molecular y la aplicación de nuevas tecnologías han proporcionado herramientas innovadoras para el descubrimiento de nuevos biomarcadores más específicos para esta patología.

3.2.1. MARCADORES TUMORALES DE CALICREÍNA

Se han identificado una fuente de marcadores de cáncer de próstata entre los productos proteicos de la familia de genes de calicreína humanos. En los estudios

iniciales sólo se identificaron los genes de la calicreína pancreática (hKLK1), la calicreína humana 2 (hKLK2) y el PSA (hKLK3).

Posteriormente, gracias a los estudios de secuenciación del genoma humano, se han identificado otros 12 genes de calicreína de tal forma que en la actualidad esta familia de proteasas está compuesta por 15 miembros.

Estos genes están ubicados en el brazo largo del cromosoma 19, dentro de la región que abarca q13.2-q13.4 y comparten similares semejanzas en cuanto a su estructura (77).

Las calicreínas son expresadas en multitud de tejidos del cuerpo humano y en su mayoría se encuentran bajo la regulación de hormonas esteroideas. La kKLK2 y hKLK3 son expresadas casi con exclusividad en el tejido prostático y son reguladas por andrógenos. La expresión de hKLK2 dentro de la próstata es inferior a la de PSA. Se demostró que la relación PSA/hKLK2 en suero masculino era de 0.1 a 34 y de 100 a 500 en plasma seminal. Además, se ha demostrado que hKLK2 tiene una función reguladora de la actividad del PSA por escisión de una secuencia líder de aminoácidos de PSA (proPSA), por lo que activa a PSA (79,80). Al igual que el PSA se ha demostrado que la hKLK2 contribuye a la detección del cáncer de próstata y se cree que muy probablemente otros miembros de esta familia de proteasas, dada sus similitudes estructurales, puedan llegar a ser marcadores tumorales útiles de esta enfermedad.

3.2.2. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO.

También denominado hKLK3, es el más conocido marcador de dicha familia. Fue identificado en 1970, pero no se difundió su uso en urología hasta una década después (80, 81). En 1979 fue purificado y caracterizado, se detectó en suero en 1980 pero su uso clínico no se extendió hasta una década más tarde (81).

El PSA es una glicoproteína de la familia de las serinproteasas producida por el epitelio ductal y por los acinos prostáticos y se localiza en el interior de la célula en gránulos y vesículas citoplasmáticas, en el retículo endoplásmico rugoso en vacuolas y en gránulos de secreción y en cuerpos densos en los lisosomas.

Se ha publicado la presencia de producción ectópica de PSA en menores concentraciones en el tejido de tumores mamarios malignos, tejido mamario normal,

leche materna, suero femenino y carcinomas suprarrenales y renales, pero a pesar de ello, el PSA se considera un marcador específico prostático.

Es segregado en los conductos prostáticos mediante exocitosis tras lo cual se convierte en un componente del plasma seminal. Es capaz de atravesar la membrana basal capilar y las células epiteliales e introducirse ulteriormente en los linfáticos.

El PSA suele estar confinado a la glándula prostática y sólo una mínima cantidad es liberado a la circulación sistémica. La liberación del PSA al líquido seminal genera altas concentraciones que oscilan entre 0.5 y 5 mg/ml, las concentraciones de PSA séricas halladas en hombres de entre 50-80 años sin enfermedades prostáticas suelen ser del orden de un millón de veces menor (75).

El PSA se sintetiza como una preproteína de 261 aminoácidos. Posteriormente se produce la eliminación de 17 aminoácidos terminales de la secuencia líder de la preproteína dando lugar a la formación de la proteína precursora del PSA, también conocida como proPSA (pPSA). Ésta es secretada al líquido seminal y una vez allí es activada por acción de hKLK2 o la hKLK4 y se transforma en PSA activo y maduro (237 aminoácidos). Este PSA activo del líquido seminal puede difundir a su través hasta llegar a la sangre, donde se une rápidamente de manera irreversible y covalente a los inhibidores de las proteasas séricas (antiquimiotripsina o α 1-proteasa) o a la macroglobulina formando complejos. También puede ser degradado proteolíticamente dando lugar a un PSA inactivo que puede difundir a la sangre en forma de PSA libre (80).

Hay, por tanto, dos formas moleculares de PSA circulantes en sangre: PSA libre (no fijado) que representa del 5 al 35% del total de PSA sérico y el PSA complejo (fijado) el 65-95% del total de PSA detectado en sangre.

Tanto el PSA simple como el complejo carecen de actividad enzimática pero sí poseen inmunorreactividad.

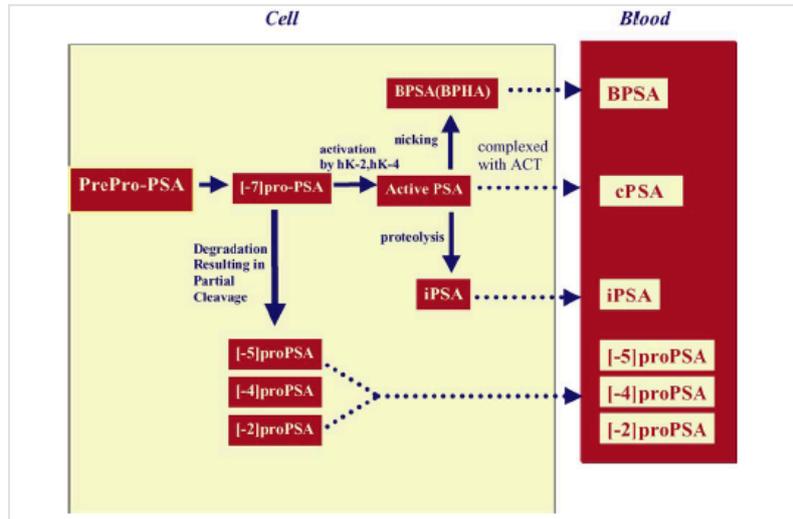


Figura 22. Biosíntesis de PSA. ACT= α 1-antiquimiotripsina; cPSA= PSA complejo (fijado); iPSA: PSA inactivo o simple

Esta glicoproteína está regulada por andrógenos y su principal función es licuar el semen pues actúa sobre las proteínas del semen formadoras de gel semenogelina y fibronectina (82). Provoca una licuefacción del coágulo seminal previamente formado que aglutina a los espermatozoides, evitando su dispersión, y así libera a los mismos que son capaces de llegar hasta el moco cervical donde se postula que tiene una acción favorecedora puesto que facilita el paso de los espermatozoides a su través gracias a que hace menos denso el moco cervical. Es responsable también del olor característico del semen.

La vida media sérica del PSA es de 2 a 3 días.

Las células de un cáncer de próstata no siempre producen más PSA que las células prostáticas normales, incluso, es probable, que las células de cáncer de próstata produzcan menos cantidad de PSA que el tejido prostático normal. La evaluación de tejido proveniente de muestras de cáncer de próstata muestra concentraciones de expresión de RNA mensajero hasta 1.5 vez menores en comparación con el tejido normal prostático (83).

Las concentraciones séricas elevadas de PSA son producto de la ruptura de la arquitectura celular dentro de la glándula prostática. Un sitio de salida del PSA al torrente sanguíneo podría ser la pérdida de la barrera formada por la membrana basal dentro del epitelio normal de la glándula prostática. Ésto ocurre en determinadas

afecciones prostáticas como la hiperplasia prostática, la prostatitis o el cáncer de próstata pero también en situaciones en las que existe manipulación prostática (masaje prostático, cateterización, biopsia prostática) (84).

Existe un estudio que ha demostrado que en un grupo de varones de más de 50 años la eyaculación puede conducir a un aumento de PSA, sin embargo dicho aumento no se produjo para varones de menor edad.

A pesar de lo anteriormente expuesto, el principal factor que afecta a las concentraciones séricas de PSA es la patología intrínseca de la glándula prostática (HBP, cáncer de próstata o prostatitis).

Es importante mencionar que el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna con inhibidores de la 5- α reductasa producen una reducción de las concentraciones de PSA del 50% a los 6 meses del comienzo del tratamiento. En estos pacientes se debe determinar el valor de PSA basal antes del comienzo de dicho tratamiento y un control con determinaciones seriadas del PSA. Si el PSA no disminuye en el 50% o se produce un aumento del PSA cuando el paciente recibe este tratamiento se debe sospechar la posible concomitancia de un cáncer prostático.

3.2.2.1. Utilidad clínica de las concentraciones del antígeno prostático específico.

Los primeros estudios realizados al respecto establecieron como rango normal de concentraciones séricas de PSA de 0-4 ng/mL. Sin embargo ha sido controvertido y objeto de debate en la comunidad científica la elección de un “umbral” o “punto de corte” de PSA por encima del cual sería necesario un despistaje más profundo de carcinoma prostático. El uso de un único valor de corte de PSA para todos los hombres implica correr el riesgo de excluir una cantidad no despreciable de pacientes con enfermedad clínica significativa en estadio inicial, algunos de los cuales presentarán valores de PSA inferiores a 4ng/mL (figura 22) (85,86,87,88). De hecho, se ha demostrado que no existe un valor de PSA sérico por debajo del cual se pueda descartar la presencia de cáncer de próstata sino que el riesgo de padecer esta enfermedad y de que ésta sea más agresiva aumenta progresivamente al hacerlo el valor del PSA.

Catalona (86) detectó cáncer de próstata en un 22% de pacientes que fueron sometidos a biopsia transrectal con concentraciones séricas de PSA de 2.6-4.0.

Las guías clínicas de la Asociación Española de Urología recogen que incluso con PSA entre 0-0.5ng/mL existe riesgo de padecer cáncer de próstata (88).

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa	Risk of Gleason \geq 7 PCa
0-0.5	6.6%	0.8%
0.6-1	10.1%	1.0%
1.1-2	17.0%	2.0%
2.1-3	23.9%	4.6%
3.1-4	26.9%	6.7%

Figura 23. Riesgo de cáncer de próstata en relación con niveles bajos de PSA (88).

Estas observaciones sugieren que la reducción de los valores de corte pueden mejorar la detección, al menos en hombres más jóvenes que se podrían beneficiar más con la detección más temprana.

A pesar de esto se sabe que la probabilidad de que un hombre presente cáncer en una biopsia de próstata aumenta progresivamente al hacerlo el valor sérico del PSA (74, 86-88). El valor predictivo positivo (VPP) que tiene la determinación sérica de PSA para el diagnóstico de cáncer de próstata con niveles de PSA comprendidos entre 10-20 ng/dl es superior al 60%. Este porcentaje supera el 70% si el PSA sérico es superior a 20 ng/mL o si en el tacto rectal se aprecia alguna anomalía (89,90).

Lo contrario sucede con el valor predictivo positivo para varones con cifras de PSA de 4-10 ng/mL. La especificidad de la detección del cáncer representa en esta franja un desafío. El gran solapamiento que existe en las concentraciones séricas del PSA entre los hombres con y sin cáncer de próstata ha llevado a definir este rango de PSA como “zona gris” del diagnóstico (80).

Los esfuerzos realizados por mejorar la eficacia diagnóstica, fundamentalmente la especificidad del test del PSA han empleado herramientas adicionales derivadas del PSA y que incluyen el “PSA específico de edad”, la “densidad del PSA” y la “velocidad del PSA”.

3.2.2.2. Utilidad de los derivados del PSA

3.2.2.2.1. Densidad de PSA

Se define como la relación entre los niveles séricos de PSA (medido en ng/ml) y el volumen (en mililitros) de la próstata. Se trata de una tasa que se expresa sin

unidad. Permite pues tener en cuenta la parte de PSA secretada por el adenoma prostático. Los resultados al respecto son contradictorios, numerosos estudios han demostrado la existencia de una relación directamente proporcional entre la densidad de PSA y la probabilidad de presentar cáncer de próstata en una biopsia (91,92). A igualdad de volumen, el cáncer secreta 10 veces más PSA que el adenoma. En los pacientes con niveles intermedios de PSA (entre 4 y 10 ng/ml), una densidad de PSA inferior a 0,15 constituye un argumento en contra de la presencia de cáncer. Sin embargo, el volumen prostático medido mediante la ecografía transrectal está sometido a una variabilidad que se evalúa entre el 15 y el 25%.

Actualmente se considera a la densidad del PSA una herramienta adicional para estimar el riesgo de cáncer de próstata y considerar la realización de una biopsia de próstata en aquellos pacientes con una exploración urológica normal y un valor de PSA sérico comprendido entre 4 y 10 ng/mL, sobre todo si ya se han realizado biopsias previas.

3.2.2.2.2. Velocidad de aumento del PSA.

Se calcula a partir de varias muestras con varios meses de intervalo, ya que el cáncer crece con mayor rapidez que la hiperplasia prostática benigna. A favor de un diagnóstico de cáncer se han propuesto los valores umbral de cinética del PSA superiores a 0,75 o 0,5 ng/ml/año, pero sin que exista consenso sobre su uso de rutina debido a una metodología de cálculo variable (número y espacio de tiempo entre las determinaciones) (80). La cinética del PSA también está relacionada con la agresividad del cáncer, D'Amico ha puesto de manifiesto que una cinética del PSA superior a 2 ng/ml/año, en el año previo al diagnóstico, predice una disminución de la supervivencia cáncer específica después del tratamiento con intención curativa (93). El segundo método de medición de la cinética del PSA es su tiempo de duplicación. Describe el aumento exponencial del PSA (inverso de la semivida del PSA) y se expresa en meses.

Existen estudios que han calculado el tiempo mínimo de seguimiento para el cual se deberían ajustar los cambios de PSA, a fin de que la velocidad de aumento del PSA sea útil para la detección del cáncer, cifrándolo en 18 meses. Además, la evaluación de tres mediciones repetidas de PSA, a fin de determinar una tasa

promedio de cambios de PSA, parece optimizar la precisión de la velocidad de aumento del PSA para la detección del cáncer.

3.2.2.2.3. *PSA ajustado a la edad.*

El fundamento para el empleo de los rangos de PSA ajustados por edad se basa en que los niveles séricos de PSA están directamente relacionados con el tamaño de la glándula prostática y ésta aumenta con la edad.

Según Morgan, EL límite superior del rango de normalidad del PSA que serviría como punto de corte para diagnosticar el 95% de los tumores sería de 2.5 ng/mL en varones de 40-49 años y de 3.53 ng/mL para los varones entre 50 y 79 años (figura 24) (94).

Su utilidad es controvertida puesto que puede suponer una pérdida de sensibilidad con respecto al empleo como punto de corte del valor estándar de 4.0 ng/mL, lo que supondría un infradiagnóstico de tumores clínicamente significativo en paciente mayores.

Referencia	Edad (años)			
	40-49	50-59	60-69	70-79
Oesterling ³⁴	2,0	3,0	4,0	5,5
DeAntoni ³¹	2,3	3,8	5,6	6,9
Morgan ³³	2,1	3,6	4,3	5,8
Lein ³²	1,75	2,27	3,48	4,26
PSA (ng/ml)				

Figura 24. Rangos de referencia de edad específicos (PSA-edad)

3.2.2.2.4. *Derivados moleculares del antígeno prostático.*

A lo largo de los años se han ido descubriendo diferentes formas moleculares de PSA sérico.

3.2.2.2.4.1. PSA libre

Como se ha mencionado anteriormente, el PSA sérico se encuentra en su mayoría formando complejos con otras proteínas y sólo de un 5-35% se presenta como PSA libre.

Varios estudios han puesto de manifiesto que los individuos con cáncer de próstata poseen una fracción mayor de PSA sérico unido a proteínas (complejo) y un menor porcentaje de PSA libre, en comparación con sujetos que no presentan cáncer de próstata (95). Es por esto que se emplea con frecuencia el uso del porcentaje de PSA libre respecto del PSA total o también llamado "*índice de PSA*", que confiere un grado adicional de especificidad para la detección del cáncer de próstata (96-98), especialmente para aquellos que presentan cifras de PSA de entre 4-10 ng/mL.

Un trabajo realizado en varones de entre 50-75 años con un tacto rectal normal y un PSA sérico de 4-10 ng/mL el empleo de un punto de corte del 25% para el índice de PSA permitió la detección del 95% de los tumores y evitó la realización de un 20% de biopsias necesarias (99). En este mismo estudio el 56% de los pacientes que presentaron un índice de PSA menor del 10% presentaron cáncer de próstata mientras que sólo el 8% de los que tenían un índice de PSA mayor a 25% lo presentaron.

Existen otras publicaciones que han evaluado otros puntos de corte para el índice de PSA (o % de PSA libre), oscilando entre el 14-28%. Éstos han concluido que el empleo de esta herramienta en varones con PSA séricos comprendidos entre 4-10 ng/mL permite un ahorro de entre el 15-65% de biopsias prostáticas, manteniendo una sensibilidad de entre el 70-95%.

En la actualidad el valor del punto de corte de esta herramienta es controvertido.

En esta última década se han publicado una serie de estudios cuyo fin es optimizar la utilización del test del PSA en hombres con valores séricos de 2.6 a 4 ng/mL. No encontraron diferencias en cuanto a la utilidad de esta herramienta diagnóstica en varones con PSA de 2.6 a 4 ng/mL o PSA superiores, y su empleo permite el ahorro de un número considerable de biopsias (100,101).

Por último es importante mencionar que el tratamiento con inhibidores de la 5 α reductasa disminuyen en la misma proporción tanto el PSA libre como el total por lo que el índice de PSA no se ve afectado por dicho tratamiento.

3.2.2.2.4.2. BPSA

Es un subtipo de PSA libre que se sintetiza fundamentalmente en la zona transicional de la próstata. Los niveles séricos del BPSA son prácticamente indetectables en varones sin HBP pero pueden llegar a representar hasta el 60% del PSA libre de los pacientes con HBP (74,80).

Se ha demostrado que existe una relación proporcional entre los niveles séricos del BPSA y la presencia de síntomas secundarios al crecimiento glandular prostático (103). Sin embargo, la utilidad del BPSA para discriminar entre pacientes con cáncer o sin él parece bastante limitada.

3.2.2.2.4.3. Isoformas precursoras del PSA

Se postula que niveles elevados de pro-PSA puedan estar en relación con el cáncer de próstata pero los estudios al respecto han arrojado resultados contradictorios y su utilidad actualmente parece muy limitada.

3.3. TÉCNICAS DE IMAGEN

En la actualidad la utilidad de las técnicas de imagen se basa en la utilidad para clasificar la extensión de tumores localizados o localmente avanzados y resultan de poca utilidad para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Por lo tanto, las técnicas de imagen son el fundamento de la estadificación y, en los últimos años hemos asistido a una revolución en cuanto al desarrollo de nuevas tecnologías para poder caracterizar con imágenes el cáncer de próstata.

3.3.1. ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

Fue descrita por primera vez en 1968 por Watanabe y col (103) y, con las mejoras tecnológicas de los equipos y el comienzo de la biopsia transrectal eco-dirigida propuesta por Hodge (104) se generalizó su uso en diagnóstico y caracterización del cáncer de próstata.

Con el paso del tiempo la ecografía transrectal ha adoptado un papel fundamental en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata, siendo utilizada para las

biopsias prostáticas, la braquiterapia, y terapias focales como la crioterapia prostática y el HIFU.

Es la técnica de imagen inicial y la más comúnmente utilizada para el diagnóstico de patología de la glándula prostática, recomendada por las guías clínicas de la Asociación Europea, Americana y Británica de Urología.

Permite la determinación del volumen de la glándula prostática (105) y es una herramienta útil en el diagnóstico de neoplasia prostática que, ecográficamente se manifiesta típicamente como una masa hipoecoica de localización periférica (figura 25). La imagen hipoecoica parece expresar un incremento en la densidad de la microvasculatura (106). Sin embargo, una proporción importante de cánceres de próstata no presentan lesiones visibles. Es por ello que la principal indicación de esta técnica en el despistaje del cáncer de próstata es servir de guía para la biopsia transrectal de próstata y permitir un muestreo amplio y preciso del tejido prostático.

Existen estudios que han confirmado la incapacidad de la ecografía transrectal para localizar el cáncer de próstata en fases iniciales. Rifkin observó que sólo el 60% de los cánceres de próstata que miden más de 5 mm en el examen anatomopatológico eran identificados mediante resonancia magnética y que la ecografía identificaba sólo el 59% de estos cánceres (107).

Flanigan publicó un estudio en el que sólo el 18% de 855 cuadrantes sospechosos por ecografía contenían en realidad cáncer en la biopsia, mientras que el 65% de los cuadrantes que contenían cáncer no eran sospechosos en la ecografía (108).

Existe otro trabajo de Ellis en el que se demostró que sólo el 16% de las lesiones hipoecoicas representan cáncer mientras que el 37% de las biopsias que contenían cáncer fueron tomadas de zonas no sospechosas ecográficamente (110).

Spajic y colaboradores encuentran que de 66 pacientes que tenían Ca de próstata, un 60,6% tenían una lesión hipoecoica en la ecografía transrectal, un 7,6% una lesión hiperecogénica y un 31,8% una lesión isoecoica. La media del Gleason no fue significativamente diferente entre los pacientes con lesiones hipoecoicas y los que no tenían hallazgos ecográficos, sin embargo, los pacientes que tenían cáncer de próstata y lesiones hiperecogénicas sí que presentaban unos valores de Gleason mayor (111).

Las principales limitaciones de la ecografía transrectal son que la inmensa mayoría de las lesiones hipoecoicas no son cáncer y que más de la mitad de los

cánceres de próstata que se diagnostican en la actualidad no son palpables y son menores de un cm, por lo que resulte muy difícil visualizarlo gracias a esta técnica (112).

Sin embargo, la probabilidad de que las áreas hipoecoicas sean cáncer es más del doble que la de las áreas isoecoicas. Pero si sólo se biopsiaran las áreas hipoecoicas se escaparían del 25-50% de cánceres (109,112).

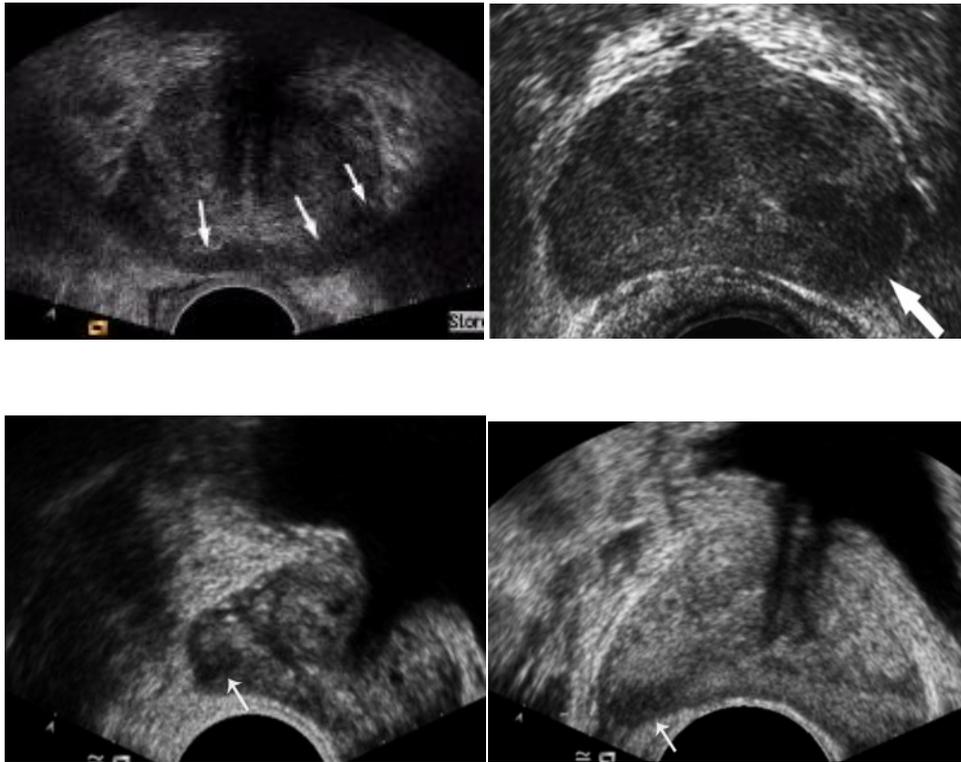


Figura 25. Ejemplos de áreas hipoecoicas en ecografía transrectal.

A pesar de que la ecografía transrectal tiene un papel limitado en la detección del cáncer de próstata, nos puede servir de ayuda para valorar la extensión extracapsular del tumor o la invasión de vesículas seminales por el mismo. La prominencia e irregularidad capsular y la obliteración del plano graso posterior a la próstata y del ángulo recto-prostático son datos indicativos de extensión extracapsular en la ecografía transrectal. La exactitud de esta técnica de imagen en la predicción de la extensión extracapsular del cáncer de próstata varía enormemente con una sensibilidad del 50 al 92% y una especificidad del 58 al 86% (113). En cuanto al diagnóstico de invasión de vesículas seminales la sensibilidad varía del 22-60% y la especificidad está en torno al 88% (114).

Lee et al (115) analizaron una serie de 684 pacientes sometidos a biopsia transrectal ecodirigida en los cuales previamente se habían construido dos modelos predictivos de cáncer de próstata y concluyeron que los hallazgos de la ecografía transrectal deberían formar parte de los nomogramas (115).

Se han desarrollado nuevas técnicas para mejorar el rendimiento de la ecografía transrectal en la detección y caracterización correcta de lesiones.

3.3.1.1. DOPPLER COLOR ESTÁNDAR Y POWER DOPPLER

La primera descripción del principio físico denominado “efecto Doppler” fue realizada por Johan Christian Doppler en la Real Sociedad Bohemia de enseñanza.

El “efecto Doppler” consiste en que cuando una onda, independientemente de su naturaleza, incide sobre una superficie en movimiento, la onda reflejada varía su frecuencia de modo proporcional a la superficie reflectora. A esta variación se le dio el nombre “cambio de frecuencia Doppler” o simplemente “cambio Doppler”. En medicina este efecto se utiliza para valorar el flujo sanguíneo. Permite, por tanto, la investigación del flujo sanguíneo normal y anormal en el interior de la próstata.

Parece ser que los vasos sanguíneos localizados en el interior de los tumores tienen la característica de mostrar una baja impedancia o resistencia al flujo. En concreto, en el cáncer de próstata se ha identificado un aumento de flujo tumoral anormal, hecho que no sucede en el caso de hiperplasia prostática benigna (figura 26) (116).

Diferentes autores consideran que la visualización de flujo en un área prostática por sí misma es un criterio insuficiente para realizar una biopsia del área, por su alto número de falsos positivos. Por ésto es aconsejable incluir otras características vasculares como la apariencia de los vasos para indicar la realización de una biopsia en un lugar determinado (117). Rifkin y colaboradores establecieron tres patrones de flujos como signo de cáncer de próstata: incremento del flujo en la lesión, incremento del flujo que rodea a la lesión y asimetría del flujo en comparación con el tejido adyacente o contralateral (118).

Por otro lado se ha observado que los focos cancerosos de alto Gleason (alto grado de diferenciación de la arquitectura glandular) presentan una vascularización mayor (119). La correlación de este incremento de la vasculatura con una menor

supervivencia confiere a este hallazgo un valor diagnóstico muy importante, especialmente en los tumores de la glándula externa (120).

Se han publicado varios estudios que tratan de demostrar que el Doppler color puede mejorar la sensibilidad y la especificidad de la ecografía transrectal con escala de grises en relación al diagnóstico de cáncer de próstata. Se ha cifrado la sensibilidad de esta herramienta diagnóstica en 49-87% y la especificidad dentro de un amplio rango que varía desde 39% hasta 93%. Sin embargo, detecta mal lesiones menores a 2mm. y la mayoría de lesiones tumorales no tienen un aumento de la vascularización por lo que existen publicaciones que señalan que la mejora en la sensibilidad y especificidad es escasa (121,122).

La aplicación al estudio del **“power Doppler”** parece mejorar el valor predictivo negativo y existe un estudio que indica que su utilización podría reducir el número de biopsias innecesarias (123).

3.3.1.2. ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

La utilidad de la ecografía transrectal tridimensional para el cáncer de próstata también ha sido evaluada por Mitterberger y cols. La finalidad de esta técnica sería reconstruir la próstata y poder estadiar con mayor exactitud el carcinoma prostático. En general la sensibilidad de este ensayo fue de 84%, su especificidad del 96%, su valor predictivo positivo de 93%, su valor predictivo negativo de 91% y su predicción de 91%. Concluyen que la ECO-3D mejora la precisión de las otras técnicas ecográficas mencionadas anteriormente para el estadiaje del carcinoma prostático. Si la prueba es indicativa de enfermedad localmente avanzada (afectación extracapsular o de vesículas seminales) existe una alta probabilidad de que dichos hallazgos se corroboren en el análisis anatomopatológico ulterior (124).

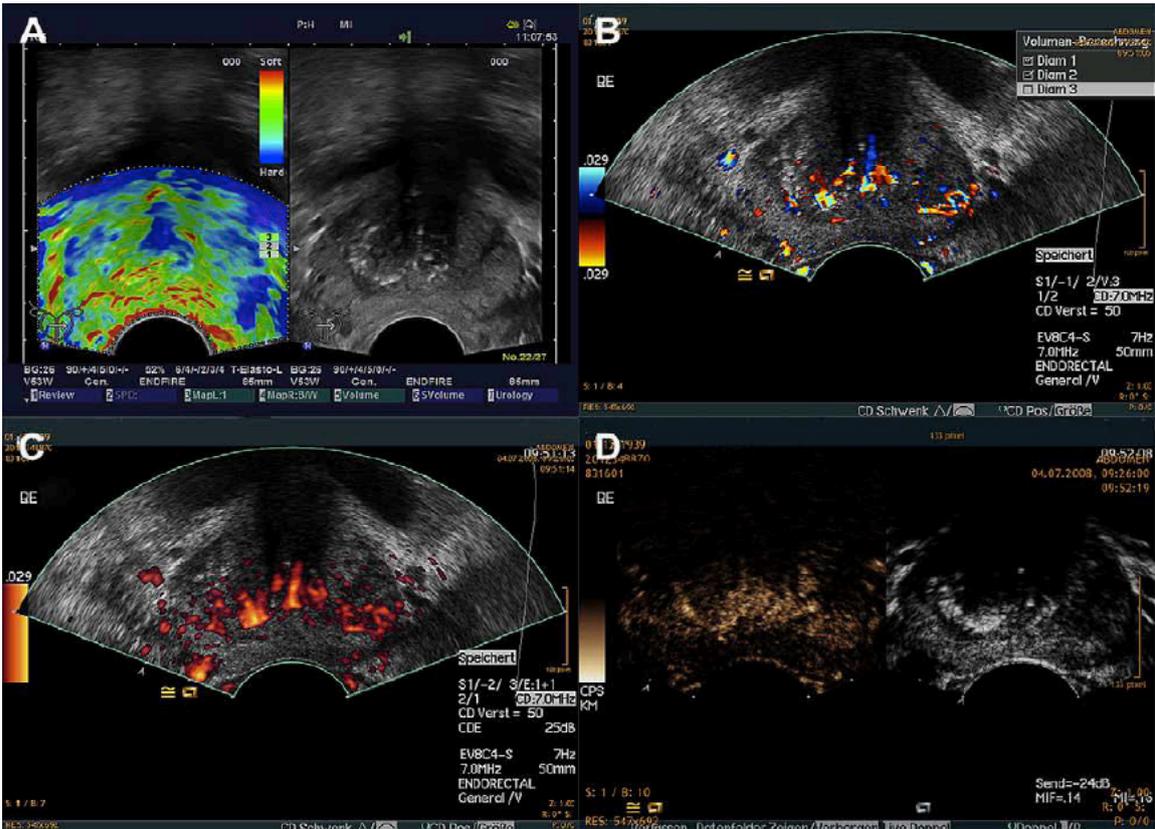
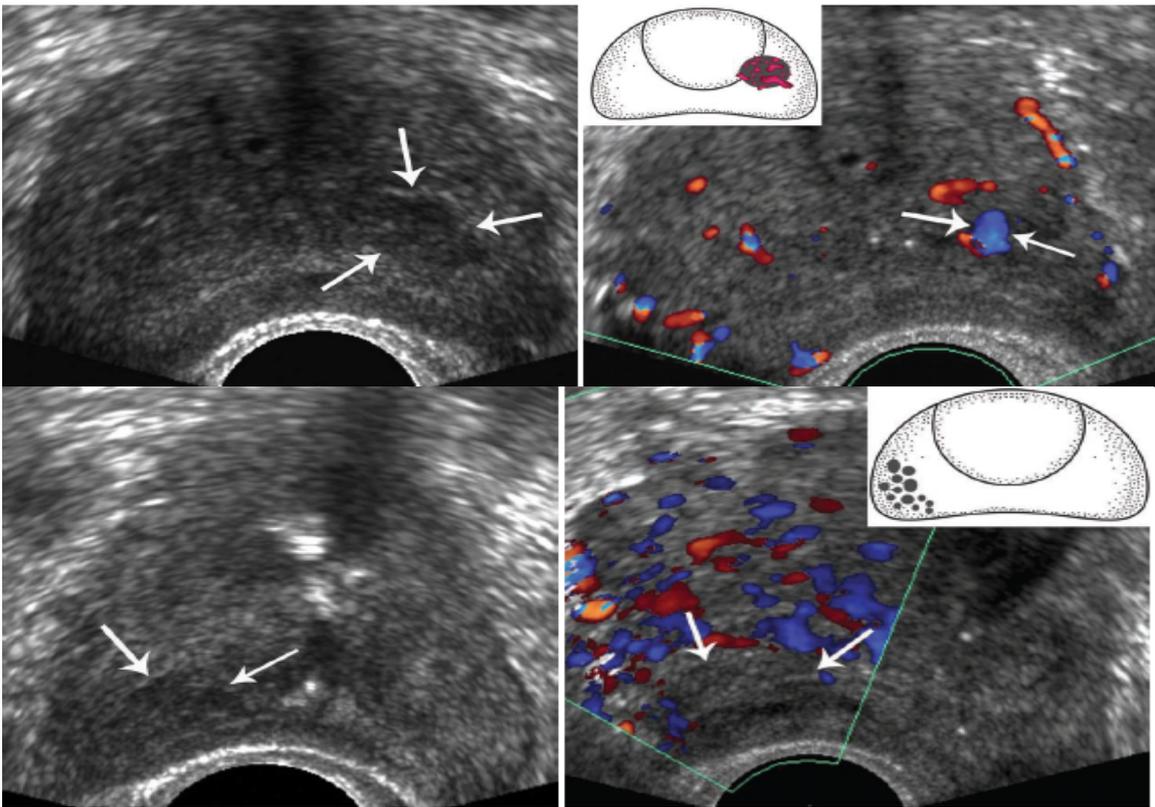


Figura 26. Ejemplos de ecografía Doppler color.

3.3.1.3. CONTRASTES ECOGRÁFICOS

La incorporación de los potenciadores de señal ecográfica, agentes que permiten incrementar las diferencias de impedancia acústica entre el tejido normal y las estructuras vasculares por donde circulan estas sustancias, produce una mayor capacidad reflectiva del medio, obteniéndose un realce vascular del modo Doppler hasta de 20 decibelios. Estas sustancias permanecen en el torrente sanguíneo comportándose como un agente más del pool sanguíneo hasta su eliminación. Por ello, estas sustancias son las apropiadas para visualizar en tiempo real la vascularización y para ayudar a guiar en la toma de muestras de aquellas lesiones tumorales que realcen tras la administración de estos agentes.

Las primeras sustancias utilizadas para realizar ecografías mediante potenciadores de señal, también llamadas de primera generación, producían su efecto por destrucción o deformación de las burbujas en el entorno de equipos con alto índice mecánico.

Las actuales, denominadas de segunda generación, presentan un diámetro de menos de 10 micras lo que les permite circular por el torrente sanguíneo en una determinada concentración que depende de su dilución. Su efecto se prolonga mucho más en el tiempo. Al resonar a una frecuencia que se ajusta a la del equipo, con bajos índices mecánicos, las burbujas no se destruyen sino que se perderán por la vía respiratoria a través del "intercambio alveolopulmonar". Las microburbujas son suficientemente pequeñas como para poder visualizar los capilares sanguíneos y su principal ventaja es que permite evaluar en tiempo real y así poder analizar el tipo y duración de la captación arterial de una manera más precisa que otras técnicas de imagen (figura 27). Al respecto existen escasas publicaciones pero sus resultados son esperanzadores aportando datos de sensibilidad en torno al 54% y especificidades en torno al 78% para la detección del cáncer de próstata (figura 28) (126,127).

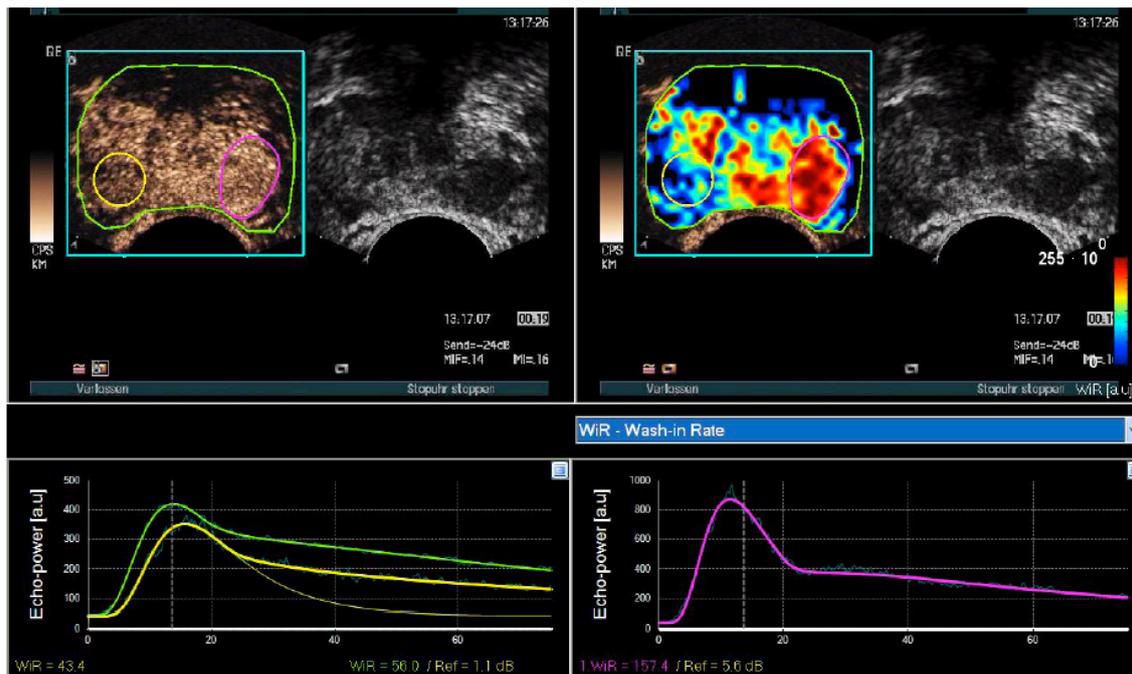


Figura 27. Ejemplos de contrastes ecográficos en diagnóstico de neoplasia prostática.

Study (first author, year of publication)	Ref.	Contrast agent	Study population	Systematic biopsy		Contrast-enhanced-targeted biopsy	
				Patients detected	Positive core biopsies	Patients detected	Positive core biopsies
Frauscher, 2002 ^a	[24]	Levovist	230	52/230 (23%)	123/2300 (5.3%)	56/230 (24%)	118/1139 (10.4%) [*]
Pelzer, 2005 ^b	[25]	SonoVue	380	105/380 (28%)	257/1430 (17.9%)	104/380 (27%)	233/715 (32.6%) [*]
Halpern, 2005	[27]	Imagent	301	93/301 (31%)	188/1806 (10.4%)	83/301 (28%)	175/1133 (15.5%) [*]
Mitterberger, 2007 ^a	[26]	SonoVue	690	166/690 (24%)	400/6900 (5.7%)	180/690 (26%)	379/3417 (11%) [*]

Figura 28. Comparativa de 4 estudios de uso de contrastes ecográficos en protocolos diagnósticos de cáncer de próstata (Margot W, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound and Prostate Cancer; a multicentre European Research Coordination Project. Eur Urol 2008;54:982-993.

3.3.2. ELASTOGRAFÍA.

Tradicionalmente la palpación ha sido el método de detección de los cambios en la elasticidad de los tejidos, que son interpretados como sospecha de anormalidad; tumores como los de próstata se identifican como áreas de aumento de consistencia (rigidez), aún en presencia de normalidad en los estudios de imagen. La representación iconográfica de la elasticidad de los tejidos mediante US se basa en el nivel de organización tisular a diferencia de las características moleculares que son las que se reflejan en las otras modalidades de US, como la ecografía en escala de grises.

Medidas de elasticidad mediante US muestran diferencias entre tejidos normales y tumorales en próstata. Los rangos de elasticidad obtenidos son en orden decreciente: tejido neoplásico, tejido prostático normal y HBP; así mismo existen diferencias entre la parte anterior y posterior de la glándula aunque la misma no resulta significativa. La elastografía puede tener una potencial aplicación en el diagnóstico del cáncer de próstata al ofrecer un elevado grado de sensibilidad y especificidad en la diferenciación de tejidos patológicos, no obstante como sucede con otras modalidades emergentes de US, su validez debe ser contrastada en estudios amplios.

Mitterberger y cols, realizaron elastografía, ecografía transrectal y RNM a 84 pacientes que presentaban una alta sospecha de cáncer de próstata y que estaban programados para realización de biopsia transrectal. La especificidad de la elastografía en tiempo real para la detección de cáncer de próstata fue de 72,2%, significativamente superior a la de la RNM de un 44,4%. La sensibilidad diagnóstica de la elastografía disminuyó conforme aumentaba el tamaño de la próstata.

Konig et al (127) definieron una serie de criterios:

1. Las lesiones de mayor consistencia se deben considerar neoplásicas y aparecen de color azul.
2. El diámetro debe ser mayor de 5mm.
3. La imagen sospechosa debe ser visible aunque se mueva la sonda.

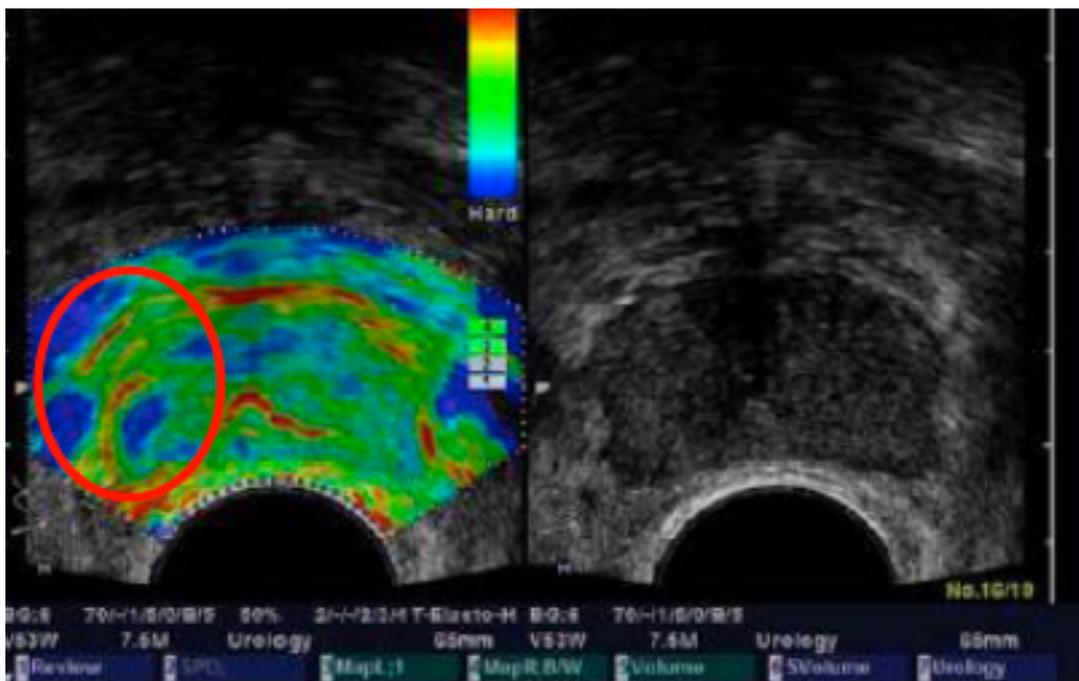


Figura 29. Ejemplos de elastografía en cáncer de próstata. Pallwein et al. Abdom Imag 2008.

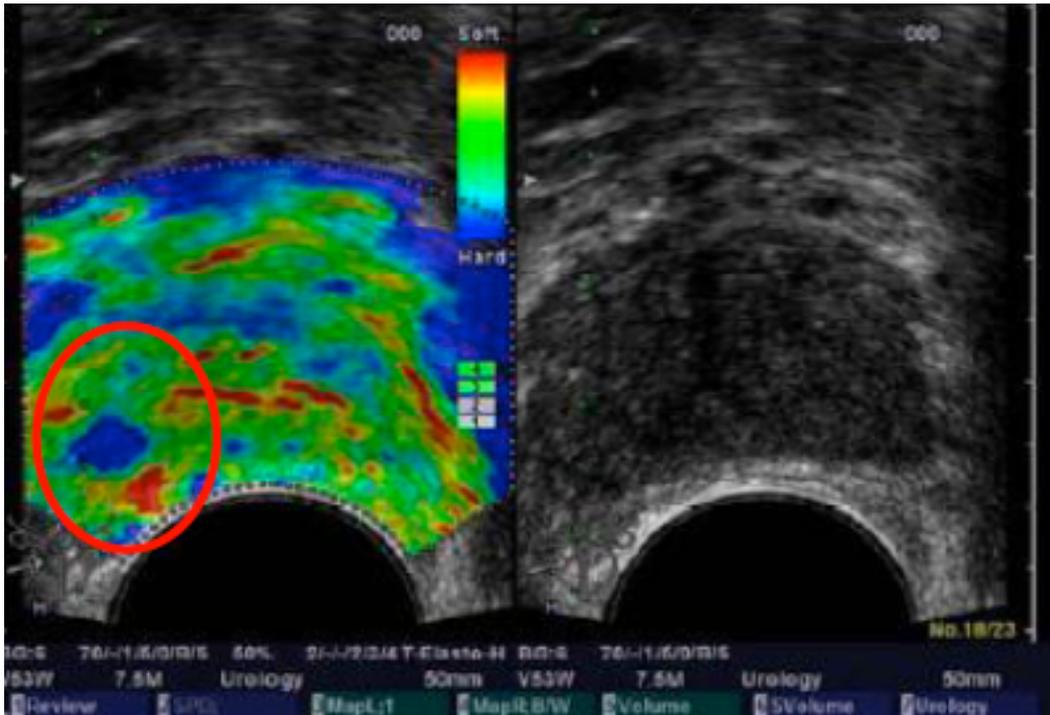


Figura 30. Ejemplos de elastografía en cáncer de próstata (129)

Los estudios (129) más recientes señalan que esta técnica aumenta la sensibilidad en la detección de focos neoplásicos especialmente en caso de:

- tumores prostáticos agresivos (Gleason>7)

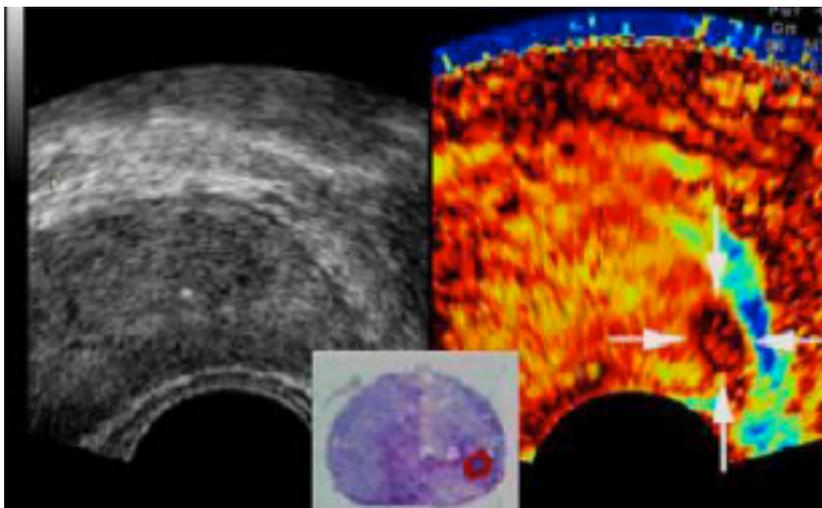


Figura 31. Ejemplos de elastografía en cáncer de próstata (129)

- si el foco tumoral se localiza en el ápex prostático
- en la caracterización preoperatoria de tumores T3

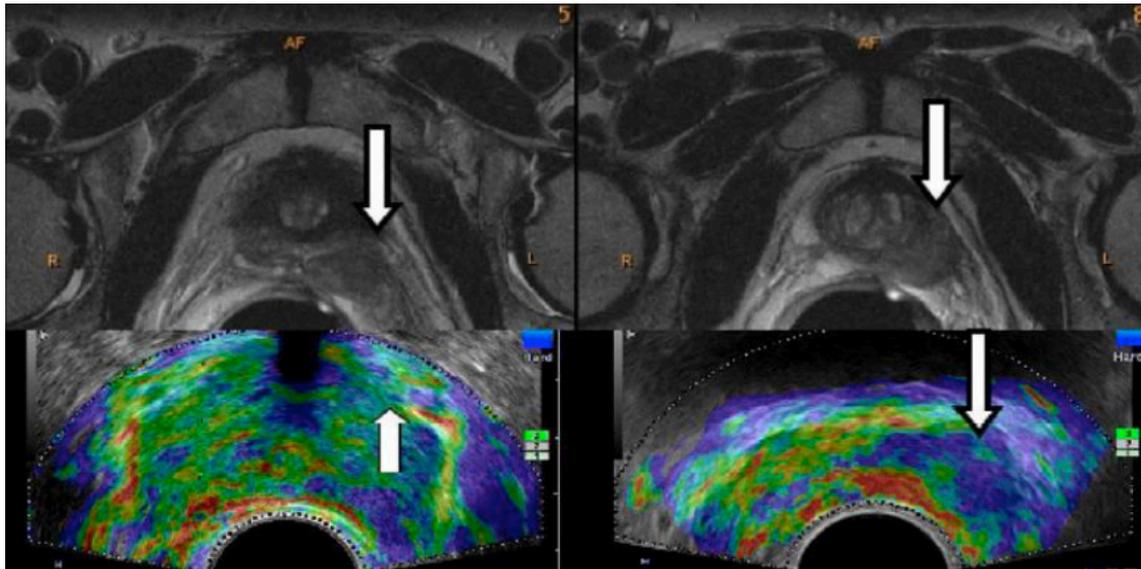


Figura 32. Ejemplos de elastografía en cáncer de próstata (129)

- podría disminuir el número de cilindros necesarios en el transcurso de una biopsia de próstata.

A continuación se muestra una tabla resumen con los estudios más relevantes publicados acerca de esta nueva tecnología (129).

Table 1 Evaluation of elasticity imaging role in the detection of prostate cancer				
Reference	Patients (PCa)	Reference Standard	E Compared with	Main Study Results
Taylor et al, 2005 ^{7,a}	19	RPS	3D-US	3D-E has a better diagnostic performance for PCa tumors $\geq 1 \text{ cm}^3$
Miyanaga et al, 2006 ⁸	29 ^b 11 ^d	Biopsy	TRUS/DRE	Detection rates: E (93%), ^c TRUS 55%, DRE (59%) Two patients missed had well-differentiated PCa Detection rates: E (55%), TRUS (55%), DRE (64%) in previously treated patients
Pallwein et al, 2007 ⁹	15	RPS	—	92% diagnostic accuracy, 80% overall sensitivity (100% at apex)
Tsutsumi et al, 2007 ¹⁰	51	RPS	TRUS	Detection rates: E (84%), ^c TRUS (31%); detection rate increases to 100% if modalities are combined Anterior tumors: excellent detection; for higher grade tumors, the detection rate is lower
Sumura et al, 2007 ¹¹	17	RPS	TRUS/DRE CD/MRI	Detection rates: E (74.1%), ^c TRUS (48.1%), DRE (33.3%), CD (55.6%), MRI (47.4%) No difference in detection rates for anterior-posterior sides but higher for higher Gleason scores or tumor volumes
Pallwein et al, 2008 ¹⁴	492	Biopsy	—	87% sensitivity, 72% specificity (best at apex); good correlation with systematic biopsy results
Salomon et al, 2008 ¹⁵	109	RPS	—	75% sensitivity, 77% specificity, 76% accuracy; E findings correlate best at apex Higher detection rates for higher Gleason score (up to 93% for scores >7)
Eggert et al, 2008 ^{17,e}	351	Biopsy	TRUS	E predicted histopathologic findings in only 44.5% of the cases; E does not improve detection rate

Tabla 1. Resumen de los estudios publicados del uso de la elastografía en el diagnóstico de carcinoma prostático.

3.3.3. HISTOESCANING

Novedosa tecnología basada en la ecografía que utiliza un análisis de datos informatizado para cuantificar la desorganización tisular inducida por procesos malignos, en este caso por el cáncer de próstata. Estudios han demostrado su capacidad para detectar y caracterizar focos de cáncer prostático de una manera no invasiva (figura 33) (130).

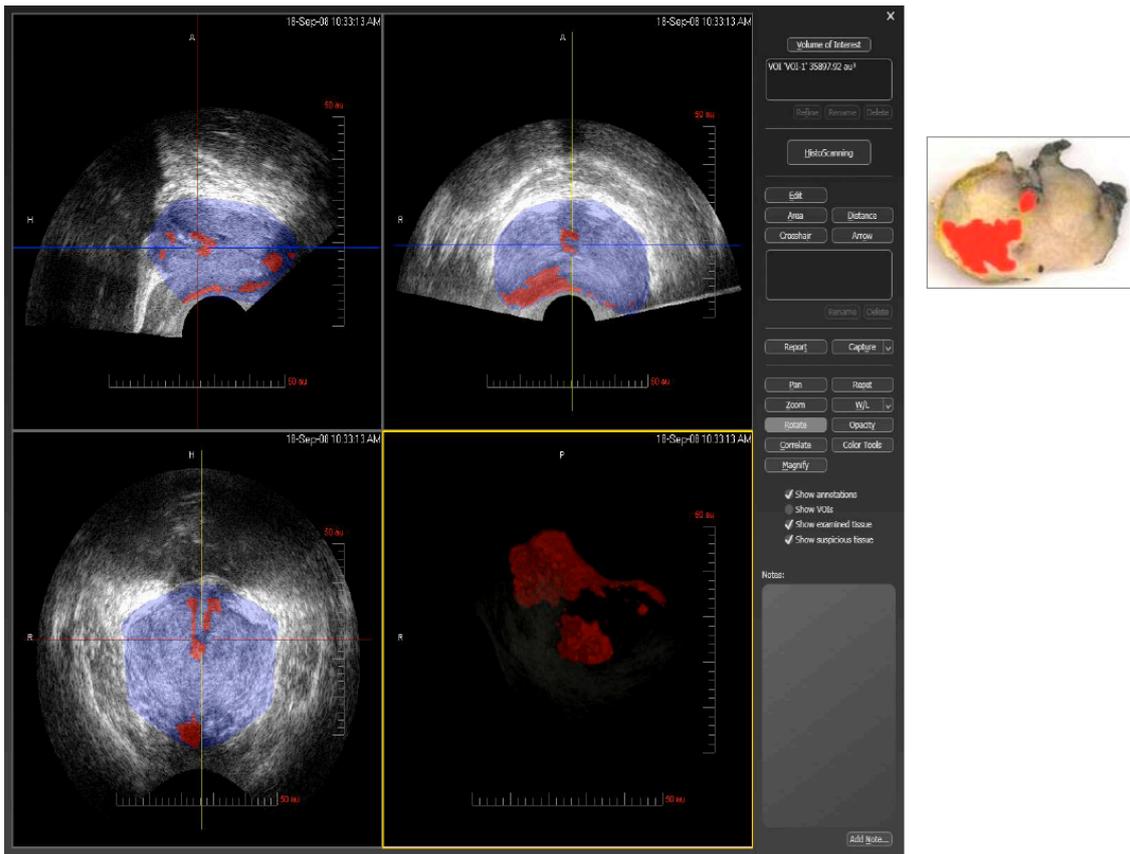


Figura 33. Histoescaning en diagnóstico de cáncer de próstata

4. **RNM**

Hoy en día la RNM proporciona las mejores imágenes morfológicas para la valoración de la patología prostática. Muestra la anatomía zonal de la glándula prostática con excelente resolución tisular y permite evaluar la extensión local de la enfermedad.

El equipo adecuado para valorar patología prostática es el uso combinado de una bobina endorrectal con una bobina multielemento pélvica y se recomienda una intensidad magnética de 1.5-3 T para obtener una RNM de alta calidad. Algún grupo ha sugerido que la utilización del coil endorrectal no ofrece mejores resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad y sí resulta más larga y provoca mayor discomfort en el paciente.

La RNM permite también la detección de extensión extracapsular de la enfermedad y de invasión tumoral de vesículas seminales. Es por ello que su uso en el estadiaje del cáncer de próstata se está estandarizando en muchos centros de referencia en patología tumoral prostática.

Los signos de afectación extraprostática en RNM (figura 34) (131,132) son:

- Afectación directa del tejido periprostático graso.
- Asimetría de bandeletas neurovasculares.
- Lesión en bandeleta neurovascular.
- Irregularidad del contorno de la próstata.
- Retracción o desaparición de cápsula prostática.
- Obliteración del ángulo rectoprostático.

Los signos de invasión de vesículas seminales en RNM (133,134) son:

- Hipointensidad focal en T2.
- Aumento del tamaño de vesículas seminales con una masa hipointensa en T2.
- Extensión directa tumoral desde la base de vesículas a base de próstata.
- Conducto eyaculador hipointenso y grande con vesículas hipointensas. .

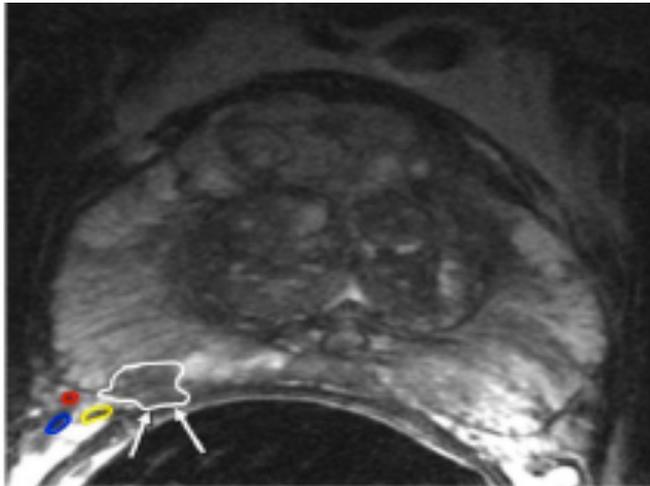
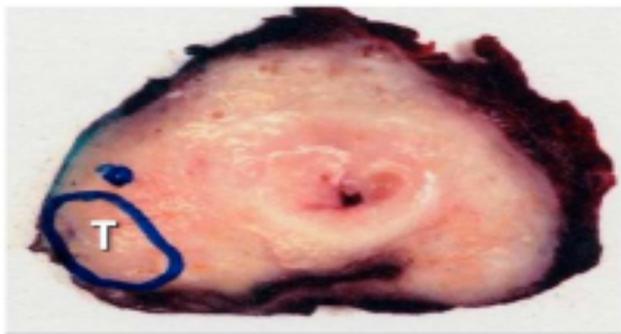


Figura 34. La imagen de RNM muestra una imagen de baja densidad en la zona periférica derecha (área marcada) con afectación extracapsular a dicho nivel. La imagen inferior muestra el análisis anatomopatológico del espécimen tras prostatectomía radical con la afectación capsular descrita en la imagen previa de RNM.



3.3.4.1. Espectroscopia

La espectroscopia detecta la presencia y concentración de metabolitos intracelulares como colina y citrato, completando de esta forma la información morfológica de la RNM convencional.

Esta técnica tiene su fundamento en la diferencia de señal emitida por los protones de hidrógeno de cada molécula. Es posible realizar la captación del espectro de cada tipo de molécula y su localización espacial (135). Esta técnica reproduce los espectros de las moléculas analizadas en una, dos y tres dimensiones por cada volumen de tejido, y esta información metabólica se superpone a la de la imagen anatómo-morfológica.

Para distinguir entre patología benigna y maligna se utiliza la relación existente entre las concentraciones de colina y de citrato. Las concentraciones de colina se elevan en caso de patología maligna en contraposición al citrato que parece disminuir en caso de patología maligna (figuras 35, 36 y 37) (136,137). Varios estudios han demostrado que la utilización de la espectroscopia combinada con la RNM convencional mejora la predicción de afectación extracapsular (136).

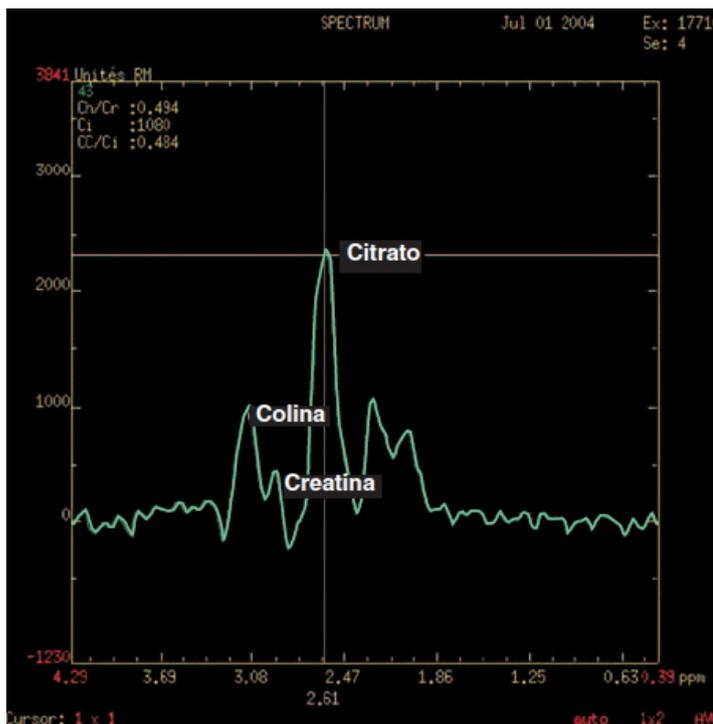


Figura 35 .Espectro normal. Gráfico que muestra, en abscisas, las variaciones de las frecuencias características de los metabolitos estudiados, por ejemplo, colina, citrato. En ordenadas aparece la concentración del metabolito estudiado

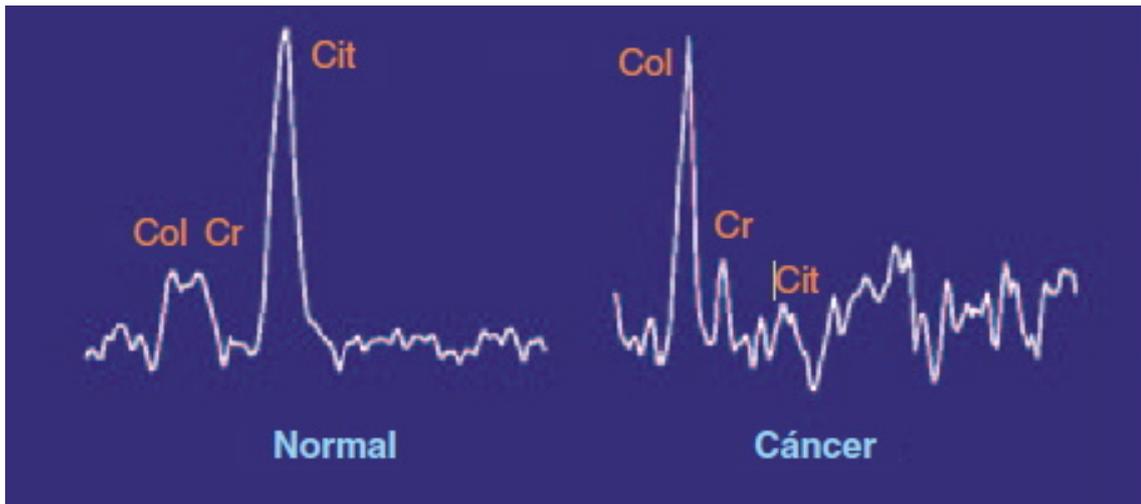


Figura 36. Espectro del cáncer de próstata. Disminución del citrato y elevación de la colina.

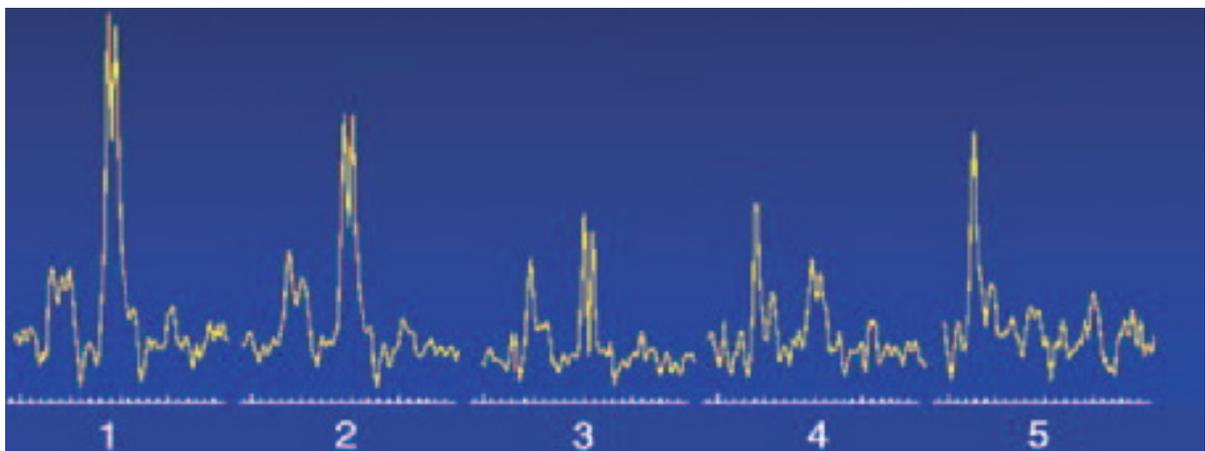


Figura 37. Espectros metabólicos estandarizados de la próstata periférica, de la situación normal a la patológica, evaluados de uno a cinco. 1. Tejido sano, 2. Tejido probablemente sano, 3. Tejido equívoco, 4. Cáncer probable. 5. Cáncer

3.3.4.2. Secuencias de difusión

Las secuencias de difusión se basan en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos, la restricción al movimiento libre del agua en los tejidos es directamente proporcional a la celularidad de los tejidos y a la integridad de las membranas celulares. Existe más restricción al movimiento libre del agua en los tejidos con mayor densidad celular, como son los tejidos tumorales.

El análisis cuantitativo de las secuencias de difusión determina el coeficiente de difusión aparente (ADC). Un valor elevado de ADC significa difusión libre del agua y uno bajo, restricción a la misma (138).

En el cáncer de próstata se produce una disminución del ADC por un incremento en la celularidad del tejido tumoral. Como el 70% de los tumores prostáticos ocurren en la zona periférica de la misma los valores de ADC más bajos se observaran en la periferia glandular (figura 38).

La utilización de estas secuencias de difusión logra mejorar la sensibilidad en la detección de focos tumorales con respecto a la RNM convencional de un 50-73% a un 73-84% (139).

3.3.4.3. Las secuencias de perfusión

La imagen de perfusión en RNM es un método que demuestra la angiogénesis tumoral. Consiste en la administración de un contraste de bajo peso molecular y se analiza de manera cualitativa y cuantitativa el proceso fisiológico de la neoangiogénesis (139). Se trata de un sistema de obtención de imágenes dinámico, antes, durante y después de la administración del contraste. Se analizan las diferencias entre la microvascularización del tejido prostático normal en contraposición al tumoral.

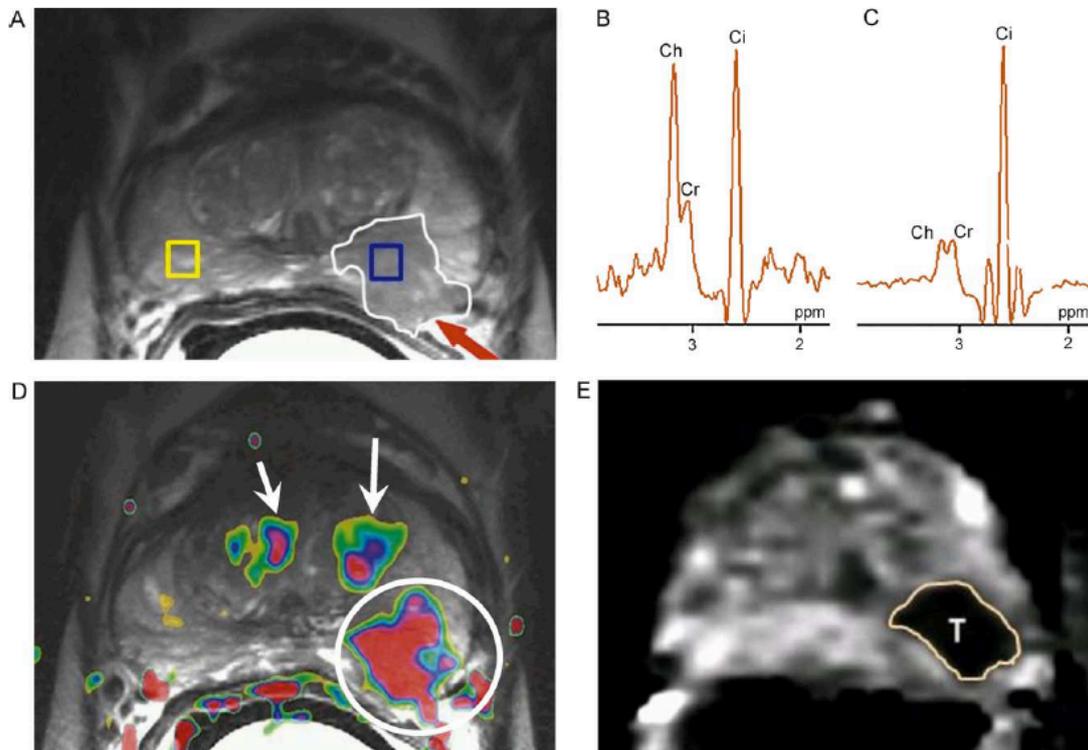


Figura 38. A. Imagen en T2 de RNM prostática que muestra una baja intensidad de señal en la zona izquierda periférica sugestiva de cáncer de próstata. B. Imagen espectroscópica del tumor. C. Imagen espectroscópica de zona prostática normal (color amarillo en A). D. RNM dinámica con contraste mostrando la zona tumoral en periferia izquierda y varios focos de HBP centrales. E. Imagen de difusión que muestra la restricción (señal de baja intensidad) en la zona periférica izquierda en relación con el tumor.

3.3.4.4. Otras técnicas avanzadas con RNM

La *linfografía por RNM* ha demostrado tener un valor predictivo negativo elevado en la detección de afectación ganglionar. Se trata de nanopartículas (diámetro entre 30-50 nm) que son capaces de atravesar las paredes capilares y por vía linfática alcanzar los ganglios donde son fagocitadas por los macrófagos. La presencia de las nanopartículas hace que el tejido ganglionar normal se vuelva de color negro y, dado que el tejido ganglionar no puede captar el producto, los ganglios afectados tendrán una mayor intensidad de señal que los ganglios normales. Con esta técnica la sensibilidad diagnóstica de metástasis ganglionares aumenta de un 35.4% para la RNM convencional hasta un 90.5% (140).

3.3.5. PET

La utilidad de esta técnica para el estadiaje de pacientes con cáncer de próstata está aún en discusión.

El radiotrazador estándar empleado es el 18-FDG pero resulta de escasa utilidad en patología prostática pues no permite diferenciar entre cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna.

La alternativa es la 11C-colina. La colina es esencial para la síntesis de fosfolípidos. Las células malignas presentan niveles elevados de colina y sobre-regulación de la colinkinasa. Los trabajos publicados con este trazador han evidenciado captación preferente por el cáncer de próstata, los ganglios linfáticos afectados y las metástasis. Esta técnica es especialmente útil en la actualidad en la re-estadificación por recurrencia del cáncer de próstata y prometedores en la estadificación del cáncer de próstata (138).

3.4. OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

3.4.1. DETECCIÓN OLFATORIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Se ha postulado que podrían existir determinados compuestos volátiles que podrían ser de utilidad como biomarcadores en el diagnóstico del cáncer de próstata. Un estudio francés (141) realizado con perros de raza "Belgian Malinois shepherd" (figura

39) que han sido entrenados durante 24 meses para reconocer orina de pacientes con cáncer de próstata. Se realizó un estudio doble ciego con 66 pacientes, sometidos todos previamente a biopsia transrectal. Los grupos se distribuyeron homogéneamente con 33 pacientes afectados de cáncer de próstata y 33 pacientes sanos (biopsia prostática negativa). El perro fue capaz de detectar olfatoriamente 30 pacientes de los 33 que presentaban cáncer, con unas cifras de sensibilidad y especificidad del 91%. Se trata de un estudio de baja potencia por la escasez de pacientes pero que advierte que la investigación de sustancias volátiles en las orinas de cáncer de próstata podrían ser adecuados biomarcadores para la detección temprana de esta patología.



Figura 39. Belgian Malinois shepherd

3.4.2. PATRÓN ANATÓMICO DE LA MANO

La proporción de la longitud de los dedos se fija intraútero y parece ser que podría ser un buen indicador de los niveles prenatales de testosterona.

Se ha realizado un estudio (142) acerca del uso del patrón anatómico de la mano derecha y el riesgo de cáncer de próstata. Para ello se analizaron 1524 pacientes con cáncer de próstata y 3044 controles sanos.

Concluyeron que si la longitud del 2º dedo de la mano derecha era mayor a la longitud del 4º dedo de la misma mano el riesgo de presentar cáncer de próstata era menor, concluyendo que existe un efecto protector con una reducción del riesgo del 33%. Este porcentaje de reducción del riesgo se eleva a 87% en el caso de varones menores de 60 años. Sin embargo si la longitud del 2º dedo de la mano derecha es inferior a la del 4º dedo el riesgo es mayor.

El patrón anatómico de la mano podría ser un marcador del riesgo de cáncer de próstata pero se necesitan más estudios que aporten un mayor nivel de evidencia a estas afirmaciones.

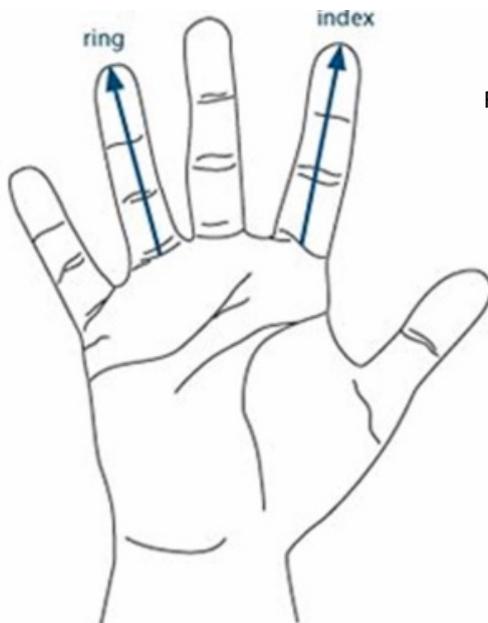


Figura 40 . 2D>4D bajo riesgo de cáncer de próstata.

3.5. BIOMARCADORES EMERGENTES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La aparición del PSA como herramienta diagnóstica en el cáncer de próstata ha revolucionado esta patología, ocasionando una migración del estadio diagnóstico de la enfermedad y provocando un sobrediagnóstico y sobretratamiento de la misma. Pero, a pesar de ser una valiosa herramienta su precisión es limitada, pues es poco específica para patología tumoral prostática sobre todo en estadios iniciales. Es por ello que la investigación en nuevas moléculas y marcadores que ayuden a un diagnóstico precoz, estadificación y monitorización es el objetivo actual de la comunidad científica.

Entre las características que debe reunir un biomarcador ideal (143) podemos destacar:

- Ser cuantificable en fluidos biológicos o muestras clínicas accesibles, que pueda ser de fácil interpretación por el clínico.
- Ser económico, rápido y consistente.
- Sobreexpresarse en caso de enfermedad y no en su caso contrario.
- Que exista alguna correlación con la enfermedad, progresión de la misma, recurrencia o supervivencia.

3.5.1. ANTÍGENO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA 3 (PCA3)

El antígeno del cáncer de próstata 3 (PCA3) también se denomina DD3. Se trata de un ARN mensajero producido casi exclusivamente por la próstata y, varios trabajos han demostrado que sus niveles se elevan en tejido prostático afectado de neoplasia (144).

Este marcador se detecta en el sedimento prostático tras el masaje prostático. La única prueba disponible comercialmente (Gen-Probe) utiliza la amplificación mediada por la transcripción de las muestras de orina después de un masaje prostático. Es menos sensible pero más específico que el PSA pues no se ve afectado por el volumen prostático o inflamación de la glándula (figura 41 y 42) (88).

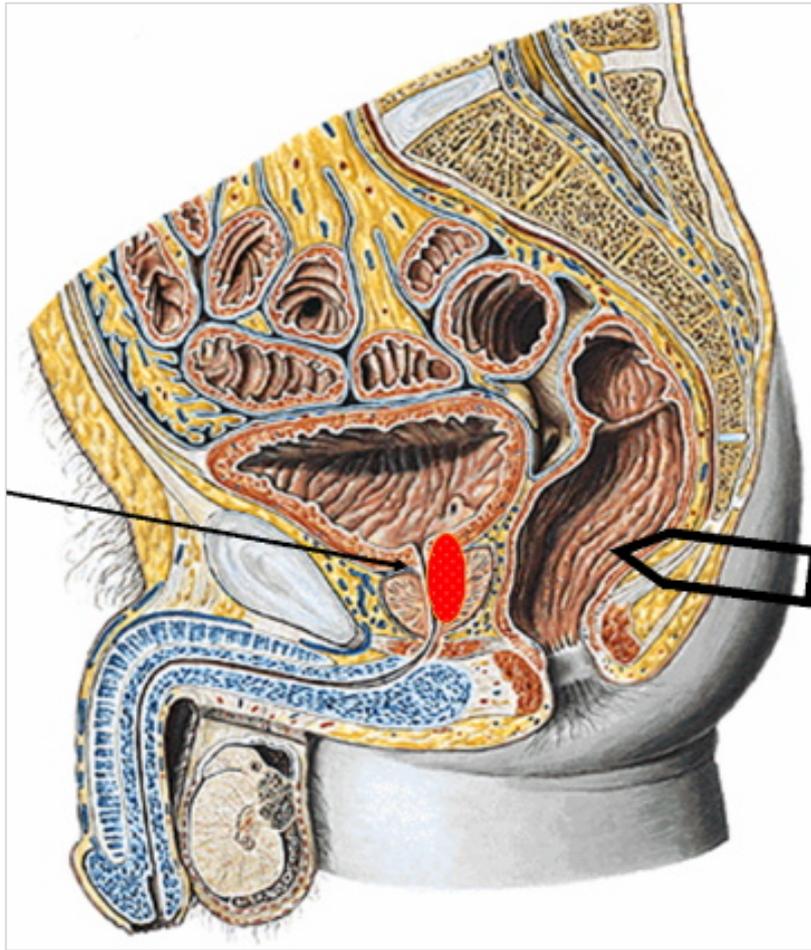


Figura 41. Para la cuantificación del PCA3 se requiere de un masaje prostático antes de la recolección de la orina.

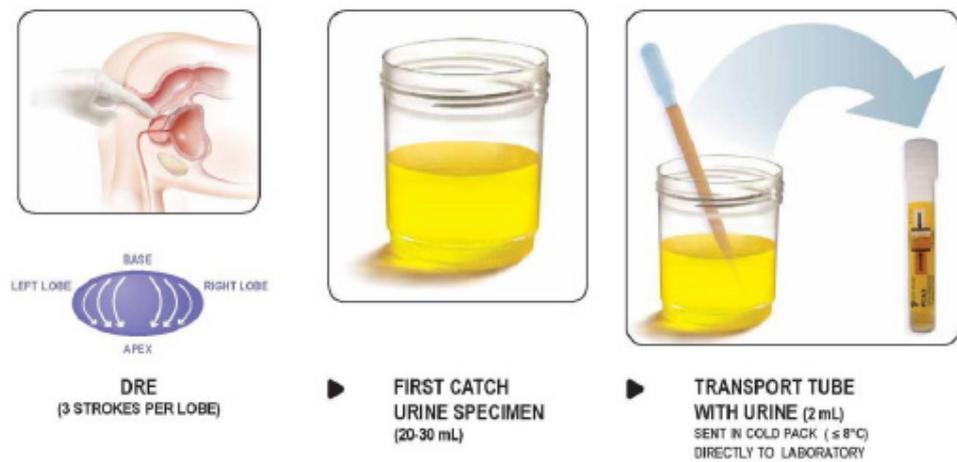


Figura 42. Técnica de obtención de muestra para análisis del PCA 3

Un estudio demostró que el 95% de los pacientes con cáncer de próstata presentaron niveles elevados de PCA3 antes de la cirugía. Obtuvieron niveles de sensibilidad y especificidad superior al PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata (145). Otro estudio más reciente ha corroborado que este biomarcador presenta una especificidad superior con respecto al PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata (79% vs 28%) (146).

Otra publicación de 233 pacientes que fueron sometidos a segunda biopsia prostática después de un resultado negativo de una biopsia previa, este test demostró una sensibilidad del 58% y una especificidad del 72% (147).

Representa una herramienta de utilidad en la toma de decisión a la hora de realizar una biopsia prostática en pacientes que presenten cifras de PSA inferiores a 10 ng/ml (148). Una de las limitaciones que puede tener esta herramienta es la detección de tumores localmente avanzados o agresivos (Gleason 7) (figura 43) (149).

En paciente seleccionados con una primera biopsia negativa el PCA3 puede ayudar en el proceso de decisión con respecto a la realización de una segunda biopsia. No obstante, debe considerarse actualmente una herramienta experimental (150).

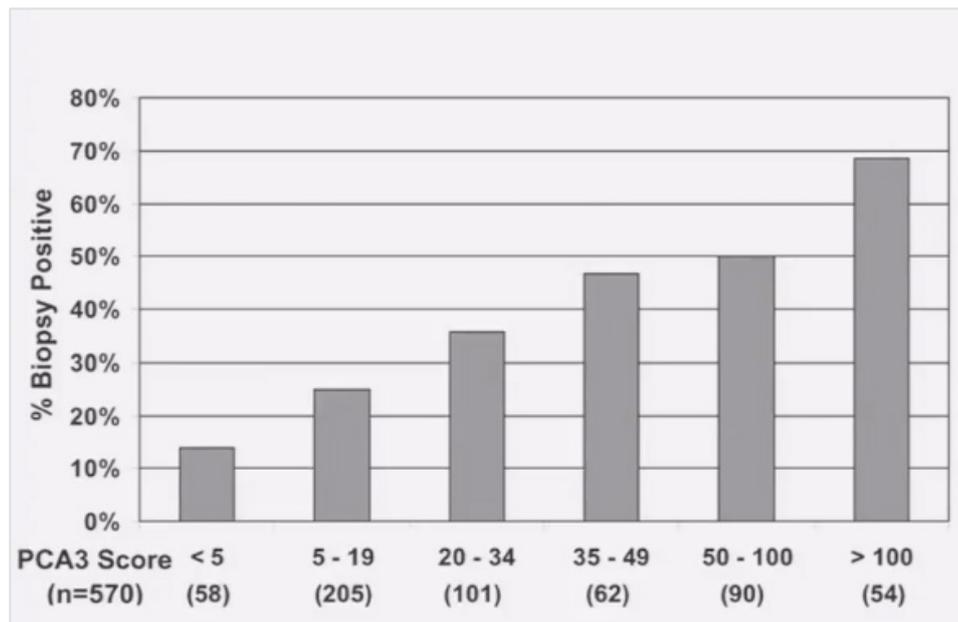


Figura 43. Utilización del PCA3 en biopsias repetidas. %de positividad en la biopsia en función de valores del PCA 3 (149).

3.5.2. α -METILACIL-COA RACEMASA (AMACR)

La AMACR es una enzima implicada en el metabolismo de la grasa, que se ha identificado como promotor en el crecimiento del cáncer de próstata independiente de los andrógenos. Fue uno de los primeros genes identificados que se sobreexpresaban en el cáncer de próstata (151).

La inmunotinción, mediante la utilización de anticuerpos monoclonales para AMACR se utiliza en ocasiones para el diagnóstico de cáncer de próstata con una elevada sensibilidad (97%) y especificidad (92%) (figura 44) (152).

Los autoanticuerpos para la AMACR se han detectado en la sangre de pacientes afectados de cáncer prostático y podrían ser de ayuda para el diagnóstico diferencial con pacientes sanos.

Este biomarcador no está exento de limitaciones, una de ellas es que existe la posibilidad de que sean producidos endógenamente en pacientes que sufren determinadas enfermedades autoinmunes o en pacientes con HBP.

Se necesitan estudios adicionales para confirmar estos resultados y evaluar su valor diagnóstico y pronóstico en esta patología.

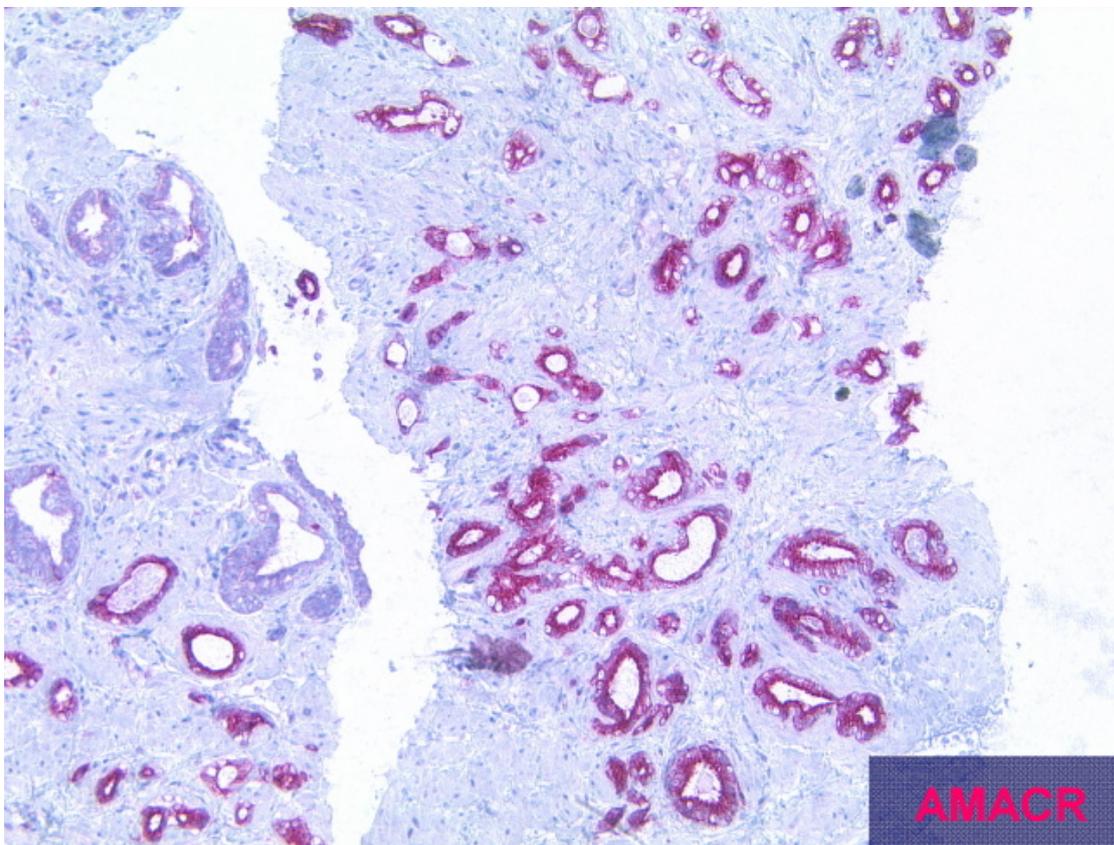


Figura 44. Inmunotinción mediante la utilización de anticuerpos monoclonales para AMACR en el diagnóstico de cáncer de próstata.

3.5.3. CALICREÍNA 2 HUMANA (hK2)

Se ha demostrado que la calicreína humana hK2 comparte muchas propiedades importantes con el PSA, con la consecuente posible aplicación como marcador en el cáncer de próstata. La hK2 y el PSA comparten un 80% de homología de aminoácidos, exhiben similar especificidad por el tejido prostático y ambos están regulados hormonalmente por los andrógenos. Además ambos se expresan principalmente en la glándula prostática.

Los niveles de hK2 en la próstata, semen, suero y plasma son menos del 2% del PSA.

Los estudios inmunohistoquímicos mostraron diferentes patrones de expresión tisulares para la hK2 y el PSA: en el epitelio benigno, el PSA presenta intensa expresión, en comparación con la inmunoreactividad mínima de la hK2. En cambio, en el tejido canceroso se encuentra más intensa expresión de hK2 (153). Además los individuos con enfermedad de grado bajo tienen concentraciones menores de hK2 séricos que los enfermos con cáncer más agresivo. La aplicación de la relación entre hK2 y PSA (hK2/PSA) permite discriminar entre tejido benigno y cáncer prostático.

Haese y col han evaluado la capacidad de predecir mediante las concentraciones de hK2 el resultado anatomopatológico y contribuir en la decisión sobre repeticiones de biopsias de próstata.

De esta forma, se necesitan estudios multicéntricos prospectivos para confirmar muchas observaciones hechas con estudios previos.

3.5.4. ANTÍGENO PROSTÁTICO DE MEMBRANA (PSMA)

Es un folato hidrolasa que se encuentra incluida en la membrana celular de las células epiteliales prostáticas que fue descubierta en 1987. Aunque se ha aislado en otros tejidos (intestino y SNC), la expresión predominante de PSMA se produce en la glándula prostática.

Los niveles de PSMA son más elevados en pacientes con cáncer de próstata y con enfermedad metastásica aunque también aumenta en varones sanos a partir de los 50 años y en pacientes con cáncer de mama. No se ha encontrado una relación clara entre niveles elevados de PSMA y peor pronóstico de cáncer de próstata (154).

El PSMA se está empleando como estrategia terapéutica a la hora de utilizar agentes citotóxicos contra dicho antígeno de membrana.

Se requieren más estudios para validar el uso de este biomarcador (155).

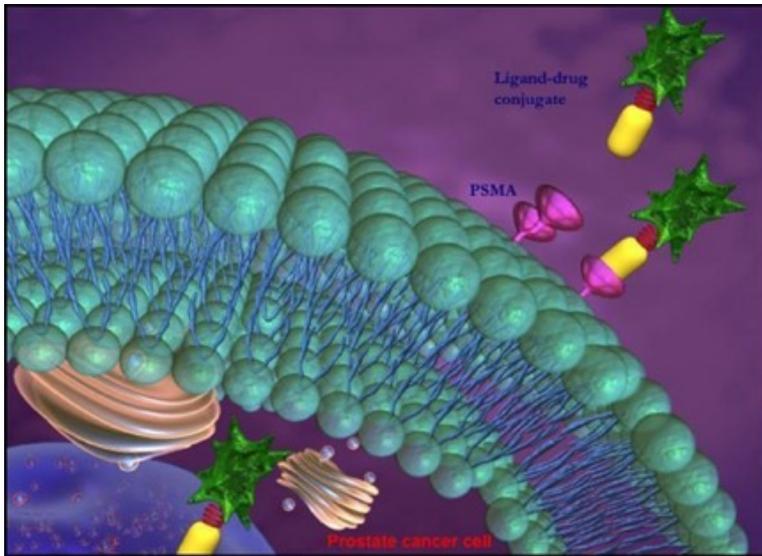


Figura 45. Esquema de expresión del PSMA en la superficie de la célula tumoral.

3.5.5. ANTÍGENO TEMPRANO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA (EPCA I Y II)

Es una proteína de matriz nuclear descrita en 1991 y que está relacionada con la transformación nuclear que se produce en la carcinogénesis prostática (156).

Este antígeno no sólo se ha relacionado con el cáncer de próstata sino también se ha relacionado con lesiones precancerosas prostáticas como la proliferación acinar atípica (ASAP) (157).

Los niveles elevados de EPCA parecen correlacionarse con un estadio más avanzado, con un tumor más agresivo o con la aparición de metástasis, pero no con los niveles de PSA. Además, el nivel sérico de EPCA previo al tratamiento se ha correlacionado en alguna publicación con mayor riesgo de recurrencia bioquímica y progresión hacia la hormonorefractariedad.

El EPCA II es una variación del anterior con mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar entre tumores prostáticos organoconfinados y no organoconfinados (158).

3.5.6. GLUTATION S-TRANSFERASA PI (GSTPI)

Es una enzima implicada en la protección de la oxidación celular y en la regulación de la presencia de radicales libres. El gen GSTP1 se ha observado no metilado en todos

los tejidos humanos normales y en hiperplasia prostática benigna, pero hipermetilada en el cáncer de próstata. Esta hipermetilación de GSTPI es una de las características principales de la carcinogénesis prostática (159).

Este gen se ha mostrado extremadamente sensible para detectar la presencia de PIN y de cáncer de próstata y, permite el diagnóstico diferencial entre hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata (160).

Gracias a la reacción en cadena de la polimerasa este gen se ha detectado en la orina de los varones sometidos a biopsia de próstata. Ésto implicaría un posible uso adicional de este biomarcador en la estratificación del riesgo de los pacientes antes de realizar una biopsia.

3.5.7. CROMOGRANINA 1 (CGA, GRN-A)

Es una proteína ácida que se ha identificado en todos los tipos de células neuroendocrinas. Está codificada por el gen CHGA en los humanos.

Se ha observado que el crecimiento de las células de la próstata está regulado por péptidos derivados del GRN-A. Algunos estudios han publicado acerca del posible papel como biomarcador de cáncer de próstata de la GRN-A (161). Dichos resultados aportan una limitada evidencia para considerar su uso como método de screening pero parece que puede ser de utilidad en la monitorización del éxito del tratamiento del cáncer (161).

3.5.8. FACTOR DE CRECIMIENTO INSULIN-LIKE 1 Y PROTEÍNA DE UNIÓN AL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULIN-LIKE 3 (IGF Y IGFBP)

La expresión tisular de los factores de crecimiento del tipo insulina-like (IGF) y de sus proteínas de unión (IGFBP) se ha correlacionado con el grado tumoral, la progresión, el estadio patológico y la recurrencia clínica en numerosos tumores, incluido el cáncer de próstata (162).

Niveles séricos elevados de IGF-1 y bajos de IGFBP-3 han demostrado que se correlacionan con un mayor riesgo de cáncer de próstata, desarrollo y progresión del mismo (163).

3.5.9. ENDOGLINA

También recibe el nombre de CD-105 y es una glicoproteína de transmembrana que en condiciones normales se expresa en el endotelio vascular humano. Modula las respuestas celulares al TGF- β en las etapas iniciales de la proliferación celular endotelial. Su papel fundamental en la angiogénesis es lo que ha motivado a muchos investigadores a evaluar su papel en el cáncer, entre ellos el cáncer prostático.

Parece ser que los niveles de endoglinina en orina pueden diferenciar a los pacientes con cáncer de próstata y ayudar en la estadificación de la enfermedad (164).

Otro estudio demostró que los niveles séricos de endoglinina plasmática prequirúrgicos se correlacionan con cánceres biológicamente más agresivos, márgenes quirúrgicos positivos y recurrencia tras prostatectomía (165).

3.5.10. GEN 1 CON EXPRESIÓN EN EXCESO EN PRÓSTATA Y MAMA (PBOV1) O UROC28

En el año 2000 An y col lograron clonar y caracterizar un gen, el UROC28 que se ha demostrado que se sobreexpresa en el cáncer de próstata , de mama y de vejiga. Este gen se localiza en el cromosoma 6q23-24 y produce una proteína que es medible en suero (166).

Los estudios inmunohistoquímicos iniciales demostraron expresión y mostraron que existen diferentes patrones de expresión entre los tejido normales y los afectados por cáncer. Los resultados son alentadores para poder distinguir pacientes afectos de cáncer de pacientes sin cáncer, sin embargo, aún son necesarios más trabajos que continúen con dicha línea de investigación.

3.5.11. HEPSINA

El análisis de DNA complementario de muestras de cáncer de próstata mostró la sobreexpresión de hepsina (167). La hepsina es una serinproteasa transmembrana tipo II.

Un trabajo publicado en 2004 demostró la presencia de de hepsina en el 90% de los casos de cáncer de próstata y que hasta en el 53% de los casos la expresión en

exceso de hepsina aumentaba 10 veces en el tejido canceroso. Por tanto podría proporcionar información valiosa en la detección del cáncer prostático (168).

3.5.12. PROTEASA SERINA TRANSMEMBRANA 2 (TMPRSS2)

La TMPRSS2 es una proteasa regulada por los andrógenos que se halla localmente expresada en la próstata y sobreexpresada en el epitelio de la próstata neoplásica.

La fusión de la TMPRSS2 con el gen de transcripción ERG es el gen de fusión oncogénico más frecuentemente observado en el cáncer de próstata, observándose casi en el 50% de los pacientes con cáncer de próstata. Sin embargo no está presente en la hiperplasia prostática benigna.

TMPRSS2 puede ser detectado en la orina después del tacto rectal con una sensibilidad del 37% y una especificidad del 93% (169).

La adición de TMPRSS2-ERG al test de PCA3 en orina también aumentó la sensibilidad de este último del 62% al 73% y permitió la predicción de mayor número de tumores con más alto score de Gleason.

Los resultados de estos estudios sugieren que la combinación de estas dos herramientas puede ser de utilidad para el screening del cáncer de próstata (170).

3.5.13. FOSFOPROTEÍNA GOLGI 2 (GOLPH2)

GOLPH2 es un gen que codifica el antígeno de membrana de Golgi tipo II GOLPH2/GP73. Habitualmente se expresa en varias células epiteliales y se han reportado casos de sobreexpresión en células afectadas de cáncer prostático (171).

Se ha observado un mayor nivel de GOLPH2 y miosina VI en el aparato de Golgi de las células con cáncer de próstata. Además un estudio reciente revela que el aumento en los niveles de GOLPH2 no sólo es un indicador crítico de cáncer de próstata sino que también es superior al PSA o al PCA3 por separado (171).

3.5.14. SARCOSINA

La sarcosina es un aminoácido (metilado derivado de la glicina) que se encuentra en los músculos y otros tejidos corporales. En 2009 Sreekumar informó que la sarcosina estimulaba el crecimiento de la células de cáncer de próstata y, su presencia

en orina podría considerarse como indicador de presencia de cáncer de próstata. Los niveles de sarcosina eran superiores en pacientes con cáncer de próstata en comparación a los afectos de hiperplasia prostática benigna (172).

La detección de la sarcosina en la orina podría ser útil en la identificación de pacientes con cáncer de próstata.

4. BIOPSIA TRANSRECTAL PROSTÁTICA

4.1. GENERALIDADES

La biopsia de próstata ecodirigida es el único procedimiento del que se dispone actualmente para confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata.

En 1937 Astraldi describe por primera vez la biopsia prostática transrectal digitodirigida (173). Ésta técnica fue objeto de duras críticas, en primer lugar, por la posibilidad que existía de desplazamiento de un nódulo sospechosos con el dedo y en segundo lugar por la posible elevación de la tasa de infecciones al utilizar una vía, la rectal, que está contaminada y, en el momento histórico que acontecía donde el arsenal terapéutico disponible era muy limitado. Por todo ello Colby describió la biopsia prostática transperineal y obtuvo tasas similares de diagnóstico de cáncer de próstata que su predecesor Astraldi (73%), pero estas tasas fueron inferiores a la perineal abierta (91.6%) (174,175).

Inicialmente se realizaba a ciegas puncionando mediante tacto rectal las zonas sospechosas (176,177). En 1968 Watanabe primero y posteriormente Lee publican las aplicaciones de la ultrasonografía prostática endorrectal para el diagnóstico de patología prostática (103,178).

En 1989 se introduce por primera vez la biopsia prostática eco-dirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata (178). Se identificaban lesiones sospechosas, nodulos hipoecoicos fundamentalmente, y sobre éstos se dirigían las punciones biópsicas. A partir de dicho momento se suceden diversos estudios que demuestran la superioridad de la biopsia prostática ecodirigida frente a la digitodirigida en términos de sensibilidad y fiabilidad de punción de lesiones sopechosas (179) (figura 46).

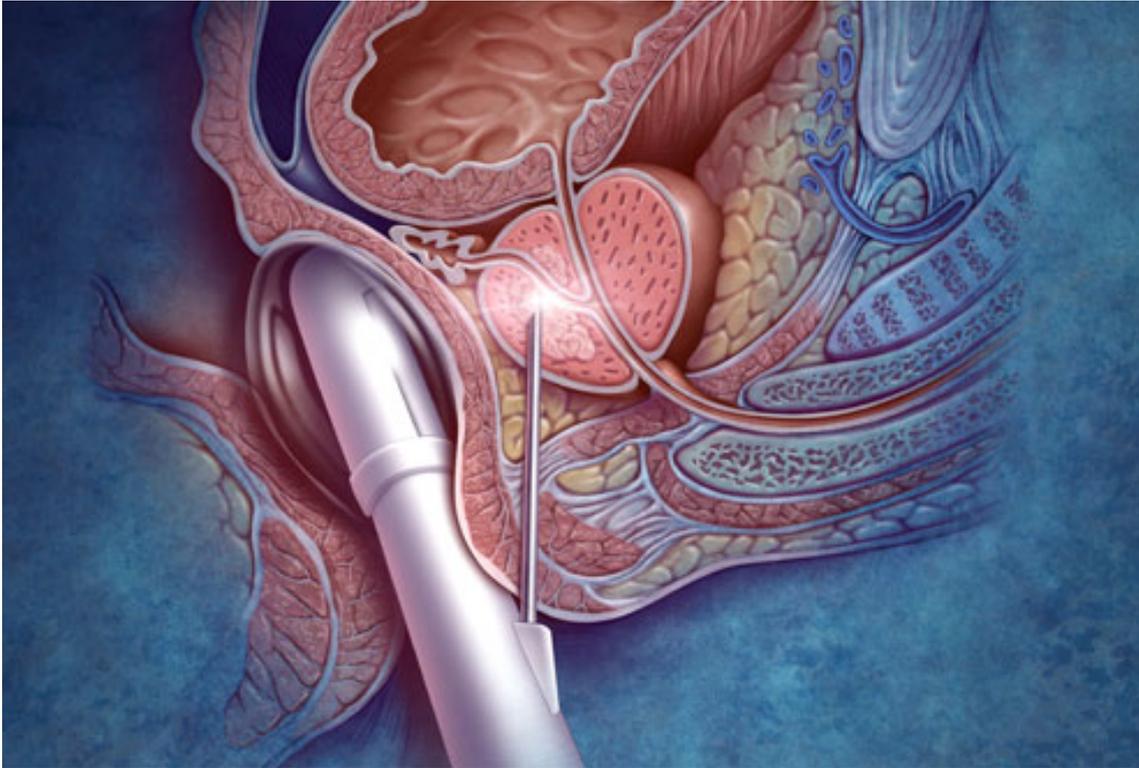


Figura 46. Ilustración de biopsia transrectal ecodirigida.

Posteriormente gracias al desarrollo tecnológico, con la aparición de transductores ecográficos de alta frecuencia y nuevos ecógrafos más sofisticados las imágenes obtenidas en la actualidad son de enorme calidad (figura 47). Es por ello que la biopsia mediante punción-aspiración con aguja fina es desplazada por un nuevo sistema que permite extraer cilindros prostáticos, lo cual favorece enormemente el diagnóstico (180). Hodge realiza un estudio de 251 pacientes y demuestra que utilizando este sistema es capaz de diagnosticar cáncer en un 53% de los pacientes que anteriormente habían tenido una biopsia negativa digitodirigida (23 de los 43 pacientes con biopsia negativa digital). Sólo un 2,4% presentaron algún tipo de complicación. Es por ello que concluye que “la combinación de la biopsia transrectal ecodirigida y la pistola con aguja Trucut es una herramienta que permite obtener con seguridad y sin apenas dolor múltiples cilindros, reduciendo los errores de muestreo y aumentando la precisión para diagnosticar el cáncer de próstata en varones con un nódulo palpable” (figura 48) (179).



Figura 47. Trasductores transrectales empleados en biopsias prostáticas

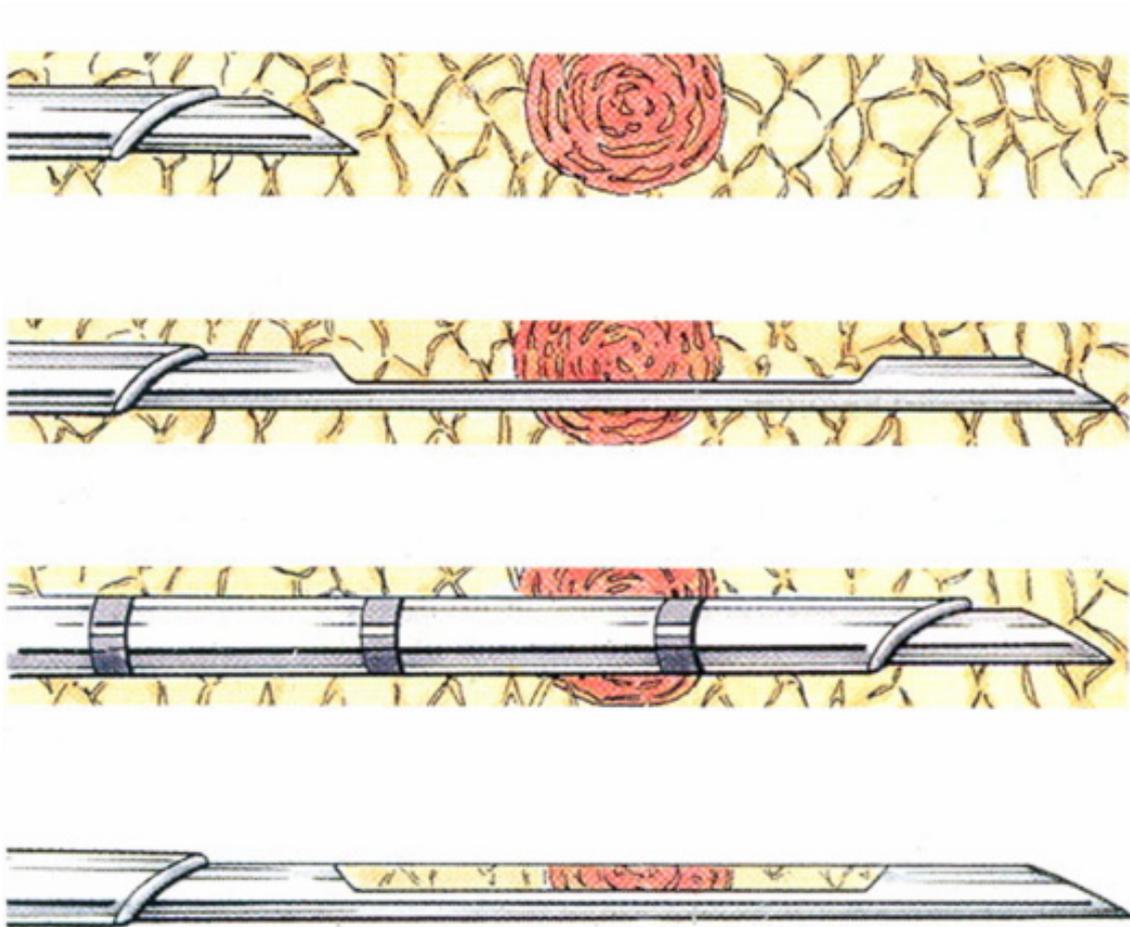


Figura 48. Utilización del trucut para extracción de cilindros en biopsia prostática transrectal.

En este estudio Hodge describe por primera vez la técnica que ha servido de modelo de referencia para la biopsia prostática transrectal durante muchos años. Consiste en obtener sistemáticamente tres cilindros de cada lóbulo, cada uno de ellos correspondientes a una localización anatómica diferente (apical, medial y basal) de la línea parasagital, añadiendo algún cilindro más si se visualizan áreas hipoecoicas claras en la ecografía transrectal (figura 49). Gracias a esta técnica logró un incremento del 10% en el número de casos diagnosticados de cáncer de próstata respecto a sólo biopsiar las áreas hipoecoicas.

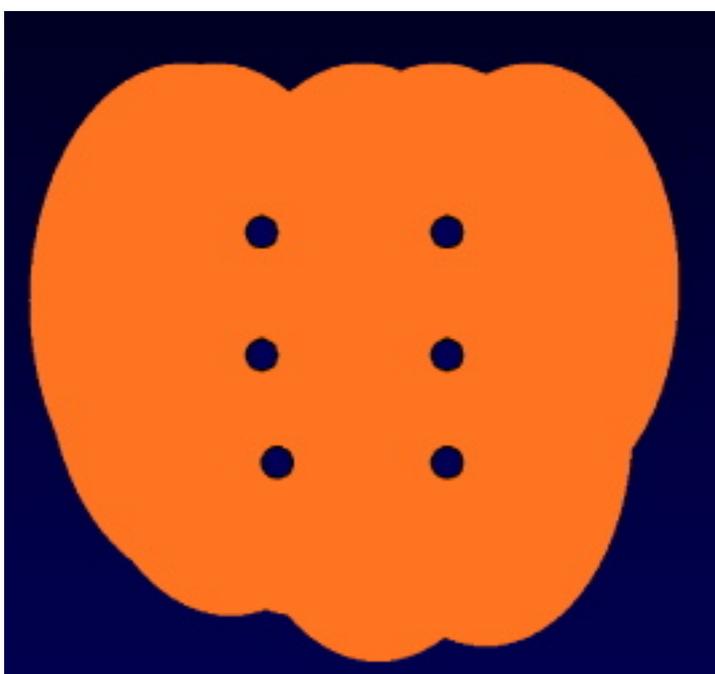


Figura 49. Esquema de biopsia sextante propuesta por Hodge

Las limitaciones de la ecografía transrectal ya han sido objeto de estudio en otro apartado pero es de resaltar que entre el 25-50% de los cánceres de próstata pasarían inadvertidos si sólo se biopsiaran las áreas hipoecoicas (181).

La técnica sextante fue adoptada y practicada como estándar por la mayoría de los urólogos durante más de una década (182). A medida que surgían nuevos modelos de esquemas de biopsias se fueron encontrando una serie de limitaciones a la biopsia sextante propuesta por Hodge.

La primer limitación es que con el esquema sextante de biopsias, la zona periférica queda infrarepresentada. Por ello, Chang y Presti publicaron en sendos trabajos que si se añadía a la tradicional biopsia sextante biopsias más laterales de la

zona periférica aumentaban las tasas de detección del cáncer (183,184). Otra limitación del esquema sextante es que no discrimina diferentes volúmenes prostáticos y claramente se observó que el rendimiento decrecía en próstatas por encima de 30-50cc de tal forma que por encima de dicho volumen se deberían incrementar el número de cilindros extraídos (185,186). La tercera limitación que se ha achacado a este esquema es la no representación de la zona transicional de la próstata. Aunque estudios posteriores han demostrado que la presencia de tumor en esta zona es baja, por lo que su biopsia resultaría útil sobre todo en el casos de biopsias repetidas (187,188,189).

En los últimos años han ido variando las indicaciones de biopsia transrectal, actualmente la mayoría de los pacientes que se someten a este procedimiento son pacientes con bajo nivel de PSA, tacto rectal normal y ausencia de lesiones sospechosas ecográficamente. Paralelo a ello se han ido describiendo numerosas variantes técnicas, las más importantes aquellas que toman en cuenta el volumen glandular y lo relacionan con el número de cilindro óptimos. Las publicaciones más relevantes abogan por esquemas de 11 cilindros, doble sextante o más recientemente biopsias por saturación (190-193).

En 1997 salen a la luz los primeros estudios de la relación existente entre el volumen glandular y la edad del paciente, alcanzando su máxima expresión con la creación del modelo matemático de Viena.

En los últimos diez años, la biopsia prostática ha sufrido una auténtica revolución gracias al empleo de la anestesia local en este procedimiento. En un intento por disminuir el porcentaje de falsos negativos de la biopsia sextante, se han ido diseñando distintos esquemas de biopsia con un aumento variable del número de cilindros extraídos. Aparecen los esquemas de biopsia prostática extendida (10-18 cilindros) y biopsia por saturación (≥ 20).

4.2. TÉCNICA

Actualmente se recomienda que la biopsia prostática se realice ecodirigida y transrectal, utilizando, habitualmente, una pistola automática con aguja tipo trucut 18 gauge por 20 cm de longitud.

A pesar de ello, algunos urólogos prefieren la vía perineal, siendo ésta una alternativa útil, sobre todo en situaciones especiales como la amputación rectal (88). En cuanto al procedimiento en sí mismo es importante abordar diferentes aspectos referentes al mismo:

4.2.1. PREPARACIÓN RECTAL

Existe controversia sobre si se debe o no realizar preparación rectal con enemas de limpieza previo al procedimiento. Tradicionalmente, los motivos de dicha preparación rectal se centran en la idea de que puesto que el recto está contaminado la limpieza del mismo podría disminuir la tasa de complicaciones infecciosas y mejorar la calidad de las imágenes que se obtienen con la ecografía transrectal.

En 1991, Vallencien (194) cifró un mayor número de complicaciones infecciosas en el grupo de pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal que fueron sometidos a preparación rectal con enemas de limpieza frente a los que no se sometieron a ninguna medida de limpieza. Concluyen que probablemente la irritación rectal producida por dichos lavados podría ser un factor favorecedor de bacteriemia. Otro estudio liderado por Carey (195), retrospectivo, de 448 pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal, que recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg vía oral la noche antes de la biopsia y un comprimido cada 12 horas durante los tres días posteriores al procedimiento, no observaron diferencias en cuanto a complicaciones infecciosas de los pacientes sometidos a limpieza rectal con respecto a los que no los recibieron. Concluyeron, por tanto, que la administración de enemas de manera sistemática antes de dicho procedimiento no proporciona ninguna ventaja y aumenta los costes y el discomfort del paciente.

En contraposición Brown (196) objetivó una disminución en la tasa de infecciones del tracto urinario y fiebre en los pacientes que recibían enemas previos con povidona yodada. Del mismo modo, Lindert (197) diseñó un estudio en el que se randomizan 50 pacientes, 25 reciben enema previo a la biopsia y otros 25 no lo reciben. A ninguno de los 50 pacientes se le administró profilaxis antibiótica y a todos se les realizó un cultivo urinario preoperatorio y urocultivo y hemocultivo post-biopsia. Evidenciaron bacteriuria en un 44% del total y bacteriemia en un 16%. De éstos el 87.5% no habían recibido enema de limpieza y sólo uno de los pacientes precisó de tratamiento

antibiótico adicional por fiebre. De ésto se deduce que aunque la bacteriemia y la bacteriuria son frecuentes tras una biopsia prostática, éstas suelen ser asintomáticas y no suelen requerir ningún tratamiento.

Más recientemente Silva y cols (198) han realizado un estudio prospectivo con dos grupos de 45 pacientes cada uno de ellos. Un grupo recibió enemas de limpieza previos a la biopsia prostática y el otro no los recibió. Ambos grupos recibieron la misma profilaxis antibiótica con ciprofloxacino. No observaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a complicaciones infecciosas.

En 2002 Davis y cols (199) realizan una encuesta a 110 urólogos de norte América y los datos que de ellas se extraen ponen de manifiesto que el 79% de ellos aplican enema rectal, la mayoría inmediatamente antes de la intervención y sólo el 7% la noche anterior al procedimiento, frente a un 14% que no realizan preparación rectal. En relación al tipo de centros estudiados, el 27% de los centros universitarios no pautan enema de limpieza.

Por tanto no existe consenso en la práctica clínica ni en la literatura científica.

4.2.2. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

4.2.2.1. Tasa de infección en biopsia prostática y profilaxis infecciosa

Las complicaciones infecciosas son las más graves derivadas de una biopsia prostática transrectal ecodirigida. El microorganismo que con mayor frecuencia se encuentra implicado es E. Coli seguido de otros gérmenes GRAM negativos (200,201).

La probabilidad esperada de presentar bacteriuria es de 20-53%, una infección del tracto urinario sintomática del 5-10% y un episodio de sepsis de 1-5%, cifras que se reducen a menos de un 5% si se emplea alguna profilaxis antibiótica previa (202).

Múltiples son los estudios publicados que demuestran que el empleo de profilaxis antibiótica reduce significativamente la bacteriuria frente al placebo, sin embargo es importante resaltar que no en todos los casos esa reducción significativa de la bacteriuria se traduce en reducción de la bacteriemia o de otras complicaciones infecciosas (203-205).

Un metanálisis realizado por Bootsma y cols (205) evidenció que con el uso de profilaxis antibiótica disminuyen las tasas de bacteriuria y bacteriemia con respecto a

los que no utilizan ninguna profilaxis, sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos sometidos a distintos protocolos antimicrobianos.

A pesar de ello existen varios estudios que arrojan resultados contradictorios (206) y que defienden que la profilaxis antibiótica debe administrarse únicamente en pacientes con especial riesgo de infección como los portadores de prótesis cardíacas o historia de infecciones frecuentes del tracto urinario inferior.

En un ensayo clínico randomizado europeo de las complicaciones infecciosas y reingresos tras biopsia prostática publicado en el año 2012 se concluyó que menos del 5% de las biopsias prostáticas producen complicaciones febriles. Identificaron como factores de riesgo la hiperplasia prostática benigna y la diabetes mellitus. A pesar de ello la infección es la causa más frecuente de ingreso hospitalario tras una biopsia de próstata. En la última década los ingresos por complicaciones infecciosas las dos primeras semanas tras la biopsia han aumentado dramáticamente, fundamentalmente en EEUU. A pesar de ésto los ingresos hospitalarios por complicaciones infecciosas secundarias a biopsia prostática transrectal son < 1% (207).

Una de las posibles causas de este incremento en términos globales de complicaciones infecciosas es debido al cambio en los patrones de resistencia de los antibióticos en las diferentes áreas geográficas, fundamentalmente de las quinolonas que son los fármacos más frecuentemente empleados (figuras 50 y 51).

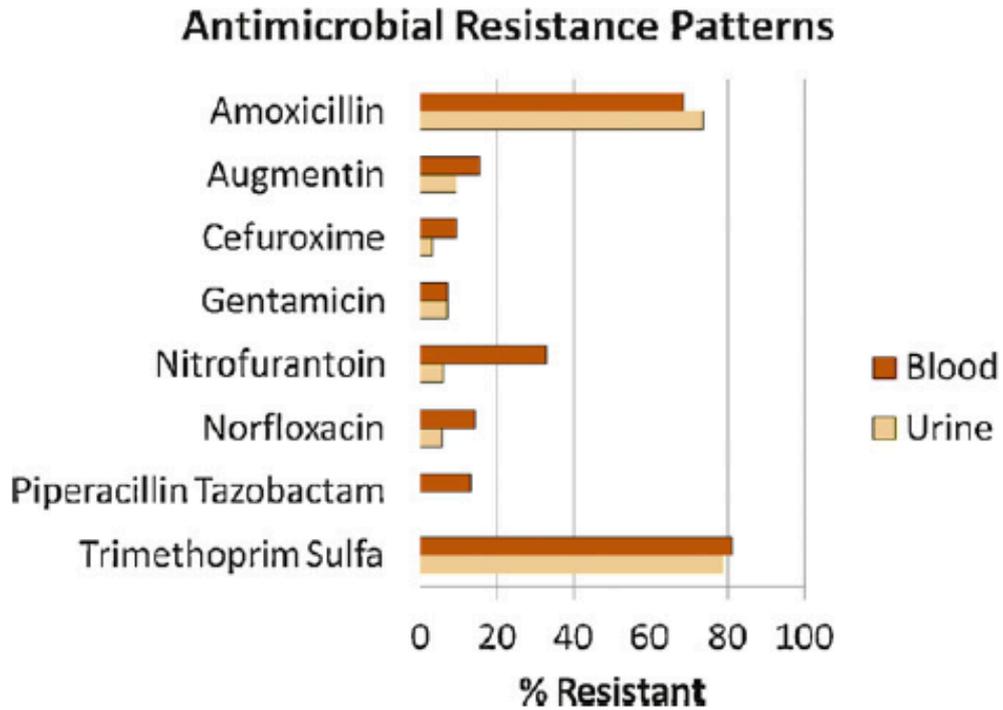


Figura 50. Porcentaje de cultivos urinarios y séricos con sus porcentaje de resistencia en pacientes sometidos con anterioridad a biopsia transrectal (207)

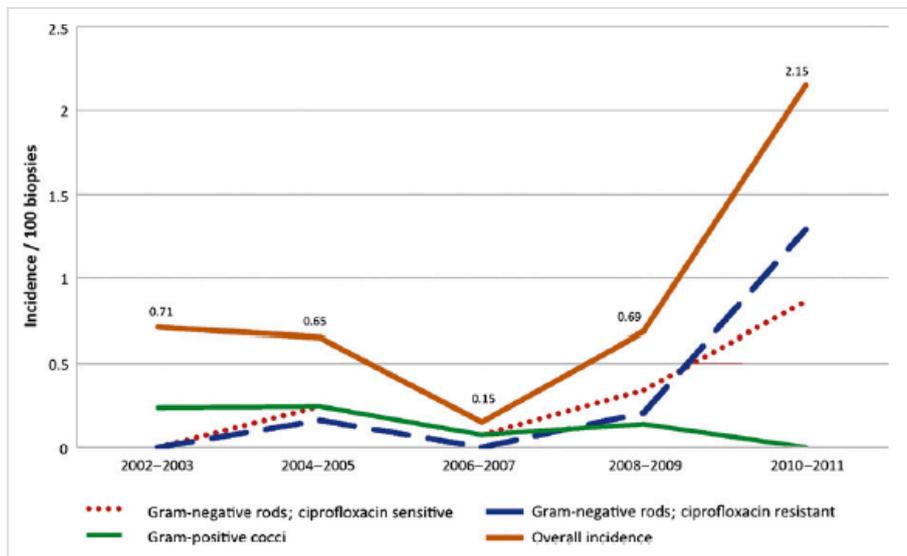


Figura 51. Incidencia de complicaciones infecciosas tras biopsia prostática transrectal en el Centro Hospitalario Sherbrooke 2007-2011. Nótese el incremento de la tasa global de complicaciones infecciosas y el aumento de gérmenes responsables resistentes a ciprofloxacino (208).

4.2.2.2. Tipo de antibiótico empleado

Los antibióticos más utilizados han sido las fluoroquinolonas (210) (ciprofloxacino y levofloxacino) aunque también existen publicaciones con carbenicilina, trimetoprim sulfametoxazol y gentamicina entre otros (211,212).

En la encuesta de Davis et al. (199) el 81% de los facultativos encuestados sólo administra una monodosis de fluoroquinolona oral antes del procedimiento, mientras que fluoroquinolona más aminoglucósido es la posología elegida por el 17%. El 56% de los urólogos comenzaban el tratamiento el día previo a la biopsia y un 16% continuaban con el tratamiento oral 24-48 horas posteriores a la biopsia. Un 4% de los encuestados utilizaba un régimen de aminoglucósido parenteral prebiopsia y una pauta de tres días de quinolona oral.

La Asociación Europea de Urología recomienda el uso de quinolonas sin especificar un régimen claro de duración del tratamiento.

4.2.2.3. Vía de administración

Son escasos los estudios comparativos entre la profilaxis oral y parenteral. Cormio et al (212), realizó un estudio con 138 pacientes distribuidos aleatoriamente en dos grupos. A uno de los grupos se le administró piperacilina/tazobactam intramuscular durante 2 días y el otro grupo recibió ciprofloxacino vía oral en pauta larga de 7 días. No demostró diferencias significativas entre ambos grupos.

4.2.2.4. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento oral después de la biopsia también es objeto de controversia y hay estudios que sostienen que la duración de tres o cuatro días de tratamiento oral disminuye de forma significativa la tasa de complicaciones infecciosas.

Existe una enorme variabilidad en la duración del tratamiento. Algunos grupos utilizan fluoroquinolonas durante 5 días (198), otros defienden mejores resultados con una pauta más corta de 3 días de fluoroquinolonas (213) pero existen también muchas publicaciones que abogan por el uso de una monodosis antibiótica (196,203,204) consistente en 500 mg vía oral de ciprofloxacino 30-60 minutos antes del procedimiento. Sin embargo parece que existe más consenso en la administración de

una pauta más prolongada (3-5 días) de antibióticos en pacientes con alto riesgo como inmunosuprimidos, historia previa de infecciones urinarias, etc (214).

4.2.3. ANESTESIA

Nash et al en 1996 describieron por primera vez el bloqueo de los plexos nerviosos periprostáticos en la biopsia prostática transrectal (215). Sin embargo no fue hasta el año 2000 cuando su uso se generalizó en la práctica cotidiana del urólogo.

La Asociación Europea de Urología (EAU) (88) recomienda el uso de la infiltración anestésica a nivel de los plexos periprostáticos. (figura 52,53,54).

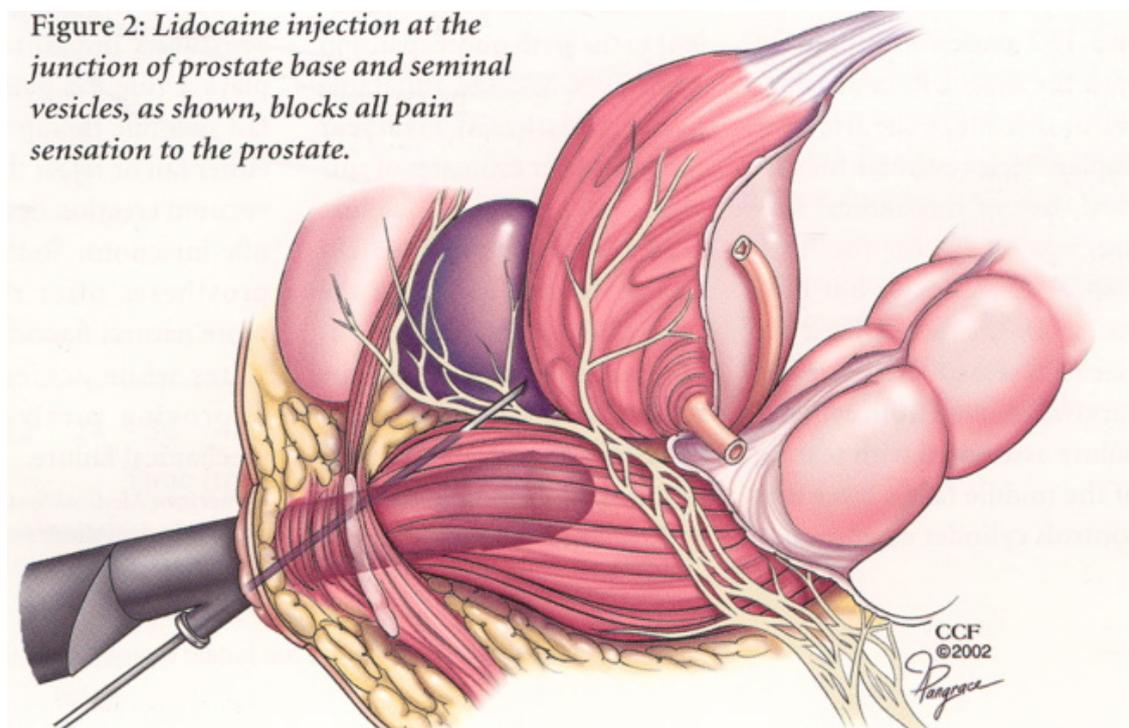


Figura 52 .Inyección de lidocaína en el ángulo prostato-seminal



Figura 53. Procedimiento de inyección de anestésico en el ángulo próstato seminal.

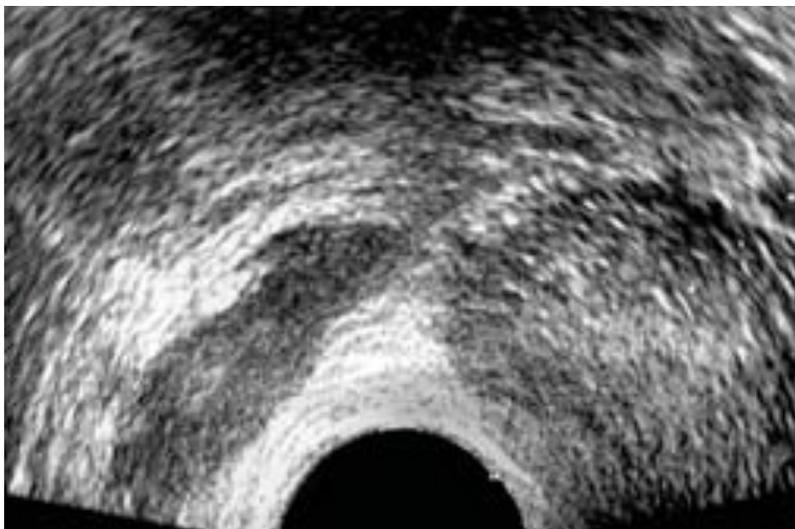


Figura 54. Visión ecográfica del lugar de infiltración anestésica en el ángulo próstato-seminal (“signo del monte Everest”)

Hay autores que realizan las inyecciones en las regiones periféricas craneal, medial y apical. Otros proponen la inyección en el ángulo prostatoseminal (198). También está descrita la introducción de 10 ml entre las fascia de Denonvilliers y la periprostática o a ambos lados del ápex prostático.

Se recomienda la infiltración con 5ml de lidocaína al 1% o 2% en ambos plexos. En la actualidad existen más de 50 artículos publicados al respecto.

También ha sido discutido el uso de lidocaína tópica transrectal (216,217), pero 8 trabajos científicos de 9 han concluido que no existen beneficios.

4.3. COMPLICACIONES

Las tasas de complicaciones son bajas (tabla 2). Entre las complicaciones leves figuran macrohematuria y hematospermia. Se han comunicado infecciones graves después del procedimiento en < 1 % de los casos (88).

Complicaciones	% de biopsias
Hematospermia	37,4
Hemorragia procedente de la uretra o vejiga urinaria (> 1 día)	14,5
Fiebre	0,8
Sepsis de origen urológico	0,3
Hemorragia rectal	2,2
Retención urinaria	0,2
Prostatitis	1,0
Epididimitis	0,7

Tabla 2. Porcentaje de complicaciones tras biopsia transrectal con independencia del número de cilindros (88).

4.4. INDICACIONES DE BTR

Las recomendaciones de las sociedades científicas de Urología a nivel mundial difieren sustancialmente unas de otras en relación a las indicaciones de biopsia prostática. A continuación se exponen las recomendaciones dictadas por las principales sociedades científicas al respecto.

4.4.1. INDICACIONES DE BIOPSIA PROSTÁTICA INICIAL

La *Asociación Europea de Urología (EAU)* (88) recomienda:

- Basar esta decisión en función de los resultados del tacto rectal y del PSA.
 - Confirmar la elevación inicial de PSA.
 - Se deben considerar la edad, comorbilidades y consecuencias terapéuticas.
- La *Asociación Americana de Urología (AUA)* recomienda:
- Basar esta decisión en resultados del PSA y tacto rectal.
 - Considerar edad, velocidad del PSA, densidad del PSA, comorbilidades y antecedentes familiares de cáncer de próstata.

- Se debe realizar una biopsia eco dirigida si el paciente ha sido sometido a una biopsia previa o eco-dirigida.
- La “*National Comprehensive Cancer Network*” (NCCN) sugiere realizarla ante:
 - Cualquier tacto rectal positivo
 - PSA < 2.5 con velocidad de PSA (PSA-v) >0.35
 - PSA >2.5 ng/dl.
 - PSA >4 y PSA-v >0.75
 - PSA 4-10 con un índice de PSA (IPSA) < 10%
 - PSA ≥ 10 ng/dl.

4.4.2. INDICACIONES DE BIOPSIA PROSTÁTICA DE REPETICIÓN

Si nos referimos a las biopsias repetidas con biopsias previas negativas las recomendaciones de las mismas sociedades científicas son las siguientes:

- La *Asociación Europea de Urología (EAU)* (88) señala que se debería repetir el procedimiento si:
 - Elevación constante o persistente de PSA elevado
 - Tacto rectal sospechoso
 - Si en biopsia previa la anatomía patológica fue compatible con proliferación acinar atípica. (ASAP)
- La “*National Comprehensive Cancer Network*” (NCCN) recomienda:
 - Si PSA persistentemente elevado
 - Otras causas de sospecha de cáncer de próstata
 - Si en biopsia previa existe proliferación acinar atípica recomiendan repetir la biopsia en los tres meses siguientes.

4.4.2.1. PAPEL DEL HGPIN EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA

En relación a las biopsias de repetición existen una serie de elementos que se deben de tener en cuenta a la hora de realizarla o no.

En primer lugar el HGPIN. Antes del año 2000, el riesgo de cáncer en una segunda biopsia de próstata era elevado, de 50-100%, por ello se recomendaba que ante la presencia de HGPIN en una biopsia se debía automáticamente repetir la biopsia

en busca de células tumorales. Sin embargo, en los últimos 10 años, gracias a las mejoras en la técnica de biopsia y a la utilización de esquemas extendidos y de saturación para el diagnóstico de cáncer de próstata se ha demostrado que el riesgo de cáncer al año del diagnóstico de HGPIN es del 15%. Por este motivo Herawi et al (218,219) sugieren que no es necesario realizar una segunda biopsia al menos durante el primer año si en biopsia previa existía HGPIN. Más recientemente, Campos-Fernandes et al (220) han realizado un estudio en pacientes sometidos a biopsias de repetición y hallaron que sólo el 16% de los pacientes con HGPIN previo presentaron cáncer de próstata en una segunda de próstata.

Actualmente las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (EAU) (88) señalan que si el HGPIN se encuentra de forma aislada en una primera biopsia no se recomienda repetir la biopsia.

Sin embargo en 2005 (221) se publica un trabajo que pone de manifiesto que los resultados de una segunda biopsia si en la primera se halló HGPIN van a diferir si el HGPIN encontrado era monofocal o plurifocal (> de 2 cilindros). Si era monofocal, sólo se detectará cáncer de próstata en una segunda biopsia en un 10%, pero si se trataba de una HGPIN plurifocal la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata se eleva hasta casi un 70%. Otros autores (222,223) también publican una tasa de detección de cáncer de próstata del 54-80% en pacientes con HGPIN previo multifocal. Por este motivo la multifocalidad o unifocalidad de HGPIN se ha incluido en nomogramas de biopsias repetidas como una herramienta útil en la predicción de un resultado positivo en una segunda biopsia prostática.

Recientemente la guías clínicas de NCCN han añadido este factor a sus recomendaciones a la hora de biopsias repetidas (tabla 3) y la actualización del 2012 de las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología recomiendan que si el HGPIN es extenso (varios cilindros) se debe pensar en una re-biopsia por el riesgo elevado de cáncer de próstata.

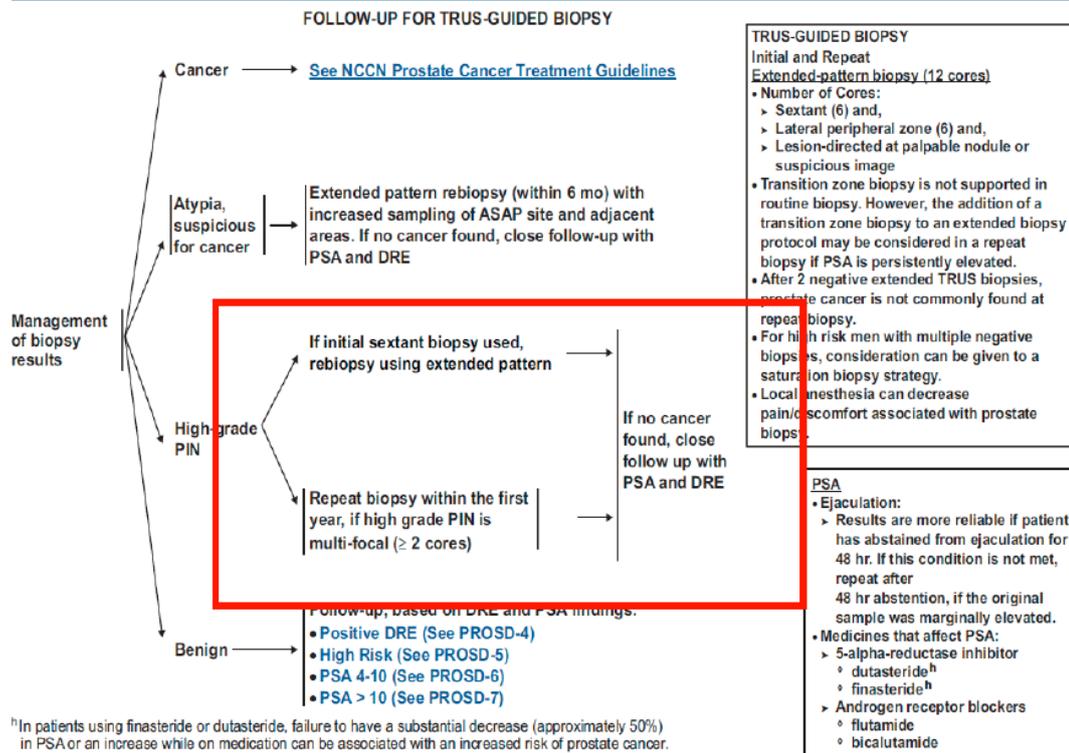


Tabla 3. Recomendaciones de la NCCN en relación al hallazgo de HGPIN en una biopsia transrectal prostática.

4.4.2.2. PAPEL DEL ASAP EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA

El ASAP es otro factor importante a tener en cuenta en relación a la repetición de la biopsia. Herawi et al han publicado una serie de rebiopsias en las cuales los pacientes que en biopsias previas tenían ASAP hasta en un 40.7% presentaron cáncer de próstata en una segunda biopsia (218,222). Las guías clínicas británicas y europeas recomiendan rebiopsiar si en una primera biopsia se encuentra un ASAP (tabla 4).

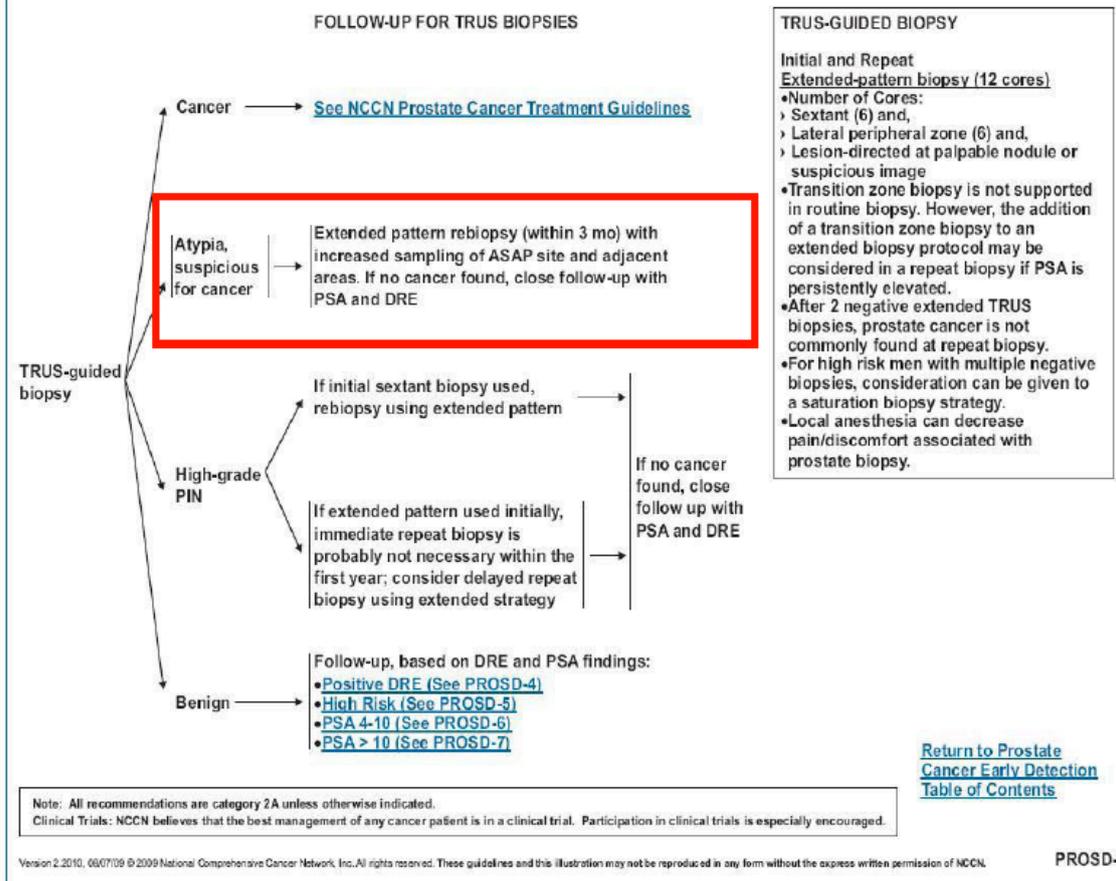


Tabla 4. Recomendaciones de la NCCN en relación al hallazgo de ASAP en una biopsia transrectal prostática.

4.4.2.3. NÚMERO RECOMENDADO DE BIOPSIAS PROSTÁTICAS REPETIDAS

El tercer factor importante es el número de biopsias a las que se debe someter a un paciente. Es bien conocido que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia disminuye a medida que aumenta el número de rebiopsias. Las guías clínica británicas del 2010 concluyen que tras dos biopsias prostáticas extendidas negativas, la probabilidad de encontrar cáncer en sucesivas biopsias es muy pequeña.

4.5. ESQUEMAS DE BIOPSIA PROSTÁTICA ECO-DIRIGIDA

4.5.1. ESQUEMA SEXTANTE DE BIOPSIA DE PRÓSTATA

Hodge, en 1989 describe por primera vez la biopsia sextante aleatoria o randomizada, con la obtención de 3 muestras por cada lóbulo prostático. Esta técnica ha sido considerada durante mucho tiempo el “gold standard” de las técnicas de biopsia.

Se obtienen cilindros de las zonas craneal, medial y apical parauretrales (en un punto intermedio entre la línea media y el borde lateral de la próstata, en un corte transversal) de ambos lóbulos (179) (figura 55).

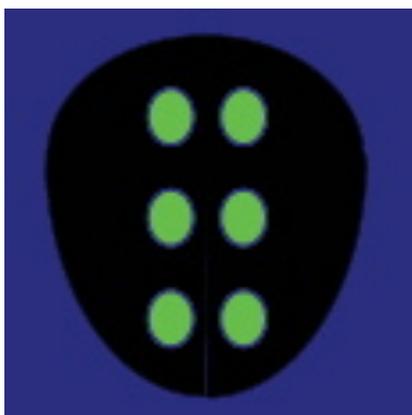


Figura 55. Esquema sextante de biopsia prostática propuesto por Hodge

Posteriormente este mismo autor compara 136 pacientes con tacto rectal anormal a los que se les realiza biopsia transrectal dirigida al nódulo hipoecoico y biopsia aleatoria sextante. Se encontró cáncer en 83 varones. En el 94% de estos pacientes el diagnóstico se pudo realizar solamente con el esquema por sextantes. En 57 de estos casos positivos en los que al utilizar el modelo sextante se incluyó muestras de la lesión hipoecoica los resultados de las biopsias concuerdan en un 86%. En estos últimos la biopsia aleatoria detectó un 9% de cánceres no detectados por la biopsia transrectal ecodirigida a lesiones sospechosas. Con esto confirmó que la técnica de biopsia randomizada ofrece claras ventajas con respecto a la biopsia ecodirigida pura de la imagen sospechosa y que además incluir muestras de la zona sospechosa permite incrementar el índice de muestras positivas (179).

A pesar de ser considerada el gold standard estudios posteriores han demostrado que esta técnica tiene un bajo valor predictivo negativo (224,225). Rodríguez Patron et al (181) han publicado una serie de 7127 biopsias realizadas según la técnica sextante obteniendo una tasa diagnóstica de cáncer de 42.6% en primeras biopsias.

Con la intención de disminuir el bajo VPN de la biopsia sextante diferentes autores publican trabajos (181,226) aumentando el número y tamaño de los cilindros extraídos, la localización de los mismos, el número de biopsias realizadas así como tener en cuenta el volumen prostático para definir el número de punciones.

4.5.2. BIOPSIA DE PRÓSTATA DE LAS CINCO REGIONES

Esta modalidad surge con el fin de ampliar el material y poder examinar con mayor exactitud la zona periférica de la glándula prostática. Este esquema se basa en utilizar el modelo sextante clásico añadiendo dos cilindros más laterales en la zona periférica de cada lóbulo prostático así como tres cilindros de la zona medial (176,192), obteniendo así un total de 13 cilindros (figura 56). Además los autores que popularizaron este esquema propusieron añadir un cilindro más de cada zona si el volumen prostático excede los 50 gramos.

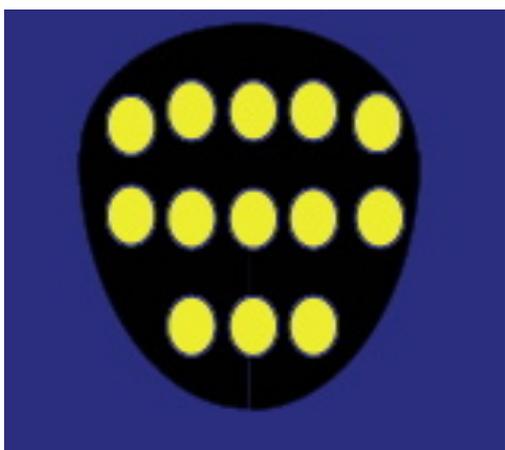


Figura 56. Esquema de biopsia de las 5 regiones.

Un estudio comparativo de este esquema frente al sextante clásico demostró una reducción del 35% de los falsos negativos y puso de manifiesto que el 86% de los tumores diagnosticados se localizan en las zonas más laterales de los lóbulos prostáticos (227).

4.5.3. SUMATORIO DE DOS BIOPSIAS EN SEXTANTES

Este esquema fue propuesto por Levine et al (191) en 1998 y consiste en seguir el mismo esquema de la biopsia sextante pero tomar dos cilindros de cada sitio (figura 57). El estudio incluyó a 137 pacientes y demostró una tasa de detección de cáncer de próstata de un 31% por lo que concluyeron que aumentando el número de cilindros mejora la eficiencia de dicho procedimiento.

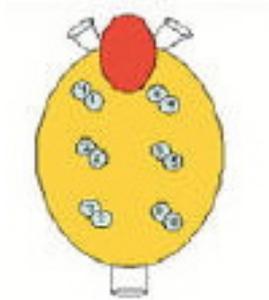


Figura 57. Esquema doble sextante de biopsia prostática.

4.5.4. BIOPSIA CON TOMA DE 11 CILINDROS.

Este esquema definido por Babaian et al (190) consiste en seguir el esquema sextante tradicional más la toma de muestras de las dos zonas transicionales, otra de la parte más lateral de ambos lóbulos prostáticos y una de la zona más medial (figura 58).

No se demostró aumento en la tasa de detección del cáncer en biopsias iniciales sin embargo, sí parece tener rentabilidad diagnóstica para rebiopsias, aumentando hasta en un 33% el diagnóstico de cáncer de próstata.

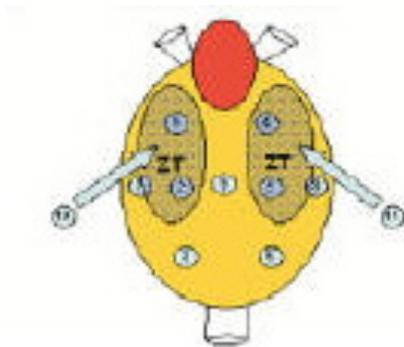


Figura 58. Esquema de biopsia de próstata con obtención de 11 cilindros

4.5.5. BIOPSIA DE PRÓSTATA DE DIEZ CILINDROS

Presti et al (228) añaden 4 cilindros más al esquema sextante con el objetivo de ampliar la toma de muestras y poder examinar con más detalle la zona periférica de la glándula. Proponen la obtención de dos cilindros de la zona más lateral de cada lóbulo (figura 59).

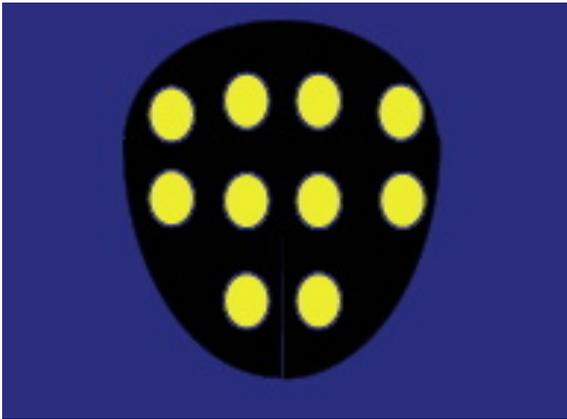


Figura 59. Esquema de biopsia prostática propuesto por Presti con obtención de 10 cilindros.

Realizan un estudio de 483 pacientes demostrando de esta manera que con la técnica sextante se diagnosticaban un 20% menos de cánceres de próstata. Lograron un incremento en el diagnóstico de cáncer de próstata de hasta un 96%. Además evidenciaron que si se retiran los cilindros de la zona periférica craneal de la sextante de ambos lóbulos sólo se dejan de diagnosticar el 1% de los tumores (184).

4.5.6. BIOPSIA CON TOMA SISTEMÁTICA DE 12 CILINDROS

Singh et al proponen esta estrategia que se basa en la toma de cilindros de la sextante clásica añadiendo tres muestras más de las zonas laterales (figura 60). Este esquema puso de manifiesto que un 24% de los tumores se diagnostican únicamente en los cilindros más laterales (229).

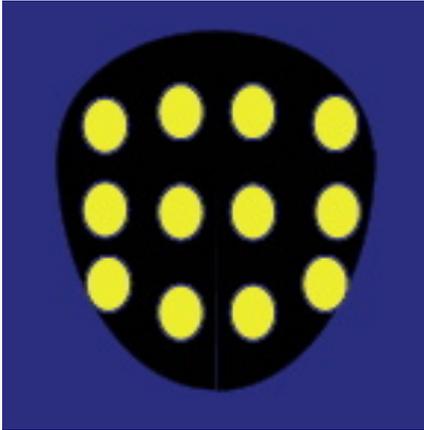


Figura 60. Esquema de biopsia prostática de 12 cilindros.

4.5.7. BIOPSIA DE SATURACIÓN

A pesar de sustanciosas modificaciones y la aparición de numerosos esquemas de biopsia, los falsos negativos continúan siendo importantes. La tasa de diagnóstico de esquemas más extensos (10-14 cilindros) en una biopsia inicial es de aproximadamente 40%-49% (190,228,230).

Esquemas más agresivos denominados de “saturación” han sido propuestos con el objetivo de incrementar las tasas de detección del cáncer, asumiendo el riesgo de identificar tumores potencialmente insignificantes (231).

El término de “biopsia prostática de saturación” fue acuñado por Stewart et al (232) para describir la técnica desarrollada casi simultáneamente por Borboroglu et al (230) en pacientes con biopsias sextantes previas negativas, obteniendo un incremento en la tasa de detección del cáncer prostático en este tipo de pacientes (alta sospecha de esta enfermedad y biopsias previas negativas) (232,233,234).

En las ciencias físicas y químicas el término saturación se refiere a una condición o estado en el cual una sustancia ha llegado a su meseta (Plateau) de concentración. El término implica el concepto de “maximización u optimización” en el que la cantidad máxima posible o deseable se alcanza y ya no se puede ver afectada por influencias externas adicionales (235).

Cuando esto se aplica al campo de la biopsia prostática, el término saturación se refiere a una técnica de muestreo-mapeo dirigida a optimizar la detección del cáncer de próstata. Este objetivo debe alcanzarse mediante la optimización de los factores determinantes básicos de la rentabilidad diagnóstica, que son el número total de cilindros obtenidos y la localización de los mismos (236) (figura 61).

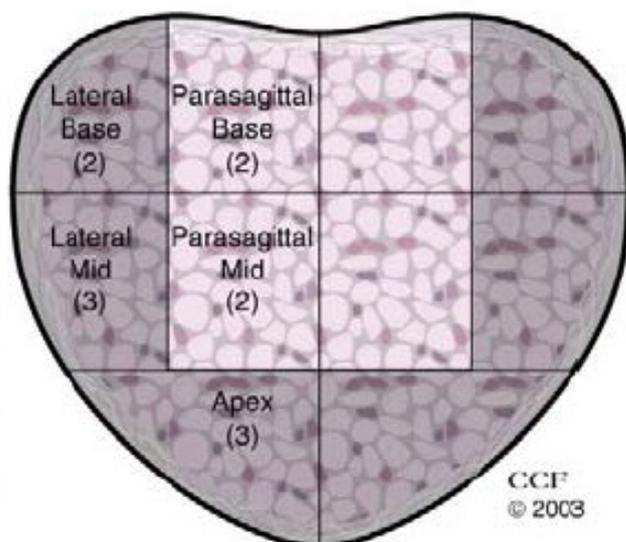


Figura 61. Esquema de biopsia prostática de saturación.

Sin embargo, el uso de una biopsia prostática de saturación como esquema inicial en una biopsia prostática ha revelado resultados contradictorios. Stephen Jones et al concluyeron en un estudio de 409 pacientes que el aumento del número de cilindros (24-cores) no aumenta significativamente las tasas de diagnóstico (234). En contraposición a estos datos existe evidencia suficiente en la literatura de que el aumento del número de cilindros prostáticos aumenta las tasas de detección del cáncer. Una de las posibles desventajas de las biopsias de próstata de saturación como protocolo en una primera biopsia es el discutido aumento de la detección de tumores de pequeño volumen, probablemente de bajo grado y clínicamente no significativos.

Aún cuando la definición de clínicamente no significativo es controvertida y poco definida, la evidencia en la literatura sugiere que los esquemas de biopsia de saturación contribuyen a detectar cánceres de pequeño volumen, no significativos clínicamente.

Sin embargo, la preocupación del sobrediagnóstico debe sopesarse frente al riesgo de no diagnosticar cánceres que sí podrían ser clínicamente significativos. Además, el incremento en la tasa de detección del cáncer no tiene necesariamente que implicar un sobretamiento del mismo, pues muchos de estos tumores al ser de bajo volumen y bajo grado se podrían manejar de manera expectante (237).

Por lo tanto, con la mejora de las técnicas diagnósticas resulta difícil mantener un adecuado equilibrio entre diagnóstico precoz y sobre diagnóstico/sobre

tratamiento del cáncer de próstata. El aumento del número de cilindros obtenidos en la biopsia contribuye claramente a este desequilibrio pues permite detectar cánceres de menor tamaño y de menor relevancia clínica aunque existen algunos trabajos que niegan una relación directa entre el aumento del número de cilindros y la identificación de cáncer de próstata clínicamente no significativo (238).

Siu et al (240) han demostrado que la biopsia prostática de saturación no sólo mejora la tasa de detección de esta enfermedad sino que también permite en última instancia buscar aquellos cánceres clínicamente significativos (figura 62). Similares conclusiones obtuvieron Singh et al (193) al demostrar en un estudio que aparentemente no existe asociación entre el aumento de número de cilindros durante la biopsia prostática y la detección de cánceres de menor volumen y clínicamente irrelevantes. Meng et al (239) han concluido recientemente que el aumento de cilindros removidos en una biopsia no aumenta significativamente la detección de tumores de bajo riesgo. Aportan también que no encuentran diferencias en cuanto a las características de la enfermedad ni en el tiempo libre de recurrencia bioquímica entre varones sometidos a biopsia de 6 y 17 cilindros respectivamente.

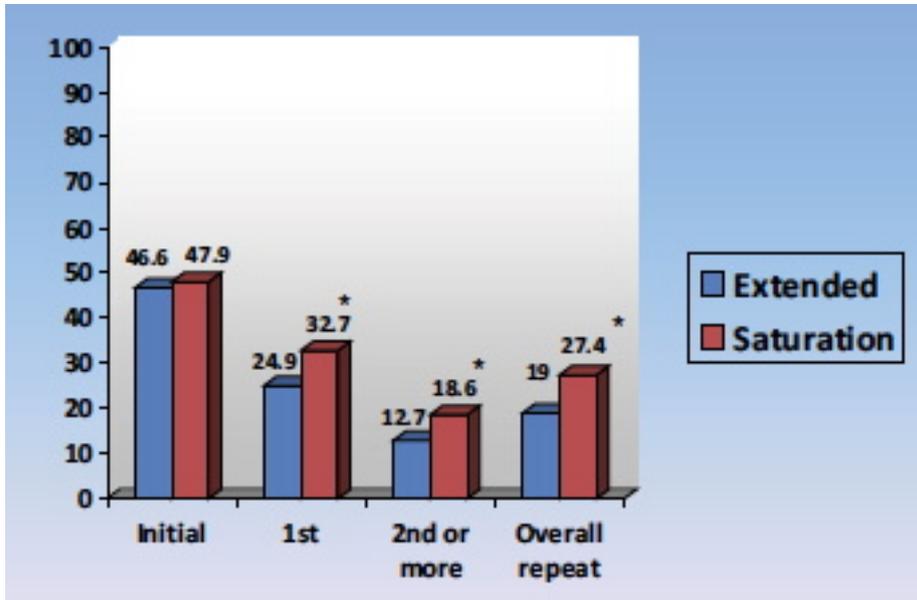


Figura 62. Mejoría de las tasas diagnósticas de las biopsias prostáticas de saturación, tanto en biopsias iniciales como en repetidas (239).

La biopsia de saturación ha demostrado ser una técnica segura, inicialmente realizada en quirófano, pero tras la introducción de procedimientos anestésicos locales intraprostáticos, se ha logrado disminuir considerablemente el dolor y el discomfort referido por los pacientes en este tipo de procedimiento y, hoy en día, existe suficiente evidencia de que ésta puede llevarse a cabo de manera rutinaria bajo anestesia local (241,242).

En la actualidad la biopsia de saturación forma parte del protocolo de vigilancia activa de numerosos centros pues aporta información importante cuantitativa y cualitativa de las características histológicas del tumor y es útil para predecir la relevancia clínica de dicha patología (243,244).

4.5.8. BIOPSIAS TRANSPERINEALES

Crawford et al (245), estudiaron sobre cadáveres y sobre piezas de prostatectomía radical un modelo de biopsia de próstata transperineal. Realizaron una división de la glándula en cuadrantes de 5 y 10 mm con excepción de la uretra. Toman cilindros de cada cuadrante con una profundidad de 23mm (figura 63). De entre sus resultados es de destacar que evidencian una alta proporción de tumores clínicamente insignificantes sobre todo en la zona anterior (transicional), mientras que descubren una elevada proporción de tumores clínicamente significativos en la zona periférica posterior.

La principal limitación de la biopsia transrectal es que no permite biopsiar adecuadamente la zona anterior de la glándula prostática, limitación que se solventa con esta vía para realizar la biopsia prostática (246) (figura 64).

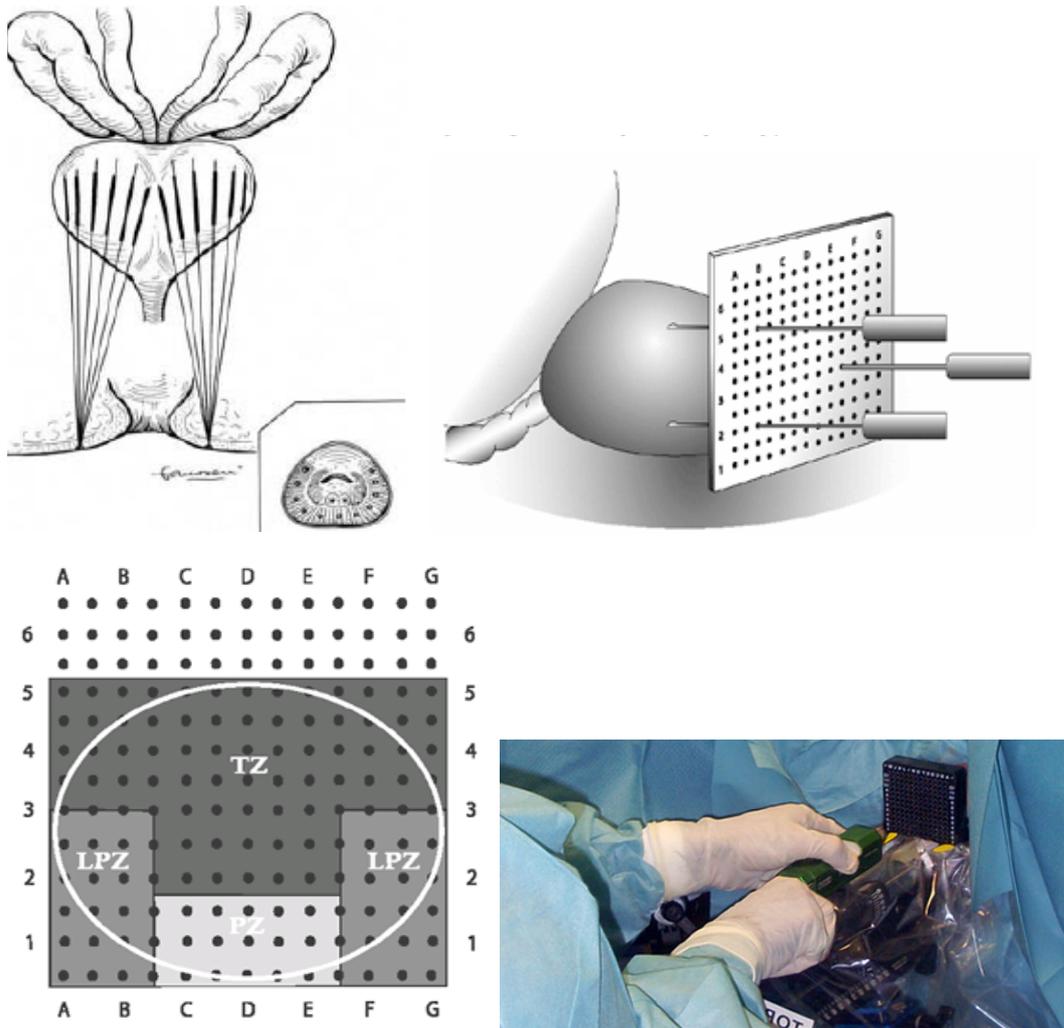


Figura 63. Esquema ilustrativo de biopsia transperineal prostática

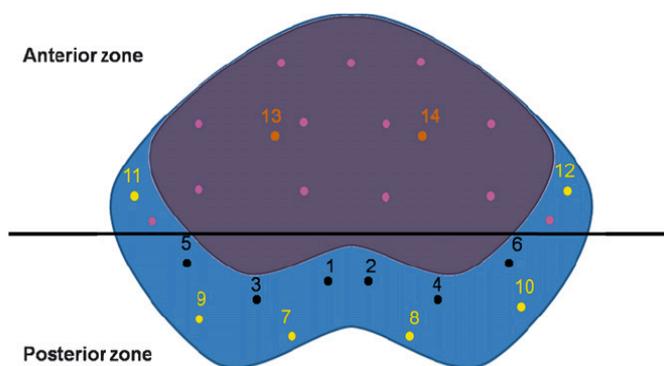


Figura 64 Localización y número de cilindros obtenidos en biopsias transperineales. 1-6 (puntos negros): esquema sextante; 7-12 (amarillo): cilindros laterales al esquema sextante; 13-14 (naranja): cilindros de la zona transicional. Los puntos de color rosa no numerados son los cilindros adicionales de la zona anterior de la próstata que se pueden obtener por biopsia transperineal (29).

Esta técnica de mapeo prostático permite obtener unos elevados valores de sensibilidad y de valor predictivo negativo para tumores clínicamente significativos.

Existe otra publicación (247) en el que reflejan una tasa de diagnóstico del 49% para biopsias iniciales y de 29% en rebiopsias.

A continuación se presenta un resumen de los principales estudios realizados comparativos de biopsia prostática transrectal versus esquema de biopsia transperineal (tabla 5) (246).

Author	Patients	Cores	PSA range	Set	Detection rate (all)	Detection rate (TR)	Detection rate (TP)	p (TR vs. TP)	p (TP vs. all)
Vis 2000 [7]	40	6TR + 6 TP	NA	NA	NA	72.5%	82.5%	NR	NR
Emilozzi 2003 [10]	107	6TR + 6TP	4-240	First	40%	32%	38%	0.012	>0.05
Watanabe 2005 [16]	180	6TR + 6TP	4-10	First	48.5%	40%	41.3%	>0.05	0.019
Kawakami 2006 [38]	321	14TP + 12TR	0.9-38	First	34%	21.1%	NR	NR	NR
Kawakami 2007 [14]	235	14TP + 12TR	5.8-12.2 (i.r.)	Repeat	37%	29.3%	30.2%	>0.05	>0.05

PSA = prostate-specific antigen; TP = transperineal; TR = transrectal; NA = not applicable; NR = not reported; i.r.: interquartile range.

Tabla 5. Estudios comparativos de biopsia prostática transrectal vs transperineal (246).

4.5.9. BIOPSIA DE PRÓSTATA EN FUNCIÓN DEL VOLUMEN PROSTÁTICO

Numerosos autores consideran que el número de cilindros extraídos debe de variar en función del tamaño prostático. Parece lógico que en próstatas de mayor tamaño se aumente el número de cilindros para conseguir muestras de cada zona de la misma. Esto fue corroborado por Uzzo y col quienes objetivaron que la tasa de detección de cáncer de próstata utilizando un esquema de biopsia sextante en próstatas mayores de 50 cc era de 23% comparada con un 38% hallado en glándulas menores de 50 cc. Concluyeron que debería de existir algún error durante el muestreo de próstatas de gran tamaño y bajo estas circunstancias se debe de extraer mayor número de cilindros (185).

Otro trabajo realizado por Chen y col (248) concluyó que en próstatas de mayor volumen existe una mayor tasa de diagnóstico de cánceres con muy bajo riesgo de progresión por lo que concluyen que no es rentable obtener gran número de cilindros en estos pacientes pues nos llevaría a un sobrediagnóstico de cánceres clínicamente no significativos.

La mayor parte de los autores apoyan esta teoría y afirman que existe una menor incidencia de cáncer de próstata cuanto mayor sea el volumen prostático. Así, Babaian y colaboradores (190) detectaron un 55% de cáncer de próstata en glándulas menores de 25 cc. y un 21% en las mayores de 50 cc., Levine y colaboradores (191) un 43% en menores de 30 cc. y un 24% en las mayores de 50 cc., Ravery y colaboradores (249) un 42% y un 27% según fueran menores o mayores de 50 cc. respectivamente y Naughton y colaboradores (250) un 45% en próstatas menores de 30cc. y sólo un 9% en las mayores de 50 cc (figura 65,66).

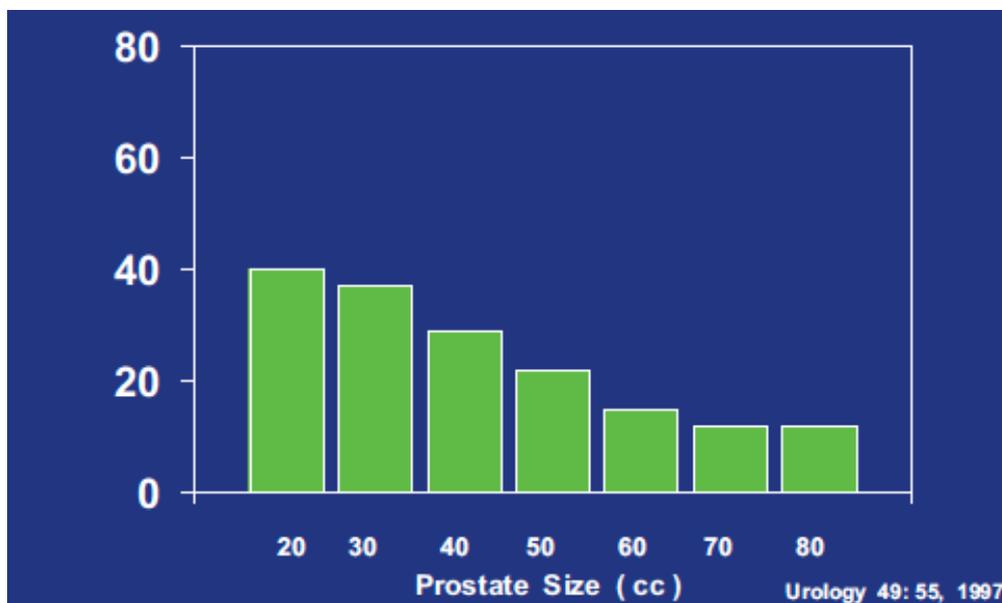


Figura 65. Impacto del volumen prostático en la detección diagnóstica de biopsia prostáticas sextantes.

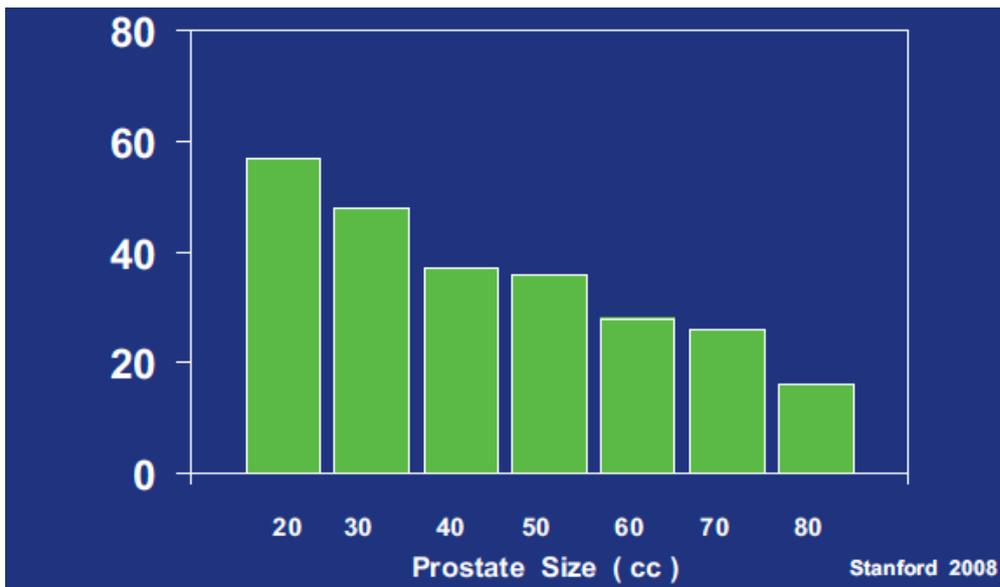


Figura 66. Impacto del volumen prostático en la detección del cáncer de próstata en esquemas extendidos de biopsia prostática

Ante esta situación donde resulta difícil definir el número ideal de cilindros que se debe extraer en cada sesión de biopsia y partiendo de la premisa de que el volumen de la próstata influye en la capacidad de la biopsia para diagnosticar cáncer, Vashi y colaboradores (251) y Djavan y colaboradores (182) elaboraron un modelo teórico conocido como el “nomograma de Viena” (figura 67).

Vienna Nomogram				
Size (cc)	Age (years)			
	<50	50–60	60–70	>70
20–29	8	8	8	6
30–39	12	10	8	6
40–49	14	12	10	8
50–59	16	14	12	10
60–69	–	16	14	12
>70	–	18	16	14

Figura 67. Nomograma de Viena: número de cilindros recomendados que asegurarían una detección del 90% de cáncer de próstata en función de la edad y el volumen prostático

Sin embargo, el diagnóstico del cáncer de próstata continúa siendo una parcela con mucha controversia y cuestiones aún sin respuesta. A pesar de que diversos esquemas de biopsia transrectal se han presentado, el protocolo más óptimo para poder identificar todos los pacientes con cáncer de próstata en el estadio más precoz posible para poder ofrecer el tratamiento más óptimo y garantizar una evolución y supervivencia adecuada aún se desconoce.

Se trata de un modelo matemático para determinar el número mínimo de cilindros necesario para identificar los tumores clínicamente relevantes. Según este esquema en los pacientes mayores, con menor esperanza de vida, sólo será rentable detectar los tumores más grandes y, por tanto, será necesario un menor número de biopsias. En base a esto se establecen unas tablas que recomiendan el número necesario de cilindros a realizar en función del volumen prostático y edad del mismo (figura 13).

Numerosos autores han realizado validaciones de este nomograma. Remzi y col (252) estudiaron 502 pacientes con rangos de PSA entre 2-10 ngr/ml a los que se les realizó una biopsia transrectal siguiendo el esquema propuesto por este nomograma. Los resultados obtenidos se compararon con los encontrados en un grupo de 1051 pacientes a los que se les extrajo 8 cilindros tras 6-8 semanas de una biopsia sistemática inicial negativa. En este estudio la tasa de detección fue, en el grupo en el que se utilizó el nomograma, de 36,7% comparada con una tasa de detección de un 22% que no fueron sometidos a este esquema (252,253).

En la última década, y como consecuencia de la introducción de la anestesia local, los esquemas que se utilizan en la actualidad son esquemas extendidos, con un número de cilindros que oscila entre 10 y 20, pues se ha demostrado ampliamente que el aumento del número de cilindros aumenta la tasa de detección del cáncer de próstata sin aumentar significativamente la morbilidad con respecto al esquema sextante clásico. Sin embargo, no existe consenso sobre cuántos cilindros y cual es el esquema más óptimo a la hora de realizar una biopsia prostática pues los resultados de los numerosos estudios al respecto son contradictorios.

5. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN

5.1. LA GRADACIÓN HISTOLÓGICA DE GLEASON

Uno de los más importantes predictores del comportamiento biológico del cáncer de próstata es el grado de diferenciación glandular. La clasificación más utilizada a nivel mundial para determinar la diferenciación celular y la arquitectura tumoral prostática es el sistema descrito por Gleason en 1966 (254).

En ningún otro tumor la gradación ha asumido una mayor significación como en el cáncer de próstata, donde es considerado actualmente un descriptor estándar, requerido, no sólo para determinar el tratamiento individualizado de cada paciente sino también para predecir el pronóstico (255).

Gleason identificó 9 patrones histológicos básicos de adenocarcinoma prostático según el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del tumor en el estroma prostático (Figura 68).

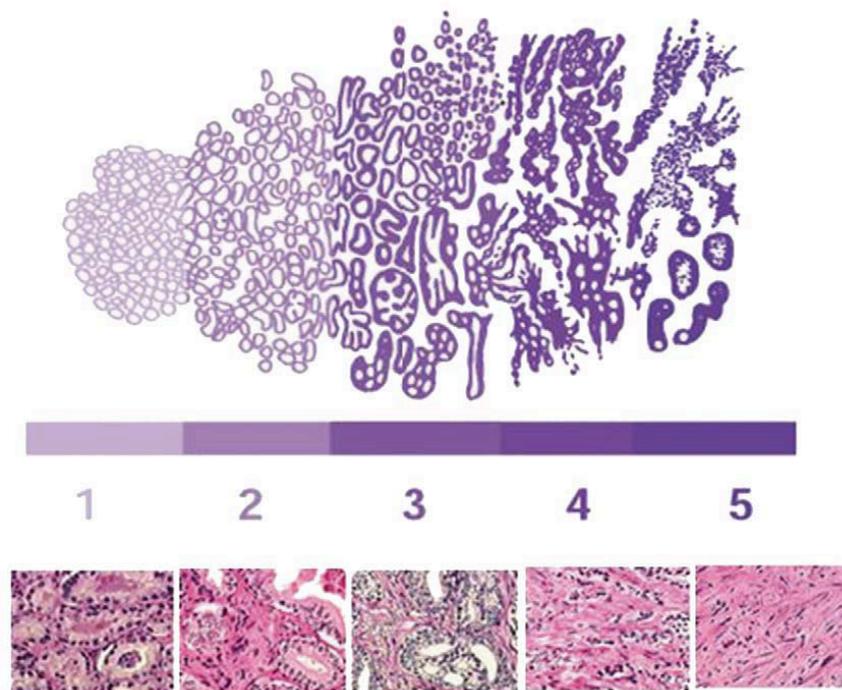


Figura 68. Diagrama esquemático del sistema de gradación de Gleason. Los números hacen referencia a los grados de Gleason. En la parte superior están representados los dibujos originales y debajo las tinciones correspondientes para cada grado.

GRADOS	DESCRIPCIÓN HISTOPATOLÓGICA
GRADO 1	Glándulas uniformes, en masas circunscritas, bien diferenciadas, pequeñas y agrupadas
GRADO 2	Acinos con moderada variación de tamaño y morfología, mayor atipia celular, masas circunscritas pero algo más desordenadas
GRADO 3	Amplia variación en tamaño y morfología glandular, hay glándulas pequeñas o células individuales invadiendo el estroma
GRADO 4	Fusión de los acinos glandulares, éstos son pequeños, con cordones infiltrantes en el estroma y con nidos en los extremos
GRADO 5	El más anaplásico de todos, con mínima diferenciación glandular, ocasionalmente con presencia de células en anillo, y en una disposición que infiltra difusamente el estroma.

Tabla 6. Grados de patrón Gleason

Cuando Gleason comparó su sistema de estadificación con las tasas de supervivencia, observó que en tumores con dos patrones tumorales diferentes, el número esperado de muertes por lo general caía hasta un valor que se encontraba entre el número previsto según el patrón primario y el del patrón secundario. Dado que tanto el patrón primario como el secundario influían sobre el pronóstico, se obtuvo una suma mediante la adición de los grados primario y secundario. Si un tumor tiene sólo un patrón histológico, los patrones primario y secundario reciben el mismo grado. Las sumas de Gleason varían desde 2 (1+1) hasta 10 (5+5), que representa tumores totalmente indiferenciados.

Aunque básicamente se suelen valorar el patrón primario y secundario, para el

establecimiento de la puntuación de Gleason, hoy se recomienda que cuando se estudia el material de biopsia obtenido mediante aguja, se incluya el patrón de peor grado que se encuentre, aunque no sea ni el primario ni el secundario, incluso aunque represente menos del 5% del material total de la biopsia, por lo que, en estos casos, la puntuación se establecería mediante la suma del patrón más frecuente o primario y el patrón más agresivo o de peor pronóstico (256).

Resulta importante resaltar que Gleason utilizaba los términos “patrón” y “grado” de manera intercambiable. Actualmente, existen autores que prefieren denominar “patrón” a los 9 patrones básicos descritos inicialmente por Gleason y “grado” a los 5 creados mediante la combinación de los patrones. El patrón de Gleason de 3 es el más frecuente de todos (257).

El sistema de Gleason fue redefinido posteriormente en 1974 y 1977 (258,259). En 1990 se realizaron pequeñas modificaciones para perfilar ciertos defectos que autores de otros sistemas le achacaban (260). El problema surge porque existe una gran proporción de casos que tienen más de un patrón, por este motivo se crearon una serie de principios para poder evaluar estas variaciones:

- Para considerar que existe un patrón secundario éste ha de representarse al menos en un 3% del tejido, en caso contrario se valora todo como un patrón único.
- En los casos con tres o cuatro patrones:
 - Se desprecia el patrón menor si está representado en menos de un 5%.
 - Si el patrón mayor y menor están representados en al menos un 5% se omite el patrón intermedio.
 - Si el patrón mayor está en una proporción menor del 5%, se desprecia y sólo se tiene en cuenta el menor y el intermedio.

Atendiendo a esta clasificación se agrupa como *bien diferenciado* el Gleason que va de 2 a 4, *moderadamente diferenciado* el que está entre 5 y 7 y *pobremente diferenciado* el que está entre 8 y 10.

En las muestras de prostatectomías radicales se demostró que los componentes terciarios de alto grado (tercer patrón más frecuente) afectan de

manera adversa al comportamiento biológico y no siempre es equivalente a la suma del patrón primario y el patrón de grado más alto. Se recomienda que en estos casos, como se ha comentado con anterioridad, en las muestras de prostatectomía radical, a la puntuación de Gleason obtenida se le añada una nota en la cual se aclare que existe un patrón terciario de alto grado (261).

Es importante también reconocer los tumores con patrón de Gleason 4 porque tienen un pronóstico mucho peor que aquellos con un patrón de Gleason 3 puro (262). También se ha demostrado en estudios de piezas de prostatectomía radical que los tumores con puntuación de Gleason 4+3=7 son de peor pronóstico que los de puntuación 3+4=7 (263).

Mc Neal, en 1986 observó que los cánceres de próstata con grado 4 ó 5 de Gleason se comportaban de una manera más agresiva que los tumores con estadio menor, pues objetivó en diferentes autopsias que sólo los tumores con grado 4 o 5 metastatizaban, y que los casos con invasión de las vesículas seminales tenían patrones de Gleason 4 ó 5 (264).

Posteriormente Stamey revisó una serie de 379 varones tratados mediante prostatectomía radical desde 1983 hasta 1992 y objetivó que de las características patológicas de la pieza de prostatectomía radical, el volumen de cáncer y el porcentaje de grado 4 y 5 de Gleason fueron los predictores más potentes de progresión bioquímica (265).

La reproducibilidad de este sistema de gradación es bastante buena entre observadores si el sistema es usado entre uropatólogos hábiles, siendo escasa en anatomopatólogos con escasa experiencia.

El beneficio definitivo de cualquier sistema de estadificación es su valor pronóstico. Tanto los datos obtenidos por Gleason de 2911 pacientes como los estudios posteriores de seguimiento a largo plazo demostraron una buena correlación entre la suma de Gleason y el pronóstico (266).

5.2. CLASIFICACIÓN TNM

La estadificación del cáncer de próstata es un proceso mediante el cual se pretende predecir la extensión real de la enfermedad prostática de la manera más exacta posible. El objetivo de este proceso de estadificación es doble. En primer lugar, se pretende establecer un pronóstico de la enfermedad a partir del momento evolutivo en el que se está evaluando la misma y, en segundo lugar, ayudar a seleccionar la mejor opción terapéutica conforme a la estadificación realizada.

La estadificación clínica evalúa la extensión del cáncer de próstata utilizando los parámetros clínicos disponibles antes del tratamiento, mientras la estadificación anatomopatológica incluye la información aportada por el estudio de la pieza quirúrgica, aportando por tanto una información más útil para la predicción del pronóstico al establecer con seguridad el volumen y el grado tumoral, el estado de los márgenes quirúrgicos y la presencia o ausencia de extensión extraprostática.

En la actualidad el sistema de clasificación TNM es aceptado por las distintas organizaciones internacionales urológicas. La séptima y última edición de la clasificación TNM para el cáncer de próstata hasta la fecha data de Diciembre del 2009 (267). Una de las novedades de esta séptima edición es la agrupación en distintas categorías de interés pronóstico (Prognostic Grouping), en las que no se tienen en cuenta sólo las características "T", "N", "M" en el agrupamiento por estadios, sino que se añaden otros factores de significado pronóstico perfectamente establecidos como son el grado de Gleason o los niveles de PSA, con el objeto de reforzar el valor pronóstico de la agrupación.

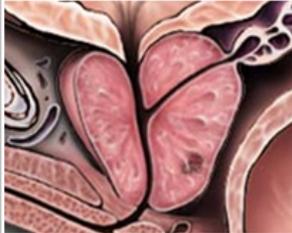
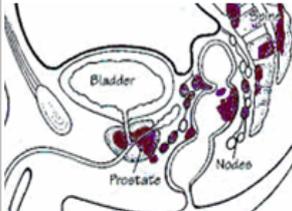
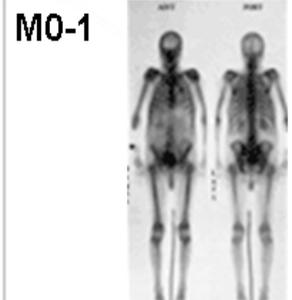
<p>T1</p> 	<p>T2</p> 	<p>T3</p> 	<p>T4</p> 
<p>T1 Clinically inapparent; tumor not palpable or visible by imaging</p> <p>T1a Incidental finding during transurethral resection of prostate; < 5% of tissue resected</p> <p>T1b Incidental finding during transurethral resection of prostate; > 5% of tissue resected</p> <p>T1c Tumor identified by needle biopsy (e.g. because of elevated PSA)</p>	<p>T2 Tumor confined within prostate (palpable or visible on TRUS)</p> <p>T2a Involves half of a lobe or less</p> <p>T2b Involves more than half of a lobe one lobe but not both lobes</p> <p>T2c Tumor involves both lobes</p>	<p>T3 Tumor extends through prostatic capsule, bladder neck or seminal capsule</p> <p>T3a Unilateral extracapsular extension</p> <p>T3b Bilateral extracapsular extension</p> <p>T3c Tumor invades seminal vesicle(s)</p>	<p>T4 The tumor has spread or attached to tissues next to the prostate (other than the seminal vesicles).</p> <p>T4a The tumor has spread to the neck of the bladder, the external sphincter (muscles that help control urination), or the rectum.</p> <p>T4b The tumor has spread to the floor and/or the wall of the pelvis.</p>
<p>N0-3</p> 	<p>M0-1</p> 	<p>N0 Cancer has not spread to any lymph nodes.</p> <p>N1 Cancer has spread to a single regional lymph node (inside the pelvis) and is not larger than 2 centimeters</p> <p>N2 Cancer has spread to one or more regional lymph nodes and is larger than 2 centimeters (3/4 inch), but not larger than 5 centimeters</p> <p>N3: Cancer has spread to a lymph node and is larger than 5 centimeters</p> <p>M0: The cancer has not metastasized (spread) beyond the regional lymph nodes</p> <p>M1: The cancer has metastasized to distant lymph nodes (outside of the pelvis), bones, or other distant organs such as lungs, liver, or brain</p>	

Tabla 7. Clasificación TNM de cáncer de próstata.

ESTADÍO	T	N	M
I	T1-2a	N0	M0
II	T2b-2c	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T4		M0
IV	Cualquier T	N1	M0
		Cualquier N	M1

Tabla 8. Agrupamiento por estadios.

5.2.1. ESTADIFICACIÓN “T”

5.2.1.1. TACTO RECTAL EN EL PROCESO DE ESTADIFICACIÓN

El tacto rectal como elemento de estadificación en cuanto a la predicción de confinación tumoral en la próstata tiene una sensibilidad y especificidad en torno al 50 y al 80%, respectivamente (268). Tanto la infraestadificación (50%) como la supraestadificación (20%) son hechos relativamente frecuentes cuando se compara la estadificación clínica “T” efectuada mediante tacto rectal con el estadio patológico “T” definitivo, existiendo una correlación positiva entre ambos en menos del 50% de los casos (269). A pesar de estas limitaciones no se recomiendan otros estudios más allá de la realización del tacto rectal para el establecimiento de la categoría T clínica.

5.2.1.2. PSA EN EL PROCESO DE ESTADIFICACIÓN

El PSA es el mejor marcador tumoral del que disponemos actualmente tanto para el diagnóstico y la estadificación como para la monitorización del cáncer de próstata. Es bien conocido el hecho de que los niveles de PSA aumentan conforme el estadio tumoral del cáncer de próstata es más avanzado, existiendo una correlación entre las concentraciones plasmáticas de PSA, el estadio patológico y el volumen tumoral (270). Así, el 80% de los pacientes con cáncer de próstata con niveles iniciales menores a 4 ng/ml tendrán un tumor intracapsular (271). Con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml un 66% tendrán enfermedad organoconfinada (270) y, para valores mayores a 10 ng/ml algo más del 50% tendrán afectación extracapsular (270,271). Por encima de 20 ng/ml habrá afectación ganglionar en el 20% de los casos y por encima de 50 ng/ml esta afectación ganglionar aumenta hasta el 75% de los casos (272).

Sin embargo, de forma individualizada y para un paciente concreto, los niveles de PSA no han demostrado tener capacidad suficiente para predecir con seguridad el estadio patológico final (273).

La combinación de PSA, grado de Gleason, del material de biopsia y estadio T clínico, se ha mostrado más útil para predecir el estadio patológico final que cada uno de estos elementos por separado (274).

5.2.1.3. ESTUDIO DEL MATERIAL DE BIOPSIA

Como se ha comentado anteriormente, el sistema de Gleason es el sistema de gradación histológica mayoritariamente aceptado para la clasificación del cáncer de próstata. Este sistema requiere material histológico para su implementación, no siendo posible establecer el grado de Gleason sobre preparaciones citológicas.

Se ha mencionado con anterioridad la relación existente entre el grado de Gleason de la biopsia y el estadio patológico final. El 70% de los pacientes con Gleason <6 en la biopsia tienen enfermedad localizada (275). Pero este parámetro es inconsistente por sí sólo para establecer el estadio patológico.

Se han estudiado varios parámetros en el material obtenido mediante biopsia con la intención de identificar aquellos que pudieran contribuir a mejorar la estadificación de tumoral. De entre ellos destaca el *porcentaje de tejido afecto con cáncer* (porcentaje de cáncer respecto a la longitud total de los cilindros obtenidos), el cual ha demostrado ser un buen predictor de la presencia de márgenes quirúrgicos positivos, invasión de vesículas seminales y enfermedad no órgano-confinada (279). Otro parámetro evaluado ha sido el *porcentaje de cilindros positivos* (porcentaje de cilindros con afectación tumoral respecto del total de cilindros obtenidos), demostrando ser un predictor independiente de márgenes quirúrgicos y afectación ganglionar (276).

La biopsia de vesículas seminales no se considera hoy un examen de primera línea en la estadificación del cáncer de próstata. Su indicación se limita a pacientes con riesgo sustancial de afectación de estas estructuras, es decir, pacientes con estadio clínico >T2a y PSA>10 ng/ml (277) y en los que una biopsia de vesícula seminal positiva modificaría radicalmente la opción terapéutica inicialmente prevista, dado que la invasión de vesículas seminales es altamente predictiva de recidiva local y a distancia (278).

5.2.1.4. PRUEBAS DE IMAGEN EN LA ESTADIFICACIÓN

El valor de una prueba de imagen para la estadificación local viene representado por su capacidad para detectar extensión extracapsular y/o invasión de vesículas seminales.

La capacidad de la *ecografía transrectal convencional* en la estadificación del cáncer de próstata es muy limitada. Alrededor del 60% de los tumores T3 no se detectan como tales con esta técnica (279). La ecografía tridimensional es una técnica que parece conseguir una estadificación del 91% pero requiere de más estudios que corroboren estas tasas (124,280). Existen dos estudios extensos que no han podido demostrar superioridad de la ecografía transrectal sobre el tacto rectal para establecer el estado de enfermedad limitada al órgano, por lo que la diferenciación entre T2 y T3 no debería basarse en los hallazgos aislados de la ecografía transrectal (281).

La *tomografía axial computarizada (TAC)* no se recomienda para la estadificación "T" del carcinoma de próstata puesto que posee una baja capacidad para estimar la extensión extracapsular o la invasión de vesículas seminales (282).

La *resonancia magnética* es la mejor prueba radiológica para valorar la extensión local del cáncer de próstata, pero no se considera "necesaria"(283). La espectroscopia, la RNM dinámica o la RNM de difusión han ido aumentando progresivamente la capacidad de la resonancia magnética para distinguir entre tejido prostático tumoral y no tumoral, mejorando así su papel en el diagnóstico y estadificación local del cáncer de próstata (284).

En el capítulo referido al estudio de imagen del cáncer de próstata se profundiza en las diferentes modalidades de resonancia magnética empleadas actualmente en esta patología. A pesar de la exactitud y los beneficios propuestos, la RNM no está exenta de limitaciones en la estadificación del cáncer de próstata, es el caso de la interpretación y diferenciación de áreas de hemorragia postbiopsia o alteraciones inflamatorias de la próstata. Por este motivo algunos estudios sugieren que la RNM aporta más información a la estadificación si se realiza antes de la biopsia prostática. A esto habría que añadir la variabilidad intra e interobservador que podría dar lugar a diagnósticos no equivalentes. Los datos al respecto reflejados en la literatura científica son dispares, así, la sensibilidad de la RNM para la detección de extensión extracapsular oscila entre 22 y 82%, con una fiabilidad global del 53 al 95% (285). En el caso de detección de invasión de vesículas seminales, la sensibilidad de esta prueba es de 26-71% y la especificidad de 62-99% (289).

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-FDG presenta limitaciones importantes en el estudio del cáncer de próstata ya que la eliminación por

vía urinaria del ^{18}F FDG enmascara el área prostática por lo que en estos casos se emplean otros radiofármacos como el cloruro de colina, el cloruro de fluorocolina o el ^{11}C -acetato. Esta prueba tiende a infraestadificar el cáncer de próstata y tiene un valor limitado para tomar decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de próstata localizado (286).

5.2.2. ESTADIFICACIÓN “N”

Esta estadificación no se debe realizar de rutina sino se debe limitar a aquellos pacientes en los cuales los resultados vayan a influir directamente en la decisión terapéutica, es decir, pacientes en los que se plantean tratamientos con intención curativa (273).

Se han asociado a riesgo elevado de metástasis ganglionares (287):

- valores elevados de PSA (>20)
- estadio T2b-T3
- escasa diferenciación histológica tumoral (Gleason >3)
- invasión perineural

La *tomografía axial computarizada (TAC)* tiene en este caso una sensibilidad de 36% y una especificidad del 97% (288). El criterio diagnóstico de afectación ganglionar es el aumento de tamaño del ganglio, considerándose como patológicos ganglios mayores de 10mm en el eje corto si son ovalados o mayores de 8 mm si son redondeados.

La *RNM* tiene similar eficacia que el TAC en la estadificación “N”. Para mejorar la fiabilidad de esta técnica se ha propuesto la utilización de RNM de alta resolución con micropartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (USPIO) que se inyectan por vía endovenosa y son linfotropas (288). Las micropartículas son captadas por los macrófagos circulantes que llegan hasta los ganglios normales. Éstos, debido a la presencia de macrófagos cargados con las micropartículas mostrarán una señal hipointensa. Los ganglios metastáticos, en cambio, en los que el tejido tumoral ha sustituido al tejido ganglionar normal no van a contener macrófagos cargados de estas micropartículas por lo que su señal no variará, mostrándose de esta manera más intensa que el ganglio normal.

El *PET* o *PET-TAC*, ha mostrado resultados dispares en la estadificación “N” aunque algunos estudios han mostrado cifras de sensibilidad y especificidad discretamente superiores al TAC o RNM.

La *linfadenectomía pélvica* es la técnica de referencia para la estadificación “N” del cáncer de próstata. La linfadenectomía limitada a la fosa obturatriz puede obviar el diagnóstico del 50% de las metástasis ganglionares (289) por lo que la técnica de linfadenectomía recomendada es ampliada, incluyendo tejido ganglionar de las cadenas ilíaca interna y externa. Para disminuir la morbilidad asociada a la linfadenectomía ampliada (figura 69) se ha propuesto la extirpación del ganglio linfático centinela (primer ganglio en recibir el drenaje linfático del cáncer de próstata (290).

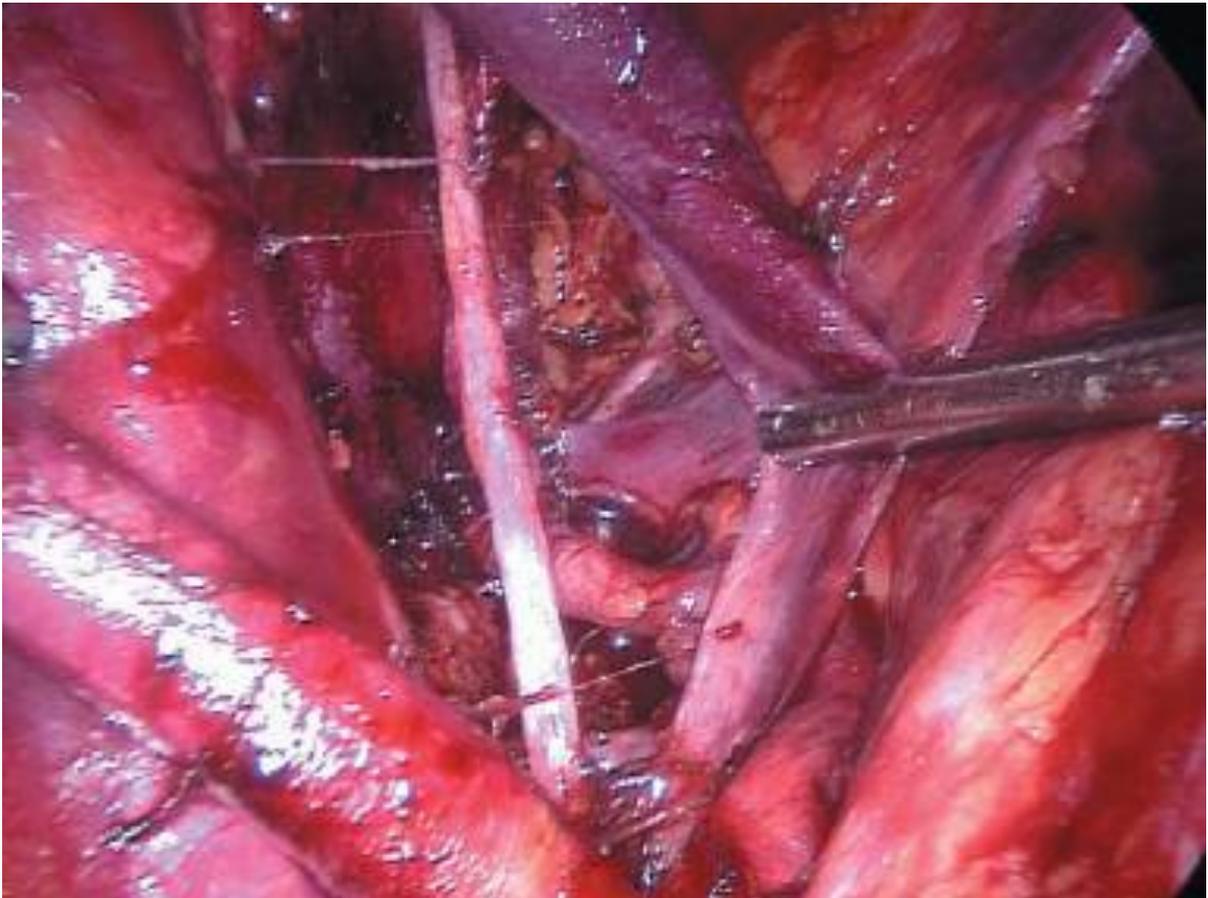


Figura 69. Linfadenectomía ampliada por cáncer de próstata

5.2.3. ESTADIFICACIÓN “M”

La *gammagrafía ósea* es el método más sensible para evaluar las metástasis óseas con un índice de falsos negativos inferior al 1% (292) pero con mayor índice de falsos positivos por patología inflamatoria, tumores benignos óseos, etc (figura 70).

La *RNM* es tan sensible como la gammagrafía ósea para la detección de enfermedad ósea metastásica pero es menos coste-efectiva , por eso su uso se reserva a casos dudosos en estudio gammagráfico (292).

El *PET O PET-TAC* con 18F-fluoruro ha demostrado elevada sensibilidad y especificad en la detección de enfermedad metastásica ósea. El 18F-fluoruro es captado por la metástasis dado el aumento del flujo sanguíneo regional y del recambio óseo que caracteriza estas lesiones.

Los niveles séricos de *fosfatasa alcalina* podrían ser un indicador de presencia de lesiones metastásicas óseas . El aumento de la fosfatasa alcalina junto con el aumento del PSA considerados conjuntamente tiene un mayor poder predictivo.

Los estudios publicados al respecto han demostrado que los pacientes con PSA<20 ng/ml en paciente asintomáticos podrían evitarse la realización de una gammagrafía ósea puesto que la probabilidad de que exista enfermedad ósea es muy baja.

En el cáncer de próstata es raro que aparezcan metástasis viscerales en ausencia de metástasis óseas (293). Las localizaciones más frecuentes son los ganglios no regionales, el pulmón (figura 71), hígado, suprarrenal, piel (figura 72) y cerebro (figura 73). El hallazgo en un paciente con escasas metástasis óseas de metástasis viscerales múltiples debe ponernos bajo la sospecha de una variante neoplásica diferente del adenocarcinoma, por ejemplo el cáncer de próstata de células pequeñas.



Figura 70. Metástasis óseas por carcinoma de próstata



Figura 71. Metástasis pulmonares por cáncer de próstata.



Figura 72. Metástasis cutáneas por câncer de próstata

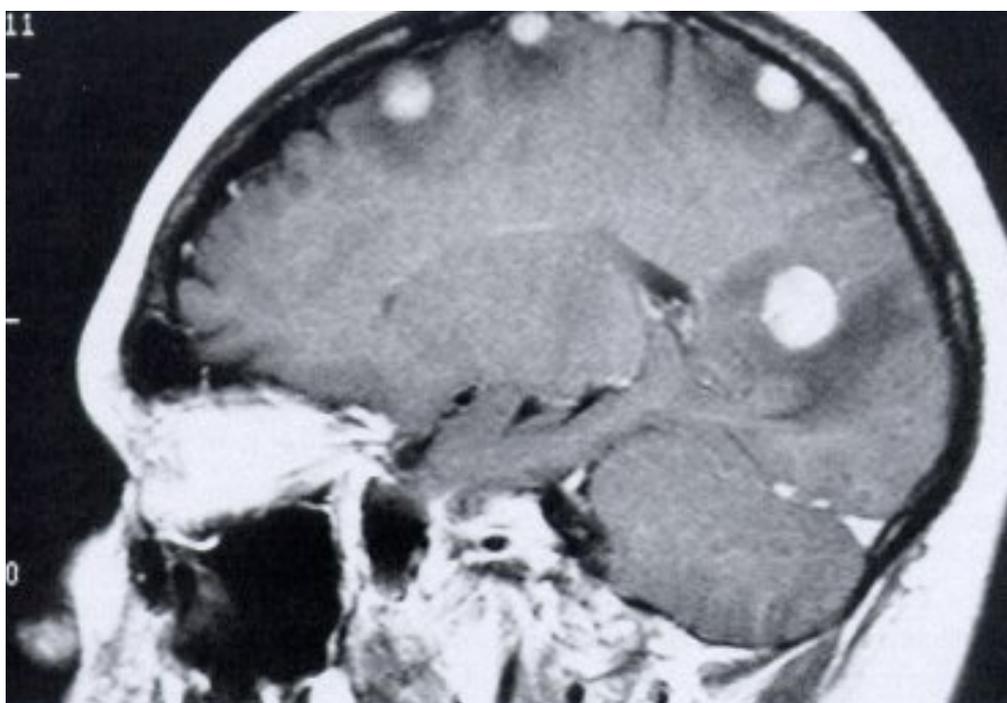


Figura 73. Metástasis cerebrales por câncer de próstata

6. MODELOS PREDICTIVOS Y TOMA DE DECISIONES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.

La elección de un tratamiento se basa en un equilibrio entre la eficacia, las complicaciones del mismo y la calidad de vida del paciente una vez tratado. Históricamente, los conocimientos y la experiencia del médico, junto a matices sociales y personales del paciente determinaban la elección de un tratamiento u otro. Era el “arte de la medicina”. Ese arte requería de un largo aprendizaje, era difícilmente estandarizable y, al ser personal, siempre estaba sometido a sesgos. La medicina moderna, en cambio, tiende a la optimización y estandarización de los procesos diagnósticos y terapéuticos basándose en la evidencia científica, eliminando los sesgos personales. En esa línea se enmarcan los sistemas de estadiaje, modelos pronósticos, nomogramas, tablas predictivas y demás elementos que tienen como fin último la predicción lo más exacta posible del estadio de la enfermedad o el pronóstico del enfermo (294).

El cáncer de próstata representa un problema de extraordinario y creciente interés. EL empleo masivo del PSA nos ha permitido en los últimos años una migración desde estadios avanzados a estadios más localizados.

Por otra parte, la evolución del conocimiento anatómico más preciso de la próstata y de sus estructuras, y los avances en las distintas técnicas quirúrgicas (prostatectomía abierta, laparoscópica, robótica, braquiterapia, crioterapia, HIFU) ofrecen tanto al diagnóstico como al tratamiento del cáncer de próstata un sinfín de posibilidades diferentes, desde la vigilancia hasta el tratamiento activo.

Estas mejoras en el conocimiento de la historia natural y de los diferentes patrones evolutivos del cáncer de próstata favorece un análisis individual de las condiciones de cada paciente. Para ello es imprescindible desarrollar herramientas predictivas fiables, las cuales deben basarse en el rigor científico y validarse interna y externamente.

Cualquier modelo de predicción tienen como objetivo incorporar información sobre múltiples variables (edad, PSA, Gleason, volumen prostático, etc.) con el fin de

obtener una probabilidad de que ocurra un evento (diagnóstico de cáncer de próstata, recidiva bioquímica, mortalidad, etc) en cada caso concreto (295).

Los más relevantes recogidos en la literatura son la estratificación en grupos de riesgo, los modelos de regresión, los nomogramas, las redes neuronales artificiales, las técnicas de probabilidad y los árboles de clasificación y regresión (296).

6.1. MODELOS DE REGRESIÓN

Estos modelos son los más comúnmente empleados para el desarrollo de los modelos predictivos (297). Existen dos modalidades:

- Modelo de regresión logística: este tipo de análisis es el más apropiado cuando se quiere predecir una respuesta dicotómica (Cancer/no cáncer, extensión extracapsular/tumor organoconfinado, etc).
- Modelo de riesgo proporcional (Cox): es el modelo más utilizado para predecir un evento a largo plazo en un paciente, por ejemplo supervivencia o recidiva bioquímica.

Con estos procedimientos la probabilidad de ocurrencia del evento de interés se modeliza de acuerdo con una fórmula concreta, donde a cada variable considerada se le asigna un peso a través de un coeficiente de regresión que determina su importancia en el modelo.

Las ventajas de estas técnicas son la sencillez del método, su fácil aplicación a las práctica clínica y que es capaz de proporcionar estimaciones más exactas que los grupos de riesgo. En contraposición tienen menor capacidad predictiva, no proporcionan estimaciones individualizadas, sólo tienen en cuenta un reducido número de variables y no permite incorporar toda la información de variables cuantitativas (295).

6.2. NOMOGRAMAS

Los nomogramas son instrumentos gráficos de estimación de diversos riesgos específicos, que emplean diferentes variables relacionadas con la enfermedad y el paciente para dar una respuesta personalizada y plantear, a partir de ella, una estrategia terapéutica adaptada al riesgo evolutivo estimado.

Fueron introducidos en 1990 en la clínica urológica, precisamente en el cáncer de próstata (298), y su fiabilidad ha demostrado ser mayor que la aportada por los grupos o tablas de riesgo (299).

Recientemente han sido incorporados a las guías clínicas europeas de cáncer de próstata para predecir el resultado de riesgo de muerte tras prostatectomía radical, para calcular el riesgo de muerte (300), estimar la presencia de un tumor localmente avanzado (301), etc.

Algunos nomogramas pueden resultar complejos, pero su uso puede simplificarse si se dispone de una aplicación informática que programe y calcule sus resultados. En este sentido existen recursos que ponen a disposición de los clínicos multitud de nomogramas desarrollados tanto en el contexto del cáncer de próstata como en otras patologías (<http://www.nomogramas.org>). También es bien conocida otra herramienta disponible online para facilitar la toma de decisiones en cáncer de próstata (<http://www.capcalculator.org>).

En 2001 Ross y col (302) publicaron un metanálisis en el que se ponía de manifiesto la publicación de 42 nomogramas centrados en cáncer de próstata. De ellos, 3 intentan predecir la presencia de cáncer en la biopsia prostática usando datos clínicos y analíticos, 17 predecir el estadio patológico de la pieza de prostatectomía y 22 la recidiva bioquímica tras cirugía, radioterapia externa o braquiterapia usando variables pretratamiento o postratamiento (303). Actualmente se siguen duplicando el número de estas herramientas aunque, sin embargo, pocos han sido validados y, en la práctica, menos del 10% de urólogos los emplean de manera habitual.

A su vez, los nomogramas se pueden clasificar en:

- **Nomogramas diagnósticos:** son modelos predictivos de análisis multivariante que permiten estimar la probabilidad de que un determinado paciente padezca cáncer de próstata (304). Uno de los más conocidos es el nomograma de Viena que surge en 1997 como propuesta de individualizar el número de biopsias en función de la edad del paciente y del volumen prostático (304). Se propone un modelo matemático para determinar el número mínimo de cilindros necesario para identificar los tumores clínicamente relevantes. Teniendo en cuenta que el tiempo que tarda un cáncer de próstata en doblar su volumen es más o menos constante, (4-5 años para los T1-T2) (305), y que las metástasis se correlacionan con el

volumen del cáncer y con la supervivencia (306). En los pacientes mayores (menor esperanza de vida) sólo será rentable detectar los tumores más grandes y por tanto

- será necesario un menor número de biopsias. De este modo elaboran unas tablas en las que lógicamente los pacientes más jóvenes (con mayor esperanza de vida) requerirán el mayor número de cilindros y los pacientes con menor esperanza de vida requerirán menor número de cilindros, oscilando el número definitivo en función del volumen prostático. Este modelo matemático llamado Nomograma de Viena (Figura 67) ha sido validado por Remzi et al (307).

A continuación se muestran en forma de tabla las principales características de los nomogramas diagnósticos más usados en la actualidad (tabla 9,10 y 11) (311).

	MÉTODO	N	VARIABLES	PSA (NG/ML)	Nº CILINDROS	%CA PRÓSTATA	PRECISIÓN	AGRESIVIDAD	VALIDACIÓN
Eastham	Probabilidad	700	Edad, raza, tacto rectal, PSA	0-4	6	9%	75%	NO	INTERNA
Garzotta	Probabilidad	1239	Edad, raza, H ^º familiar, indicación derivada, vasectomíaa previa, tacto rectal, PSA, Densidad PSA, ecografía	≤ 10	6-13	24%	73%	NO	NO
Karakiewicz	Probabilidad	6469	Edad, tacto rectal, PSA, %PSA libre/total	0-50	6	35-42%	77%	NO	INTERNA Y EXTERNA
Chun	Probabilidad	2900	Edad, PSA, vol. Prostático, %PSA libre/total, densidad muestreo	0.1-48.9	10-20	41%	77%	NO	INTERNA Y EXTERNA
Gómez-Veiga	Probabilidad	1806	Edad, tacto rectal, PSA, PSA libre, %PSA libre, %PSA complex, PSA complex, volumen prostático	2.5-10	10	33.6%	76.2%	SI	INTERNA

Tabla 9. Nomogramas propuesto para la detección de cáncer de próstata en biopsia inicial

	MÉTODO	N	VARIABLES	PSA (ng/mL)	Nº CILINDROS	Nº BIOPSIAS PREVIAS	%CA PRÓSTATA	PRECISIÓN	VALIDACIÓN
O'Down	Prob.	813	Edad, dx biopsia inicial, PSA, %PSAlibre/total	-	-	-	29%	70%	NO
López-Corona	Prob.	314	Edad, tacto rectal, nº BTR previas negativas, PIN o ASAP, PSA, PSAv, Hª familiar, meses desde biopsia inicial	0.28-123	12-54	2-12	20%	70%	INTERNA
Chun	Prob.	2393	Edad, tacto rectal, PSA, %PSA libre/total, nº BTR previas negativas, densidad muestreo	0.5-49.8	10-24	1-7	30%	76%	INTERNA Y EXTERNA

Tabla 10. Nomogramas propuesto para la detección de cáncer de próstata en biopsia repetida

Reference	Type of study	n	Predictors	No. of cores	Accuracy (%)	Validation
Walz et al. [16]	Nomogram development	161	Age, PSA, % fPSA, prostate and BPH volume, PSAD, TZD, number of previous biopsy sessions, number of cores at saturation biopsy	24.5 (20-32)	70%	Internal

PSA = prostate-specific antigen; fPSA = free prostate-specific antigen; BPH = benign prostatic hyperplasia; PSAD = prostate-specific antigen doubling; TZD = transition zone density.

Tabla 11. Nomogramas de biopsia de saturación prostática para detección de cáncer de próstata (311)

- **Nomogramas de estadificación (Preoperatorios):** Los más conocidos son las tablas de Partin (295,308,309) descritas por primera vez en 1997 y actualizadas en 2003 y 2007. Predicen la probabilidad de extensión extracapsular, afectación de vesículas seminales e invasión linfática en pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical. Se basan en PSA sérico preoperatorio, el estadio clínico y el sumatorio de Gleason empleado en la biopsia. A pesar de las varias actualizaciones que han sufrido algunas series han puesto de manifiesto que cuando se aplican a pacientes con cáncer de próstata en Europa, se produce una subestimación del riesgo de afectación extracapsular. A pesar de ello, las tablas de Partin se emplean diariamente en la clínica urológica y está recomendado su uso por la Asociación

Europea de Urología (EAU) para plantear la conservación de haces neurovasculares. Estas tablas sólo sirven para predecir el estadio patológico, no el pronóstico. Existe también un modelo propuesto por Kattan y actualizado posteriormente por Stepheson y col (300). A continuación se muestra una tabla (tabla 12) con los principales nomogramas incluidos dentro de este subgrupo.

Reference	Type of study	Outcome	n	Predictors	Accuracy	Validation
Kattan et al. [19]	Nomogram development	Clinically insignificant prostate cancer defined as pT2, <0.5 cc, no high-grade cancer	409	PSA, primary and secondary biopsy Gleason score	64%	Internal
				PSA, primary and secondary biopsy Gleason score, % positive cores, TRUS volume	74%	
				PSA, clinical stage, primary and secondary biopsy Gleason score, TRUS volume, mm cancer, mm noncancer	79%	
Chun et al. [20]	Nomogram development	Gleason upgrading between biopsy and final pathology	2982	PSA, clinical stage, primary and secondary biopsy Gleason score	80%	Internal
Chun et al. [21]	Nomogram development	Significant Gleason upgrading between biopsy and final pathology	4789	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum	76%	Internal
Ohori et al. [22]	Nomogram development	SS-ECE	763	Side-specific predictor variables such as PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum, percent positive cores, and percent of cancer in positive cores	81%	Internal
Steuber et al. [23]	Nomogram development	SS-ECE	1118	Side-specific predictor variables such as PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum, percent positive cores, and percent of cancer in positive cores	84%	Internal
Koh et al. [24]	Nomogram development	SVI	763	PSA, clinical stage, primary and secondary Gleason score, and percent of cancer at the base	88%	Internal
Cagiannos et al. [25]	Nomogram development	LNI assessed with limited PLND	5510	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum (+ institution)	76% (78%)	Internal
Briganti et al. [26]	Nomogram development	LNI assessed with extended PLND	602	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum	76%	internal

PSA = prostate-specific antigen; TRUS = transrectal ultrasound; SS-ECE = side-specific extracapsular extension; SVI = seminal vesicle invasion; LNI = lymph node invasion; PLND = pelvic lymphadenectomy.

Tabla 12. Nomogramas útiles en la predicción del estadio patológico en el cáncer de próstata localizado (296).

- **Nomogramas pronósticos:** Están encaminados a predecir los resultados de la aplicación de diferentes tratamientos de cáncer de próstata. El más conocido es el de M.W. Kattan. Éste ha sido validado externamente en multitud de trabajos (298). En él se estima la probabilidad de recidiva bioquímica y de mortalidad por cáncer tras prostatectomía radical (tablas 13-16).

Reference	Type of study	Predictors	No. of patients	Length of predicted PSA-free survival	Accuracy	Validation
Kattan et al. [2]	Nomogram development and external validation	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum	983 168	60 mo	74% 79%	Internal and external
Stephenson et al. [3]	Nomogram development and external validation	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum, year of surgery, number of positive and negative cores	1978 1545	120 mo	76% 79%	Internal and external
Graefen et al. [33]	Nomogram validation	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum	6232	60 mo	75%	-
Greene et al. [34]	Nomogram validation	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum	1701 (BCR defined as ≥ 0.2 ng/ml) 1701 (BCR defined as ≥ 0.4 ng/ml)	60 mo	68% 71%	-
Kattan et al. [4]	Nomogram development and external validation	PSA, Gleason sum, ECE, +SM, SVI, LNI	996 332	84 mo	88% 89%	Internal and external
Stephenson et al. [5]	Nomogram development and 2 external validations	PSA, Gleason sum, ECE, +SM, SVI, LNI	1881 1782 1357	120 mo	86% 81% 78%	Internal and external
Graefen et al. [35]	Nomogram validation	PSA, Gleason sum, ECE, +SM, SVI, LNI	2465	84 mo	80%	-
Bianco et al. [36]	Nomogram validation stratified by race: black American males (AAM) vs. white American males (CAM)	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum PSA, Gleason sum, ECE, +SM, SVI, LNI	1039	84 mo	AAM: 74% CAM: 78% AAM: 83% CAM: 85%	-

PSA = prostate-specific antigen; BCR = biochemical recurrence; ECE = extracapsular extension; +SM = positive surgical margins; SVI = seminal vesicle invasion; LNI = lymph node invasion.

Tabla 13. Herramientas útiles en la predicción de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical (296).

Reference	Type of study	Treatment	n	Predictors	Length of predicted PSA-free survival	Accuracy	Validation
Kattan et al. [47]	Nomogram development and 2 external validations	Permanent brachytherapy; (BCR defined according to ASTRO consensus definition)	920 1827 765	PSA, biopsy Gleason sum, clinical stage, delivery of XRT (yes vs. no)	60 mo	- 61% 64%	External
Kattan et al. [48]	Nomogram development and External validation	3-dimensional conformal radiation therapy (BCR defined according to ASTRO consensus definition)	1042 912	PSA, clinical stage, biopsy Gleason sum, radiation dose, delivery of hormonal therapy (yes vs. no)	60 mo	73% 76%	Internal and external

BCR = biochemical recurrence; ASTRO = ; PSA = prostate-specific antigen; XRT = external radiation therapy.

Tabla 14. Herramientas útiles en la predicción de recidiva bioquímica tras radioterapia (296).

Reference	Type of study	n	Predictors	Outcome	Accuracy	Validation
Dotan et al. [38]	Nomogram development	239	Pretreatment PSA, surgical margin status, seminal vesicle invasion, RP Gleason sum, trigger PSA, extracapsular extension, PSA slope, and PSA velocity	Positive bone scan (distant metastasis)	93%	Internal
Slovin et al. [39]	Nomogram development	148	Baseline PSA, PSA DT, pathologic T stage, Gleason sum	12-24 mo for metastasis-free survival	69%	Not performed

In the Slovin study, the outcome was the length of predicted distant metastasis-free survival. PSA = prostate-specific antigen; RP = radical prostatectomy; PSA DT = prostate-specific antigen doubling time.

Tabla 15. Herramientas útiles para la predicción de metástasis (296)

Reference	Type of study	n	Predictors	Length of predicted life expectancy	Accuracy (%)	Validation
Cowen et al. [40]	Nomogram development	133	Age, Charlson performance index, presence of angina, systolic blood pressure, body mass index, smoking and marital status, PSA, Gleason sum, clinical stage, type of treatment (surgery vs. radiation vs. other)	5-15 yr, median survival	73%	Internal

PSA = prostate-specific antigen.

Tabla 16. Herramientas para predecir la esperanza de vida de los pacientes con cáncer de próstata (296).

Los nomogramas tienen mayor capacidad predictiva y son fáciles de interpretar gracias a la representación gráfica de relaciones complejas entre variables. Sin embargo, no son implementados por todos los paquetes estadísticos y además exigen mayor conocimiento del procedimiento estadístico (295).

6.3. ESTRATIFICACIÓN POR GRUPOS DE RIESGO

Posiblemente se trate del método más difundido en la práctica clínica diaria y, sobre todo en relación a la toma de decisiones relacionadas con el cáncer de próstata. Son instrumentos sencillos y de fácil aplicación a la clínica. Entre sus limitaciones destacan la menor capacidad predictiva, no proporcionan estimaciones individualizadas y sólo tienen en cuenta un número reducido de variables (295).

De entre ellos destaca el sistema de clasificación de grupos de riesgo D'Amico (310) que categoriza a los tumores clínicamente localizados en tres grupos de acuerdo a la probabilidad de recidiva bioquímica (elevación PSA sérico) después de un tratamiento radical. Define de esta forma *tres grupos de riesgo*:

- **Bajo riesgo:** estadío T1c-T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6.
- **Riesgo intermedio:** estadío T2b, PSA 1-20 ng/ml, Gleason = 7
- **Alto riesgo:** estadío T2c o PSA ≥ 8

Los nomogramas aportan datos más individualizados y se han mostrado superiores en poder predictivo (311,312)

6.4. TABLAS DE PROBABILIDAD

De modo similar las tablas de probabilidad proporcionan la probabilidad de ocurrencia de un suceso según diferentes combinaciones de los valores de dos o más variables predictorias. Las tablas de Partin podrían incluirse dentro de este grupo aunque existen algunos grupos que la clasifican como se ha hecho anteriormente dentro de los nomogramas de estadificación.

6.5. REDES NEURONALES ARTIFICIALES

Son modelos computarizados que intentan reproducir el comportamiento del cerebro humano y su capacidad de aprendizaje (313).

No requieren ningún conocimiento previo sobre el fenómeno a estudiar. Realiza una simplificación, identificando cuáles son los elementos relevantes del sistema. Son capaces de modelizar automáticamente cualquier tipo de relación, lineal o no lineal, con la respuesta, así como interacciones complejas entre las variables explicativas. Son capaces de aprender de la experiencia, de generalizar de casos anteriores a nuevos casos, de abstraer características esenciales a partir de entradas que representan información irrelevante.

Entre sus ventajas destacan una mayor capacidad predictiva, no requiere hipótesis de dato, son capaces de modelizar cualquier tipo de relación entre las variables y modelizan automáticamente la posible interacción entre variables. Sus limitaciones principales son que no permiten conocer cómo modelizan el problema a estudio ni la contribución individual de cada variable, no resultan de mucha ayuda para la interpretación clínica de los resultados, exigen mayores recursos computacionales y programas específicos informáticos y no son reproducibles (295).

6.6. ÁRBOLES DE CLASIFICACIÓN Y REGRESIÓN: MODELOS CART

CART (Classification And Regression Trees) es un elemento estadístico empleado en amplias áreas del conocimiento.

A modo explicativo simple se trata de recoger de una población total estudiada unos subgrupos, en función de unas variables y, en definitiva, llegar a poder asignar a cada grupo la probabilidad de tener una respuesta o simplemente un evento significativo (314).

La aplicabilidad directa de este método al cáncer de próstata se ha evidenciado eficaz en la predicción de tumores de alto grado (315) o para optimizar la probabilidad de detección del cáncer de próstata (316).

Las ventajas de estas herramientas son:

- Mayor capacidad predictiva
- Sencilla interpretación pues se representan en forma de árbol.
- No requieren asumir hipótesis sobre los datos y modelizan automáticamente cualquier tipo de relación o interacción entre variables. Entre las desventajas destacan la necesidad de programas informáticos específicos y que no permiten obtener estimaciones del efecto individual de cada variable sobre la respuesta (295).

7. SCREENING DE CÁNCER DE PRÓSTATA

El screening del cáncer de próstata en la población masculina comienza a tener interés a principios de la década de los noventa, a partir de la descripción, en 1988, de la introducción del PSA como marcador tumoral de cáncer de próstata. En etapas anteriores, hasta un 30% de los varones que se diagnosticaban de cáncer de próstata presentaba metástasis en el momento del diagnóstico.

Actualmente, como se ha comentado con anterioridad, el screening ha supuesto una migración del estadio en el que se diagnostica la enfermedad (la mayoría son cánceres de próstata localizados), produciéndose también un aumento global en la detección de los mismos (incidencia).

Para que un programa de detección sistemática sea factible, en primer lugar, la enfermedad debe tener una elevada prevalencia en la población de detección sistemática; en segundo lugar, se debe disponer de una prueba con mínima morbilidad lo suficientemente sensible como para detectar la enfermedad. La prueba de detección sistemática debe ser capaz de detectar una enfermedad clínicamente importante que pueda ser adecuadamente tratada tras su diagnóstico y ha de ser rentable. Y, en tercer lugar, la detección precoz de la enfermedad debe mejorar el desenlace.

La finalidad de realizar el screening de un determinado tumor en la comunidad es detectarlo en pacientes asintomáticos y en fases iniciales, para poder realizar un tratamiento efectivo y reducir la mortalidad. El reto del screening del cáncer de próstata es más difícil que en otras neoplasias por tres motivos:

- El cáncer de próstata es un tumor que aparece en hombres de edad avanzada.
- Su historia natural en muchos casos es lenta (clínicamente irrelevante).
- El número de años de vida potencialmente perdidos es mucho menor que en otros tumores.

Además, la prueba de que se dispone para realizar el screening es el nivel sérico de PSA. Este test aporta una serie de ventajas e inconvenientes. Las ventajas que aporta este test son:

- Permite una estadificación inferior en el momento del diagnóstico (migración del estadio de avanzados a iniciales).
- Menor edad en el momento del diagnóstico.
- Menor nivel de PSA en el momento del diagnóstico.
- Incremento de las tasas de supervivencia del cáncer de próstata.

Sin embargo no está exenta de inconvenientes como:

- Incremento en la detección y el tratamiento de tumores indolentes.
- Sobrediagnóstico y sobretratamiento.
- Valores de corte imprecisos para el cribado con PSA.
- Datos imprecisos sobre las tasas de supervivencia del cáncer de próstata debido al sesgo de anticipación diagnóstica y a casos de larga duración.

En la actualidad sólo el cáncer de mama, de cervix y colorrectal son los únicos tumores sólidos en los que se ha demostrado que la detección precoz aumenta la supervivencia.

En el caso del cáncer de próstata el mayor reto en el manejo de esta neoplasia es determinar el riesgo de estos tumores, ya que pueden presentar evoluciones totalmente dispares, desde un cáncer indolente hasta un cáncer agresivo que cause la muerte del paciente (318).

Según la American Cancer Society (319) y National Comprehensive Network (320) el test del PSA debe realizarse en:

- Varones de 50 años o mayores
- Varones de 40 años o mayores si son afroamericanos o con un familiar de primer grado afectado de cáncer de próstata.
- Varones que tendrían interés en un tratamiento activo en caso de detectarse un cáncer potencialmente curable.

El efecto beneficioso del screening mediante PSA y tacto rectal en el cáncer de próstata no queda claro, por ello se diseñaron varios estudios para poder responder a cuestiones sobre la eficacia de dicho screening en términos de reducción de mortalidad.

7.1. ESTUDIO PLCO

El primer estudio puesto en marcha al respecto fue el **PLCO** (Prostate, Lung, colorrectal and Ovarian) (321) que comenzó en 1993 y finalizó en 2001. Los autores aleatorizaron un total de 76.693 varones (edad 55-74 años) procedentes de 10 centros americanos en dos grupos: grupo screening con un total de 38.348 varones y grupo control con 38350 pacientes. A los varones asignados al grupo de screening se les realizó un PSA anual durante 6 años y un tacto rectal anual durante 4 años (compliance >85%). Si el PSA era >4 ng/ml o el tacto rectal anormal se indicaba una biopsia prostática. Las características demográficas de ambos grupos fueron similares.

Se diagnosticaron un total de 2.820 casos de cáncer de próstata en el grupo screening y 2322 en el grupo control tras siete años de estudio. En total, 50 pacientes murieron en el grupo screening y 44 en el control. En el seguimiento a 10 años las muertes en el grupo screening fueron de 92 y en control de 82. Los autores concluyeron que no existían diferencias en cuanto a mortalidad por cáncer de próstata y que en el grupo screening se observó un 22% de incremento en el diagnóstico a 7 años de seguimiento. Los resultados a 10 años de seguimiento reflejan que este incremento es del 17%.

Este estudio no objetivó una reducción en la mortalidad en el grupo de screening, muy probablemente por la gran contaminación que existió en el grupo control pues en este colectivo, el 40% de los pacientes tuvo una determinación de PSA al año y en un 41% un tacto rectal. Estos porcentajes se vieron incrementados a los 6 años (52 y 46% respectivamente).

Otras de las limitaciones de este estudio fueron el tiempo de seguimiento limitado, el nivel de corte de PSA elevado y que el 44% tenían PSA previo, lo cual ocasiona un sesgo pues elimina a los tumores más agresivos.

7.2. ESTUDIO ERSPC

El otro gran estudio publicado es el **ERSPC** (European Randomized Study for Prostate Cancer) (322). Este estudio comenzó en 1994 y estaba formado por varios centros coordinadores en varios países europeos: Bélgica, España, Holanda, Francia,

Finlandia, Suecia y Suiza. En España el único centro que participó fue el servicio de Urología del Hospital de Getafe. Se reclutaron varones entre 45 y 75 años de edad, pero el grupo central de población objeto del estudio se situó finalmente para todos los centros entre los 55-69 años (162.387 varones). También se aleatorizaron a los pacientes en un grupo de screening y un grupo control.

En el grupo del screening se realizó la determinación sérica del PSA cada 4 años y se realizaron biopsias si el PSA ≥ 3 ng/ml. El tacto rectal se realizó en el momento de la biopsia prostática. No se realizó ningún test en los varones del grupo control.

En este estudio las tasas de mortalidad comenzaron a diferir después de los 7-8 años, observando una reducción significativa absoluta de 0.71 muerte por cáncer de próstata/1.000 varones (seguimiento de 8.8 años). El análisis del efecto de la edad sobre el screening fue significativa entre los 55-69 años y no significativa entre los 70-74 años y 50-54 años. La disminución en la tasa de muerte por cáncer de próstata en el grupo screening no puede ser atribuida a un único centro. En el diseño del estudio se estimó un poder del 86% para detectar una diferencia significativa del 25% o mayor en mortalidad por cáncer de próstata, asumiendo un nivel de cumplimiento del 82% en el grupo de cribado y un 20% de contaminación. La incidencia de cáncer de próstata detectada en el grupo de cribado fue 8.2% y 4.8% en el grupo control. La tasa de mortalidad específica por 1000 hombres relativa del grupo de cribado respecto al grupo de control fue 0.80 (95% IC 0.65-0.98; p:0.04).

Ésto significa que deben someterse a screening a 1410 hombres y, adicionalmente, tratar a 48 pacientes para prevenir una muerte por cáncer de próstata. La conclusión del estudio es que el cribado basado en el PSA reduce la tasa de muerte en un 20%.

No cabe duda que el sobrediagnóstico y el sobretratamiento son probablemente los efectos adversos más importantes del cribado del cáncer de próstata.

Tras la publicación de estos trabajos la Asociación Europea de Urología (EAU) (320) se pronunció al respecto concluyendo que:

- Los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para recomendar la adopción de screening poblacional para cáncer de próstata como política de salud pública a consecuencia del sobretratamiento que ocasionaría.

- Los actuales algoritmos de screening son insuficientes por la falta de especificidad y selectividad para tumores agresivos que requieren tratamiento. El desarrollo de nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos así como de técnicas de imagen son necesarias con urgencia para mejorar el valor predictivo de las herramientas de screening.

Ante estas evidencias es inevitable que surja una cuestión ¿Puede justificar mantener durante 10 años a 1410 hombres en un programa de screening para salvar una vida?

La respuesta la podemos obtener comparando con otros programas de screening: las mujeres participan en programas de detección de cáncer de mama donde es necesario seguir a 1000 mujeres durante el mismo período para salvar una vida. La reducción de la mortalidad por cáncer de próstata que ha probado el ERSPC es superior a los programas de prevención del cáncer de mama mediante mamografía (15-20%), pero el sobrediagnóstico es notablemente inferior en el screening para el cáncer de mama, colon y cervix (323).

Investigaciones futuras deben dirigirse a perfeccionar el diagnóstico del cáncer de próstata utilizando pruebas más sensibles y específicas que nos permitan conocer qué subgrupos de población se beneficiarían realmente del cribado y se podrá mejorar la eficiencia del cribado de esta patología y de su tratamiento.

III. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

A partir de estos objetivos nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. ***La tasa de incidencia del cáncer de próstata en nuestra área sanitaria es significativamente superior que la reflejada en el último registro publicado de cáncer de próstata en Canarias*** y similar a la tasa de incidencia de esta patología en España.
2. ***La gran mayoría de los pacientes que se diagnostican en nuestra área sanitaria son cánceres de próstata localizados con bajo riesgo de progresión.***
3. ***En España no existe un consenso en el protocolo de biopsia a realizar.***
El esquema de biopsia sextante, a pesar de estar desaconsejado se sigue empleando en la práctica clínica diaria de nuestro país.
4. ***Las biopsias de saturación (más de 20 cilindros) detectan más cáncer de próstata que los esquemas de biopsias más conservadores,*** es decir, que un esquema de biopsia con mayor número de cilindros extraídos obtiene mejor rendimiento en la detección del cáncer de próstata.
5. ***Las biopsias de saturación (más de 20 cilindros) no aumentan significativamente la detección de cáncer de próstata de bajo grado o clínicamente irrelevante.***
6. La ***biopsia de saturación es un procedimiento seguro*** que no supone un aumento del índice de complicaciones.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVOS

Teniendo en cuenta el estado actual del conocimiento sobre la epidemiología y factores de riesgo del cáncer de próstata así como la seguridad de la BTR y la controversia entre los diferentes esquemas de biopsia transrectal, planteamos los siguientes objetivos:

- **OBJETIVOS GENERALES:**

1. Describir la epidemiología del cáncer de próstata en nuestra área sanitaria.
2. Analizar, descriptivamente los distintos esquemas de biopsia transrectal en el diagnóstico del cáncer de próstata.
3. Explorar el rendimiento de los distintos esquemas de biopsia transrectal en el diagnóstico de cáncer de próstata.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

4. Cuantificar la tasa de incidencia del cáncer de próstata en nuestra área sanitaria.
5. Determinar las características sociodemográficas y clínicas del paciente diagnosticado de cáncer de próstata en nuestra área sanitaria.
6. Valorar la estratificación del riesgo de progresión de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en nuestro centro según el riesgo de progresión de la enfermedad.

7. Explorar la frecuencia en el uso de los distintos esquemas de BTR descritos en el marco teórico.
8. Conocer cuántos pacientes han sido sometidos a los diferentes esquemas de biopsias y el perfil clínico de dichos pacientes.
9. Constatar que los esquemas extendidos y de saturación son procedimientos seguros, analizando el índice de complicaciones en nuestro centro.
10. Analizar el rendimiento de la biopsia de próstata en función del número de cilindros obtenidos.
11. Comprobar que las tasas de diagnóstico de cáncer de próstata de bajo grado son similares a las de esquemas menos extensos.
12. Examinar la asociación entre el número de cilindros obtenidos y el riesgo de progresión.

	Hipótesis 1	Hipótesis 2	Hipótesis 3	Hipótesis 4	Hipótesis 5	Hiótesis 6
Objetivo 1	X					
Objetivo 2			X			
Objetivo 3				X		
Objetivo 4	X					
Objetivo 5	X					
Objetivo 6		X				
Objetivo 7			X			
Objetivo 8			X			
Objetivo 9						X
Objetivo 10				X		
Objetivo 11					X	
Objetivo 12			X	X		

Tabla 17. Correlación hipótesis-objetivos.

V. MATERIAL Y MÉTODO

V. MATERIAL Y MÉTODO

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Para la realización del análisis descriptivo de la incidencia del cáncer de próstata en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias (objetivos 1, 4, 5 y 6) utilizaremos una cohorte de pacientes que fueron diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias a lo largo del año 2010 (entre 1 de Enero de 2010 y 31 de Diciembre de 2010). Todos estos pacientes tienen confirmación anatomopatológica de cáncer de próstata (diagnóstico de novo en el período descrito) y pertenecen exclusivamente al área sanitaria correspondiente al Hospital Universitario de Canarias.
- Para poder llevar a cabo el apartado II de resultados (análisis descriptivo del total de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata e incluidos en el registro nacional de cáncer de próstata en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática) utilizaremos la totalidad de pacientes incluidos en el *“Estudio epidemiológico de Estimación de la Incidencia del Cáncer de Próstata en España-2010”* (objetivos 2, 7, 8). Se trata de una cohorte de 4087 pacientes, pertenecientes a 25 centros de referencia del ámbito nacional y representantes de cada comunidad autónoma, dentro de los cuales está incluida la cohorte de pacientes de nuestro centro del apartado anterior.

El *“Estudio Epidemiológico de Estimación de la Incidencia del Cáncer de próstata en España-2010”* es un estudio epidemiológico, prospectivo, multicéntrico, de ámbito nacional y no ligado a fármaco. La relevancia de este estudio no sólo radica en la importancia cuantitativa (se recogen datos del 21% de la población española expuesta a esta patología) y cualitativa de la muestra sino en que es un estudio pionero en nuestro país. Se trata del primer registro de cáncer de próstata realizado directamente por especialistas de Urología en nuestro país. Como se ha comentado con anterioridad participaron 25 centros

de referencia del territorio nacional, estando representadas prácticamente la totalidad de comunidades autónomas de nuestro país. El Hospital Universitario de Canarias ha sido el centro representativo de la Comunidad Autónoma de Canarias.

Como miembro del equipo investigador de dicho estudio y tras la elaboración de un proyecto de investigación, el cual fue valorado positivamente por el comité científico de dicho estudio, se me concedió la autorización para el acceso a los datos de la totalidad de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que se incluyeron en el mencionado estudio.

Los 25 centros que han participado en este estudio son:

- H. Gregorio Marañón, Madrid
 - H. Ramón y Cajal, Madrid
 - H. 12 de Octubre, Madrid
 - H. Puerta del Hierro, Madrid
 - H. Río Hortega, Valladolid
 - H. Virgen del Rocío, Sevilla
 - H. Virgen de las Nieves, Granada
 - H. Carlos Haya, Málaga
 - H. Virgen de la Macarena, Sevilla
 - H. Univ. Reina Sofía, Córdoba
 - H. Morales Meseguer, Murcia
 - Fundación Puigvert, Barcelona
 - H. Clínic i Provincial, Barcelona
 - H. Vall d Hebrón, Barcelona
 - H. Univ. de Bellvitge, Barcelona
 - H. Clínic Universitario, Valencia
 - H. General, Valencia
 - H. General Universitario, Alicante
 - H. Clínic, Zaragoza
 - H. de Basurto, Bilbao
 - H. Univ. Central, Asturias
 - Complejo Universitario A Coruña (CHUAC)
 - H. Univ. de Canarias, Sta. Cruz de Tenerife
 - H. Infanta Cristina, Badajoz
 - H. Virgen de la Salud, Toledo
- Para determinar el rendimiento de la biopsia de próstata y el riesgo de progresión del cáncer de próstata en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia, continuaremos estudiando la cohorte de pacientes incluidos en el

“Estudio epidemiológico de Estimación de la Incidencia del Cáncer de Próstata en España 2010” (objetivos 3, 10, 11 y 12).

- Para el análisis de la tasa de complicaciones de biopsias prostáticas (objetivo 9) utilizaremos una cohorte de pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal ecodirigida en el Hospital Universitario de Canarias en el año 2010 (Desde 1 Enero 2010 a 31 Diciembre de 2010). Se incluyen todas las biopsias realizadas en nuestro centro a lo largo de dicho periodo (590 pacientes), tanto las positivas para cáncer prostático como las negativas.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, epidemiológico, en el que los datos se han obtenido prospectivamente durante el año 2010 (desde 1 Enero 2010 a 31 Diciembre 2010) , multicéntrico, de ámbito nacional.

3. FUENTE DE INFORMACIÓN

Para el análisis de las biopsias prostáticas realizadas en el Hospital Universitario de Canarias (tanto las positivas para cáncer de próstata como las negativas para dicha patología) la fuente de información principal ha sido el Servicio de Anatomía Patológica encargado del análisis de cada una de los cilindros de la totalidad de biopsias prostáticas realizadas en nuestro centro. Así mismo para el estudio de las variables sociodemográficas, clínicas, patológicas y complicaciones de los pacientes con cáncer de próstata diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias, las fuentes de información principales han sido la historia clínica del paciente, la entrevista personalizada con el paciente o el contacto telefónico con el mismo.

Para el acceso a los datos del “Estudio de Incidencia del Cáncer de próstata en España-2010” fue necesario la realización por parte del investigador (la doctoranda) de

un proyecto de investigación, el cual fue evaluado favorablemente por el comité científico de dicho estudio y se me ha permitido el acceso a los datos de los 4087 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata e incluidos en dicho estudio y poder realizar el análisis objeto de nuestro estudio.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Para el análisis de la epidemiología del cáncer de próstata en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias los criterios de inclusión han sido los mismo que nos empleados en el “Estudio Epidemiológico de Estimación de la Incidencia del cáncer de próstata en España 2010”:
 - Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata entre el 1 Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2010.
 - Todos los pacientes tienen que tener confirmación anatomopatológica de cáncer de próstata del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro (en el periodo descrito en el apartado anterior).
 - Ser un diagnóstico de novo de cáncer de próstata.
 - Es imprescindible que el paciente pertenezca al área sanitaria de nuestro centro.
- Para el análisis de las complicaciones secundarias a la biopsia prostática transrectal ecodirigida:

- Pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal ecodirigida en el Hospital Universitario de Canarias entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2010
- Es imprescindible que el paciente pertenezca al área sanitaria de nuestro centro.

5. VARIABLES DE ESTUDIO

En base a los objetivos descritos las variables que se han analizado han sido las siguientes:

a. Variables sociodemográficas:

- Edad
- Etnia
- Índice de masa corporal (IMC)
- Antecedentes personales
- Antecedentes familiares

b. Variables relacionadas con el diagnóstico clínico:

- PSA
- Tacto rectal
- Volumen prostático
- Presencia de síntomas del aparato urinario
- Presencia de síntomas relacionados con el tumor
- Número de cilindros de biopsia prostática
- Gleason de las muestras remitidas de biopsia

- c. Variables relacionadas con complicaciones de biopsia prostática:
- Aparición de alguna complicación como autolimitada (24-48 h): hemorrágicas, infecciosas u obstructivas.
 - Aparición de alguna complicación mayor que ha requerido ingreso hospitalario (retención urinaria asociada a sepsis o insuficiencia renal, hematuria macroscópica severa o sepsis grave)
- d. Clasificación de pacientes y estadios clínicos:
- Clasificación TNM: extensión local, linfática y a distancia.
 - Clasificación por estadios del cáncer de próstata: localizado, localmente avanzado, con afectación ganglionar y con afectación metastática.
 - Riesgo de progresión de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado, según criterios D'Amico.
- e. Número total de biopsias realizadas durante el año 2010 en cada uno de los centros participantes.
- f. Número total de biopsias positivas para cáncer de próstata (de novo) realizadas durante el año 2010 en cada uno de los centros participantes.

6. PROCEDIMIENTO

Para la realización del apartado I de resultados (análisis descriptivo de la incidencia del cáncer de próstata en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias) se realizará en primer lugar un análisis descriptivo de las variables contempladas en el estudio con el objeto de conocer la distribución de las mismas. Para calcular la tasa cruda de incidencia del cáncer de próstata en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias utilizaremos el número de casos detectados en nuestro centro y la población en riesgo en la población de referencia. Las cifras de la población

de referencia española se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha de 1 de Enero de 2010. La población de referencia del Hospital Universitario de Canarias se obtuvo mediante contacto directo con la gerencia de dicho centro.

Para llevar a cabo el análisis de resultados II (análisis descriptivo del total de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata e incluidos en el registro nacional de cáncer de próstata en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática) se han clasificado al total de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata e incluidos en el estudio (4087 pacientes) en cuatro grupos, en función del número de cilindros obtenidos durante la biopsia prostática transrectal:

- Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en una biopsia de **≤6** cilindros.
- Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en una biopsia de **7-12** cilindros.
- Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en una biopsia de **13-19** cilindros.
- Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en una biopsia de **≥20** cilindros.

Una vez clasificados a los 4087 pacientes en su grupo correspondiente en función del número de cilindros se analizarán las variables sociodemográficas, clínicas y patológicas anteriormente descritas en cada uno de los diferentes grupos/esquemas de biopsias de próstata.

Para calcular el rendimiento de la biopsia prostática, en primer lugar se procede al cálculo de la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata en cada uno de los centros participantes en el estudio (relación entre el número de casos diagnosticados de cáncer de próstata y número total de biopsias realizadas). Posteriormente se analizará el perfil de esquemas de biopsias (número de cilindros obtenidos) empleados en los diferentes centros participantes, y se tratará de dar respuesta a una de las hipótesis anteriormente planteadas (¿Existe mayor tasa diagnóstica en aquellos centros que realizan esquemas extendidos o de saturación?).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos en los cuadernos de recogida de datos se tabularon en una base de datos específica para el estudio, creada utilizando el software estadístico SPSS 14.0. Se aplicaron sobre los datos reglas de coherencia interna y rangos para controlar las incoherencias y/o correcciones en la recogida de datos y la tabulación. Algunas de las variables fueron recodificadas para la mejor descripción de la muestra en torno a puntos de corte de uso habitual.

- El número de cilindros de biopsia se dividió en 4 grupos: ≤ 6 , 7-12, 13-19 y ≥ 20 .
- La edad del paciente se recodificó en cuatro grupos: <60 , 60-71, 71-75 y >75 .
- el Gleason total se dividió en 4 grupos: <6 , 6, 7 y >7 (para la categoría 7 se estudiaron las subcategorías 3+4, 4+3 y 2+5).
- Para la clasificación de estadio clínico se consideró Cáncer de Próstata localizado a los tumores T1-T2c, N0 ó Nx y M0 ó Mx; Cáncer de Próstata localmente avanzado, T3-T4, N0 ó Nx y M0 ó Mx; Cáncer de Próstata con afectación linfática sin metástasis, N1 y M0 ó Mx; y Cáncer de Próstata con metástasis, a los tumores M1.
- Dentro de esta clasificación, según los criterios de D'Amico, en el grupo de Cáncer de Próstata localizado se consideró de bajo riesgo a los tumores T1-T2a y Gleason <7 y PSA ≤ 10 ng/ml; de riesgo intermedio, a los tumores T2b o Gleason=7 ó PSA >10 y ≤ 20 ng/ml; y de alto riesgo a los tumores T2c o PSA >20 ng/ml o Gleason >7 .

Se calculó la tasa de diagnóstico para cada centro participante en función del número de biopsias realizadas anualmente y el número de casos positivos identificados. Se obtuvieron tablas de contingencia para las diferentes variables socio-demográficas, clínicas y de estadificación (categóricas o categorizadas) en función del número de cilindros biopsiados.

VI. RESULTADOS

RESULTADOS

A. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

1) INCIDENCIA BRUTA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

Entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de ese mismo año se diagnosticaron en el Hospital Universitario de Canarias 191 nuevos casos de cáncer de próstata. Todos ellos eran pacientes adscritos al área sanitaria de influencia del Hospital Universitario de Canarias y en todos ellos existe confirmación histopatológica del diagnóstico.

2) ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

El rango de edad de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata participantes en este estudio fue de 44 a 85 años, con una media de edad de 69.52 años (± 8.04). El peso de estos pacientes osciló entre los 56 Kg y los 115 Kg, con una media de 78.36 (± 10.63). La talla se sitúa en rangos de 150-192 cm, con una estatura media de 171.35 (± 7.76).

El índice de masa corporal (IMC) también ofrece una amplia variabilidad, de 19.38 a 40.65, con un IMC medio de 26.69 (± 3.07) (tabla 18).

DESCRIPTIVOS: SOCIO-DEMOGRÁFICOS					
	media	D.T	mediana	mínimo	máximo
Edad	69,52	8,04	70	44	85
Peso	78,36	10,63	76	56	115
Talla	171,35	7,76	171	150	192
IMC calculado	26,69	3,07	26,32	19,38	40,65

Tabla 18. Resumen de aspectos sociodemográficos como son la edad, el peso, talla y e IMC en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata pertenecientes al área sanitaria de referencia del Hospital Universitario de Canarias

Un 15.18% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias eran menores de 60 años, un 36.65% presentaban edades comprendidas entre 60 y 70 años, un 23.04% en edades entre 70 y 75 años y un 25.13% eran pacientes de más de 75 años (figura 74).

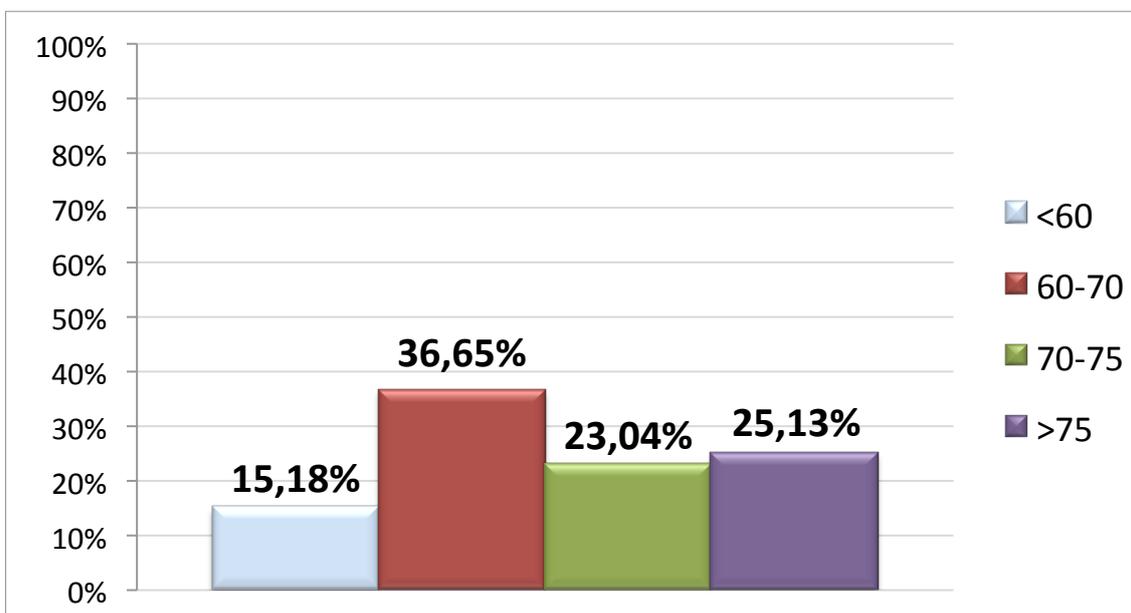


Figura 74. Distribución por edades de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Hospital Universitario de Canarias.

Todos los pacientes diagnosticados en dicha área sanitaria eran de etnia caucásica. En ningún caso el cáncer de próstata se diagnosticó en población afroamericana o hispana (figura 75).

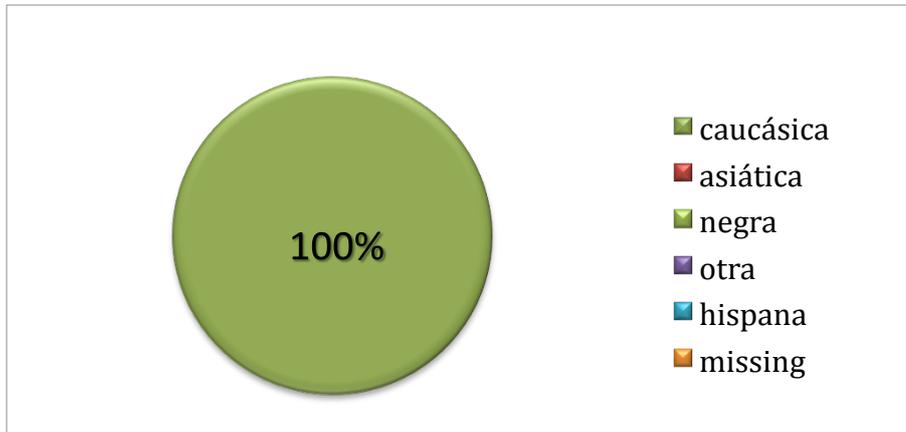


Figura 75. Distribución de etnias en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias (HUC).

Un factor etiológico ampliamente descrito e investigado en relación al cáncer de próstata es la susceptibilidad genética. En el grupo de pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias un 2.62% presentaban algún tipo de antecedente familiar de cáncer de próstata. De este 2.62% el 80% de los casos eran familiares afectados de primer grado (padre y/o hermanos) (figura 76).

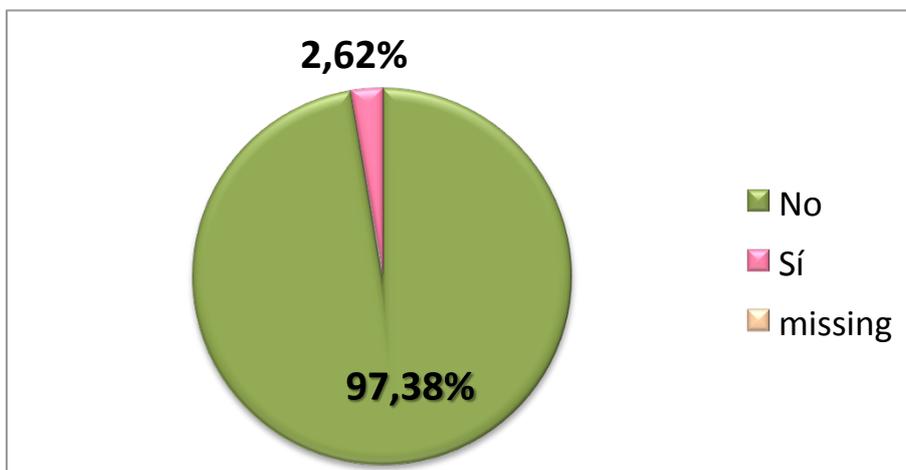


Figura 76. Antecedentes familiares en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata del Hospital Universitario de Canarias

3) ASPECTOS CLÍNICOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

En relación al espectro clínico de presentación del cáncer de próstata en esta cohorte, el 97,91% eran asintomáticos, sólo un 2,09% presentó algún síntoma asociado al tumor (figura 77). De los que presentaban síntomas (2,09%), el más frecuente fue el síndrome constitucional con un 75%, seguido del dolor óseo (50%) (figura 78).

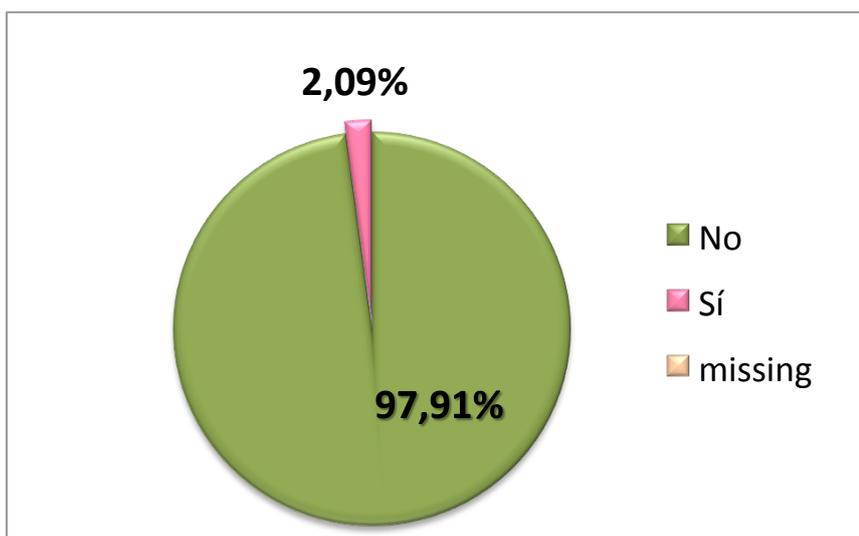


Figura 77. Porcentaje de pacientes con síntomas clínicos en el momento del diagnóstico

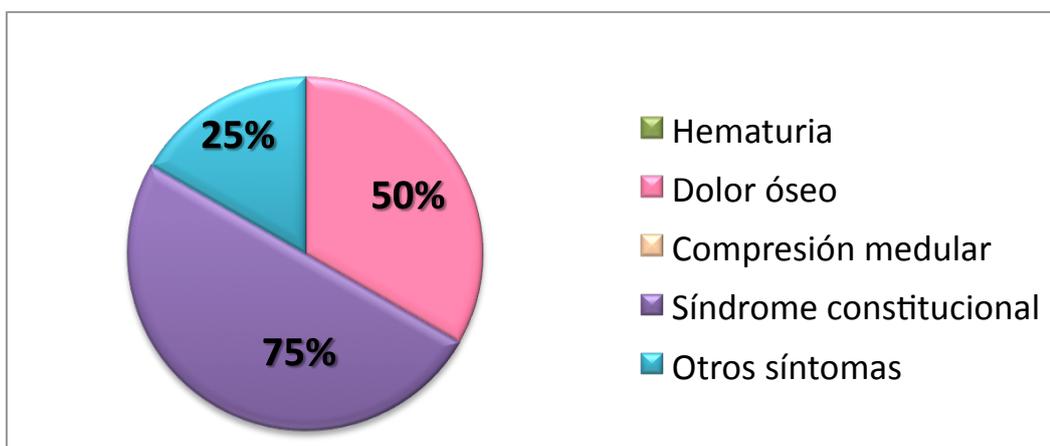


Figura 78. Síntomas más frecuentes presentados por los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias. (Total de sintomáticos: 2,09%).

En relación a la sintomatología relacionada con el órgano prostático tales como disuria, frecuencia urinaria, nicturia o disminución del flujo miccional, un 79.58% no presentaban síntomas prostáticos frente a un 20.42% que consultaron o que revelaron algún problema de este tipo (figura 79).

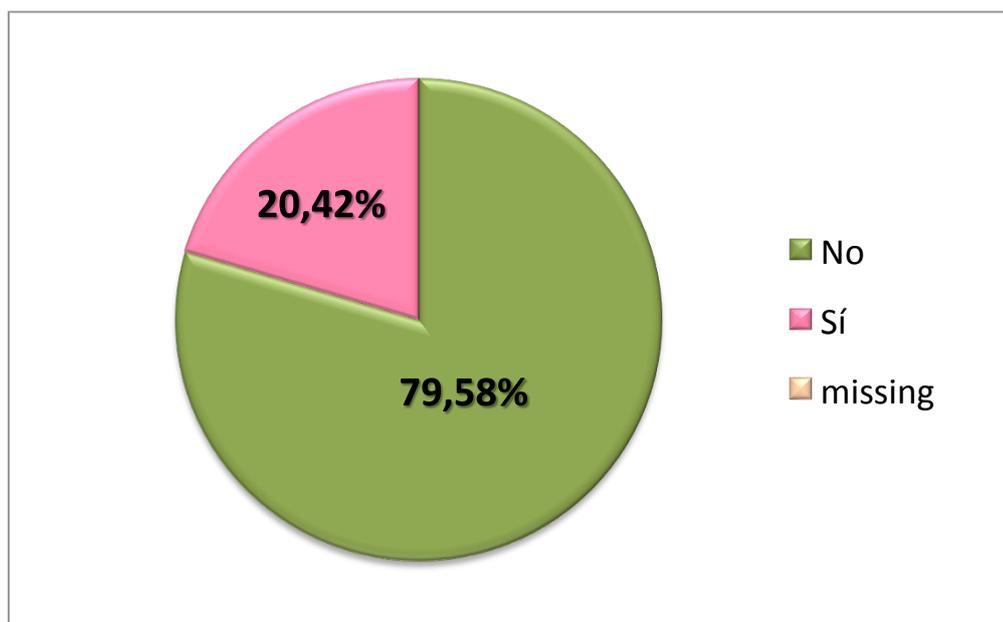


Figura 79. Presencia de síntomas prostáticos en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

El perfil del paciente diagnosticado de cáncer de próstata en esta cohorte es un paciente que en el 61,26% de los casos presenta alguna comorbilidad asociada. Sólo un 38.74% no presentaban ninguna comorbilidad asociada (tabla 19).

Las principales comorbilidades detectadas fueron la diabetes mellitas, la HTA, otros trastornos endocrino-metabólicos o patologías cardíacas y pulmonares. (figura 80).

CON ALGUNA COMORBILIDAD		
	Frecuencia	%
Sí	117	61,26
No	74	38,74
Total	191	100,00
Missing	-	-

Tabla 19. Comorbilidades asociadas de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

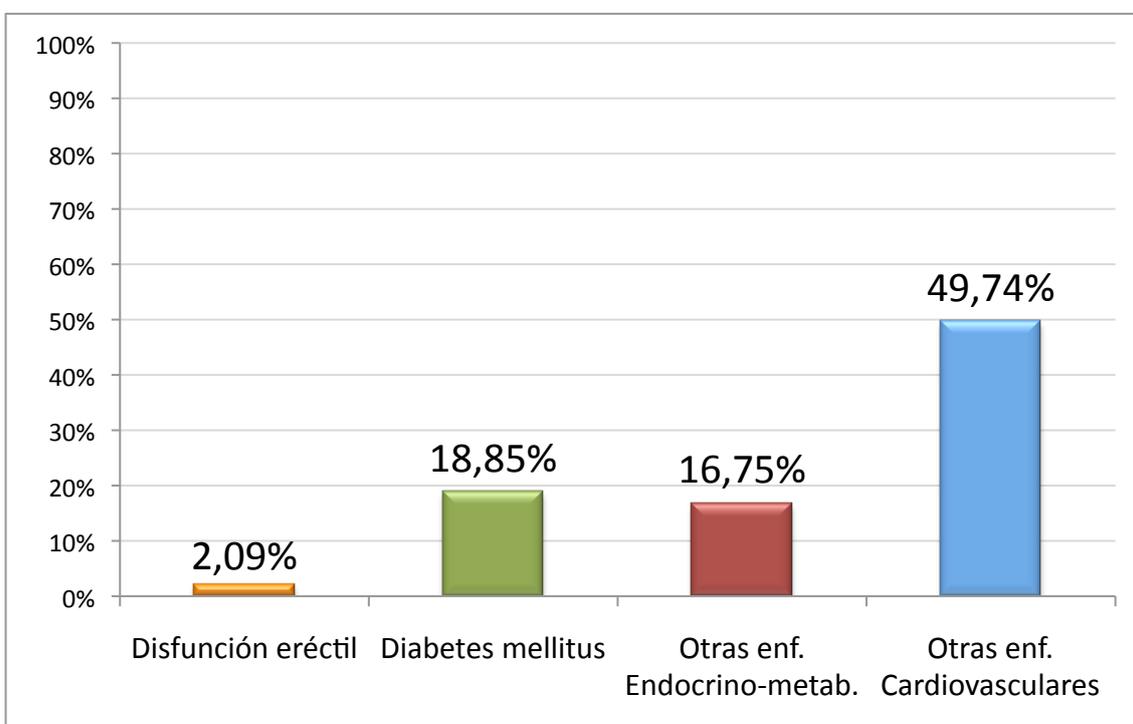


Figura 80. Comorbilidades asociadas a la cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

El tacto rectal es un elemento clave en el diagnóstico del cáncer de próstata. Por un lado aporta datos relativos al volumen de la glándula prostática y por otro lado indica si existen signos sospechosos de malignidad o no.

En relación a la primera cuestión, la volumetría prostática estimada mediante tacto rectal, un 32,42% presentaban tactos rectales compatibles con próstatas grado I

(20-30 gr), el 52.88% compatibles con próstatas grado II (30-50 gr), el 9.95% eran próstatas grado III (50-80 gr) y sólo un 3.66% eran compatibles con próstatas de más de 80 gr, es decir, grado IV. En un 1.05% no se disponen datos al respecto (figura 81).

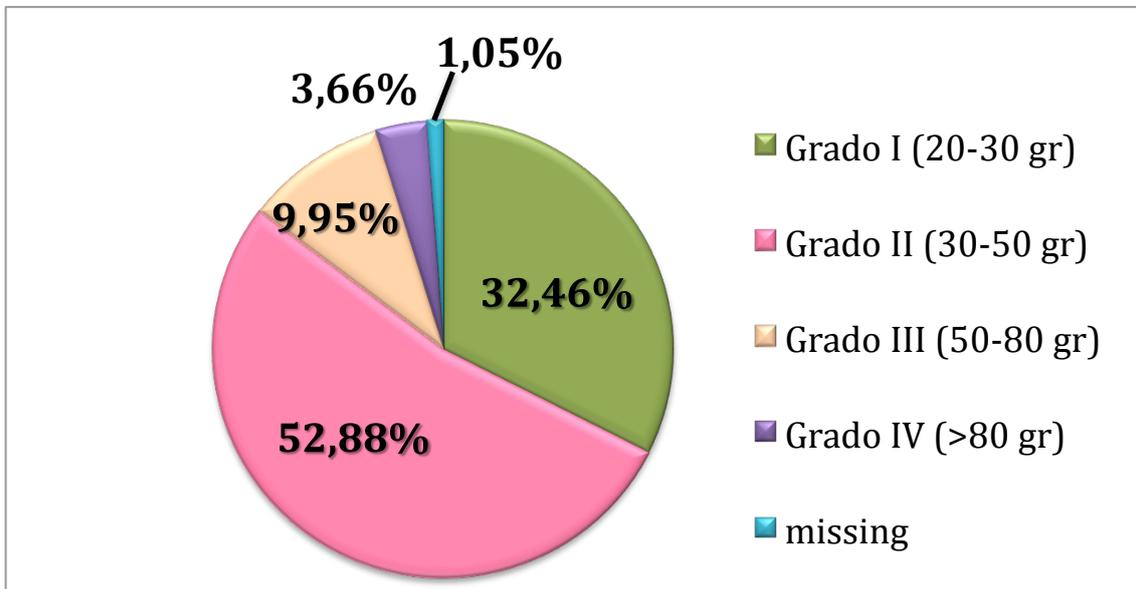


Figura 81. Volumetría prostática medida por tacto rectal en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias

La información relativa a la malignidad del tacto rectal se obtuvo en el 98.43% de los pacientes.

El 73.30% tenían tactos rectales normales, mientras que el 25.13% eran patológicos o sospechosos de malignidad prostática (figura 82).

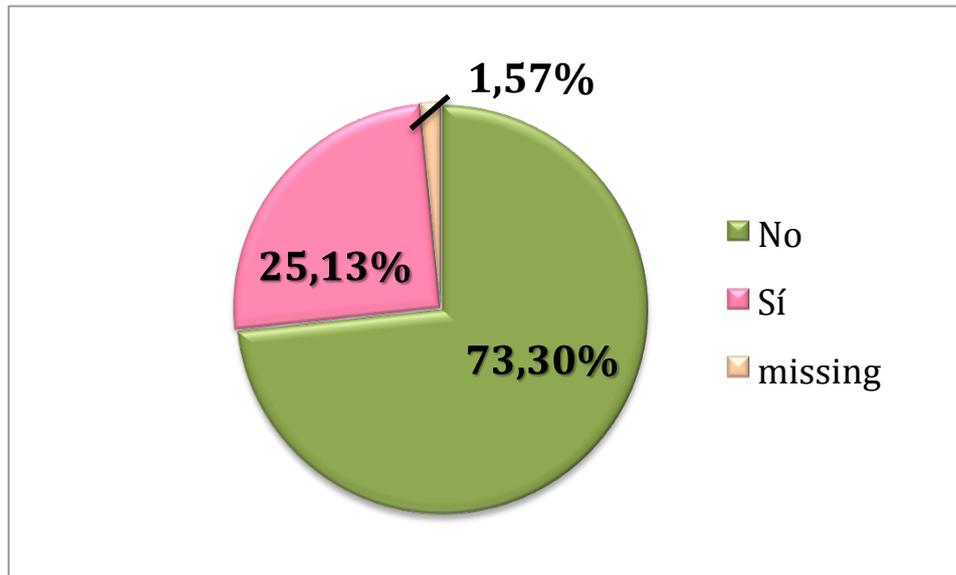


Figura 82. Sospecha de malignidad en tacto rectal en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata del Hospital Universitario de Canarias.

Las pruebas complementarias empleadas en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata fueron fundamentalmente la ecografía (abdominal o transrectal) y la determinación sérica del PSA.

En relación a la volumetría prostática medida por ecografía, oscila entre los 7 y los 157 cc, con un volumen medio de 43.94 cc (± 22.57) (tabla 20). El residuo postmiccional, medido por ecografía abdominal osciló entre los 0 y los 200 ml, con una media de 20.45.

RESULTADOS DE LA ECOGRAFÍA DE PRÓSTATA						
	media	D.T.	mediana	Pc25-Pc75	mínimo	máximo
Volumen (cc)	43,94	22,57	40	29-52	7	151
Residuo (ml)	20,45	55,23	0	0-0	0	200

Tabla 20. Resultados de ecografía prostática (volumen y residuo postmiccional) en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

El valor sérico de PSA en esta cohorte de pacientes varió desde 1.52 ng/mL y 1110 ng/mL. Debido a los valores extremos tan distantes utilizaremos la mediana

como reflejo de la situación más común en este grupo de pacientes, con un valor de 6.79ng/mL (tabla 21).

RESULTADOS DEL VALOR PSA						
	media	D.T.	mediana	Pc25-Pc75	mínimo	máximo
PSA (ng/ml)	21,54	105,55	6,79	5,15-9,93	1,52	1110

Tabla 21. Resultados del valor sérico de PSA en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

Si clasificamos a los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en función del valor sérico del PSA, existe un 5.24% de pacientes que han sido diagnosticados con valores de PSA ≤ 4 ng/mL, un 69.11% con PSA sérico comprendido entre 4-10 ng/mL, el 16.75% en el momento del diagnóstico presentaba cifras de PSA entre 10-20 ng/mL y un 7.33% presentaban PSA > 20 ng/mL (figura 83).

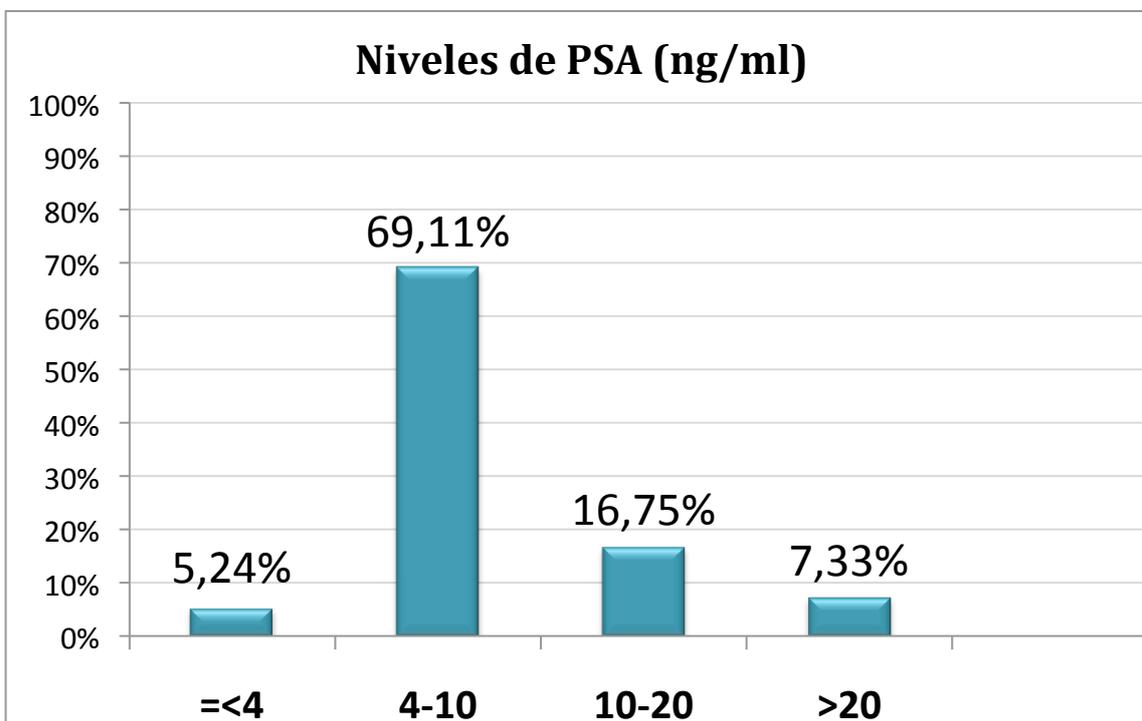


Figura 83. Clasificación de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias según diferentes rango de PSA.

En el 98.95% de los casos se llegó al diagnóstico histopatológico por biopsia prostática transrectal ecodirigida. Sólo en un 1.05% el diagnóstico fue un hallazgo casual en al análisis anatomopatológico de fragmentos prostáticos inicialmente diagnosticados de hiperplasia prostática benigna.

Referente al número de cilindros extraídos en la biopsia prostática, sólo en un 3.66% el número de cilindros obtenidos fue 8-10, en el 34.55% de las biopsias de obtuvieron de 11 a 14 cilindros y el 59,69% el número de cilindros obtenidos superó los 14. No se han realizado biopsias sextantes en el Hospital Universitario de Canarias (figura 84).

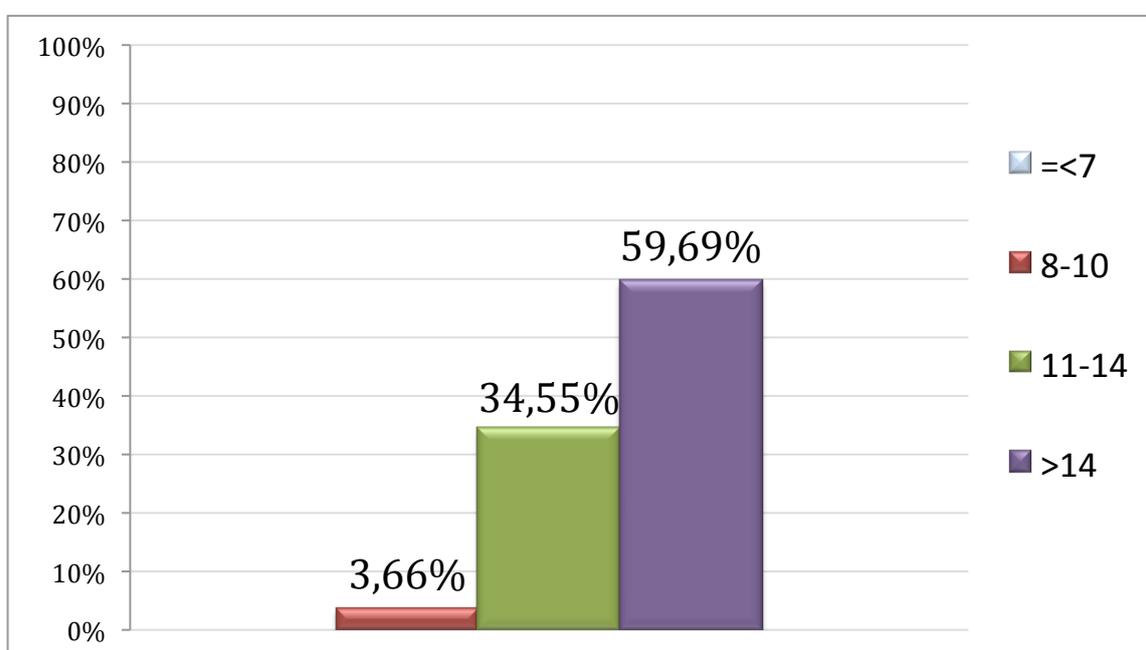


Figura 84. Número de cilindros obtenidos en las biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

Si nos adentramos en el análisis anatomopatológico de los cilindros obtenidos mediante biopsia transrectal prostática, en el 73,82% el Gleason identificado fue el 6 (3+3), seguido del 7 con un 13.09%. Sólo en un 5.24% el Gleason fue superior a 7 e inferior 6 en el 7.85%.

De entre los pacientes con biopsias compatibles con Gleason 7, el patón más frecuente observado fue el 3+4 en un 60% frente al 4+3 en un 40% (figura 85).

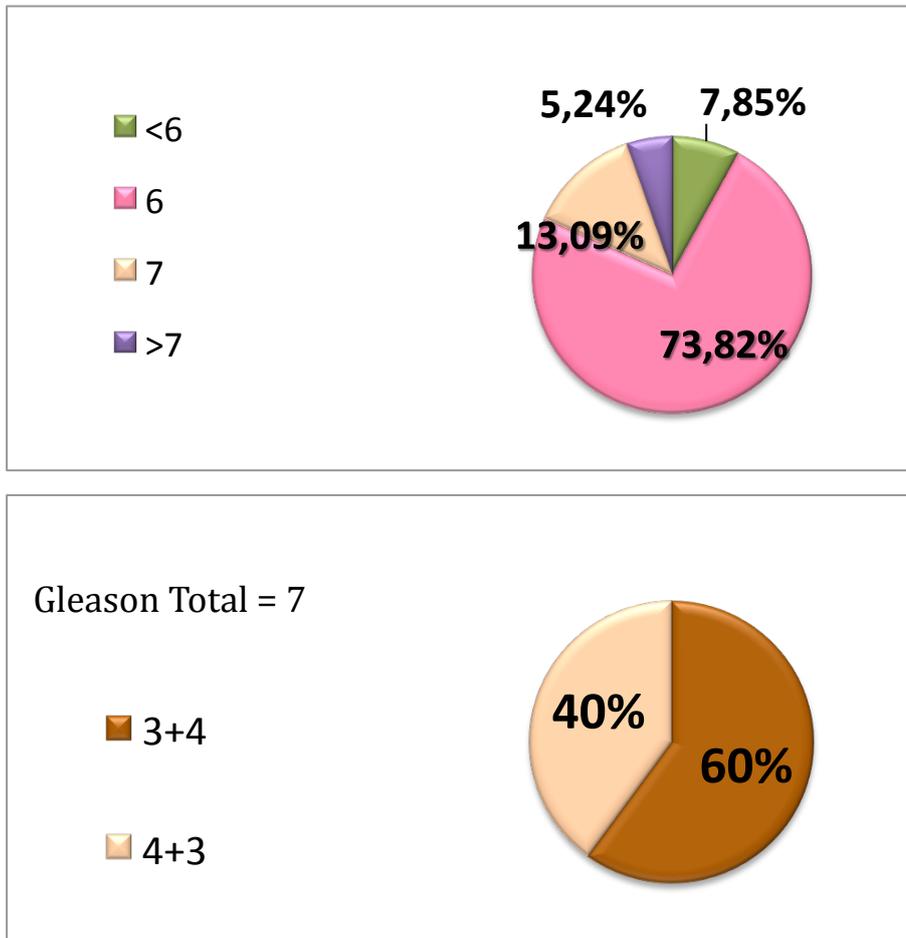


Figura 85. Distribución de los diferentes patrones de Gleason en las biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

La clasificaciónn TNM clínica es la empleada de manera rutinaria en el cáncer de próstata, previo al análisis de las piezas de prostatectomía radical. Permite clasificar a los pacientes atendiendo a tres aspectos claves: la extensión local (T), la extensión ganglionar (N) y la diseminación a distancia (M).

En relación a la extensión local del cáncer de próstata en esta cohorte de pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias, se clasificaron como T1 un 75.39%, es decir, localizados intraprostáticos, no palpables. La mayoría de ellos son T1c (72.77%), es decir, pacientes asintomáticos diagnosticados casualmente por elevación sérica del PSA. Un 19.9% son clasificados inicialmente como T2 (T2a: 8.38%, T2b:

8.38% y T2c: 3.14%). Sólo un 2.61% son a priori T3, es decir, con extensión extracapsular (T3a: 2.09%, T3b:0.52%) (figura 86).

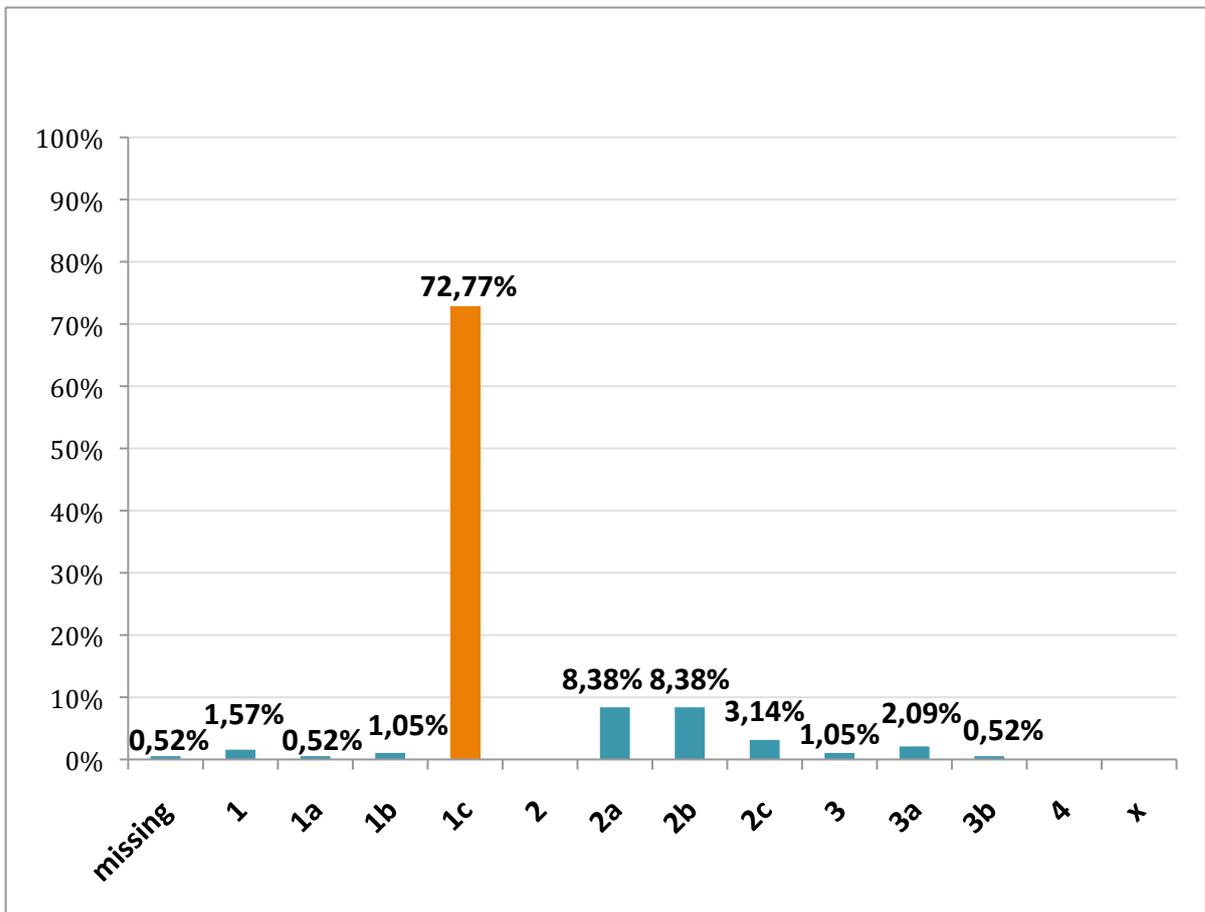


Figura 86. Clasificación TNM (T) de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias

A la hora de valorar la extensión linfática según esta misma clasificaciónn apreciamos que en la mayoría de los pacientes, el 94.76% no tenían afectación de estructuras ganglionares vecinas, sólo un paciente (0.52%) presentaba adenopatías en el momento del diagnóstico y hasta en un 3.66% de estos pacientes no se valoró la posible la posible afectación ganglionar (Nx) (tabla 22, figura 87).

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES		
	Frecuencia	%
missing	2	1,05
0	181	94,76
1	1	0,52
x	7	3,66
total	191	100,00

Tabla 22. Clasificación TNM (N) de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

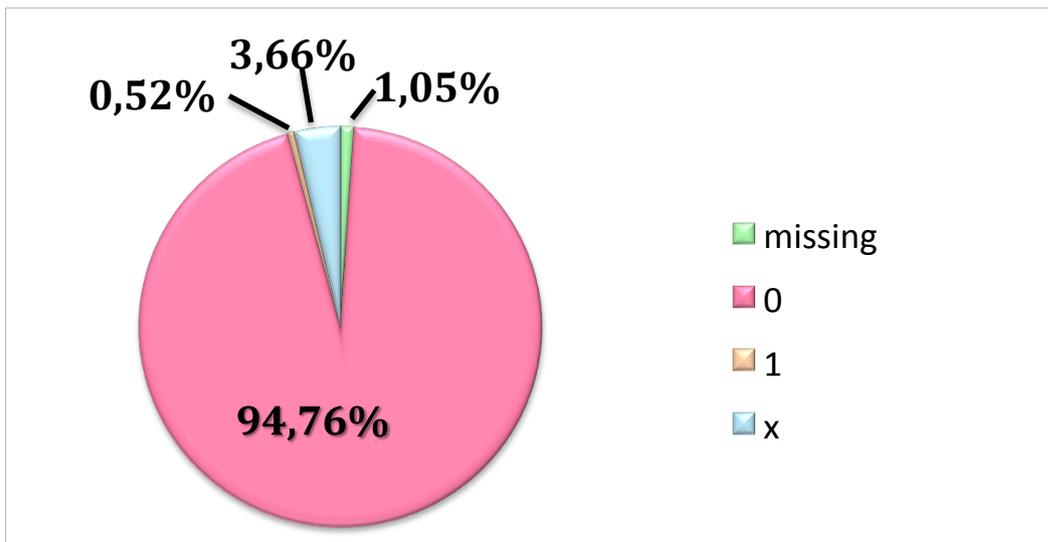


Figura 87. Clasificación TNM (N) de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

Referente a la afectación metastásica, sólo dos pacientes presentaron metástasis en el momento del diagnóstico (1.05%), el 94.24% no presentaba afectación metastásica y en un 3.66% no es posible determinar si existía o no tal afectación. (tabla 23 y figura 88).

METÁSTASIS A DISTANCIA		
	Frecuencia	%
missing	2	1,05
0	180	94,24
1	2	1,05
x	7	3,66
total	191	100,00

Tabla 23. Clasificación TNM (M) de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

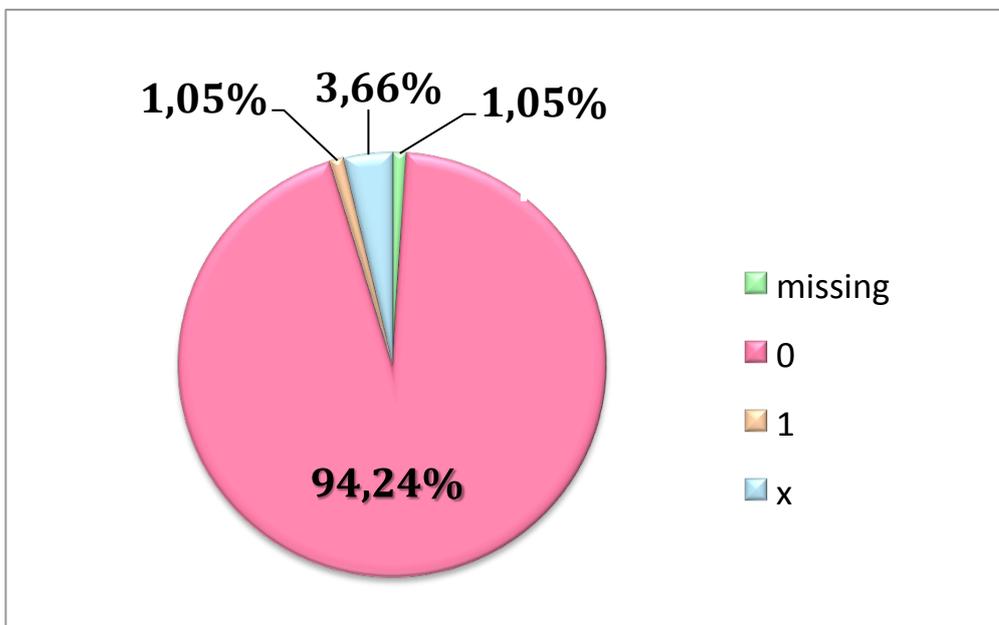


Figura 88. Clasificación TNM (M) de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

4) ESTADÍOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

De los 191 pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias en el año 2010, 178 pacientes, el 93.19% fueron cánceres de próstata localizados, tres pacientes (1.57%) eran, a priori, localmente avanzados, no se diagnosticaron pacientes con afectación linfática aislada y 2 pacientes presentaron metástasis, con o sin afectación linfática concomitante, en el momento del diagnóstico (tabla 24, figura 89).

DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESTADIO CLÍNICO			
	Frecuencia	%	% válido
Localizado	178	93,19	97,27
Localmente avanzado	3	1,57	1,64
Afectación linfática sin metást.	-	-	-
Metastásico	2	1,05	1,09
Total	183	95,81	100,00
missing	8	4,19	
Total	191	100,00	

Tabla 24. Distribución según estadio clínico de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

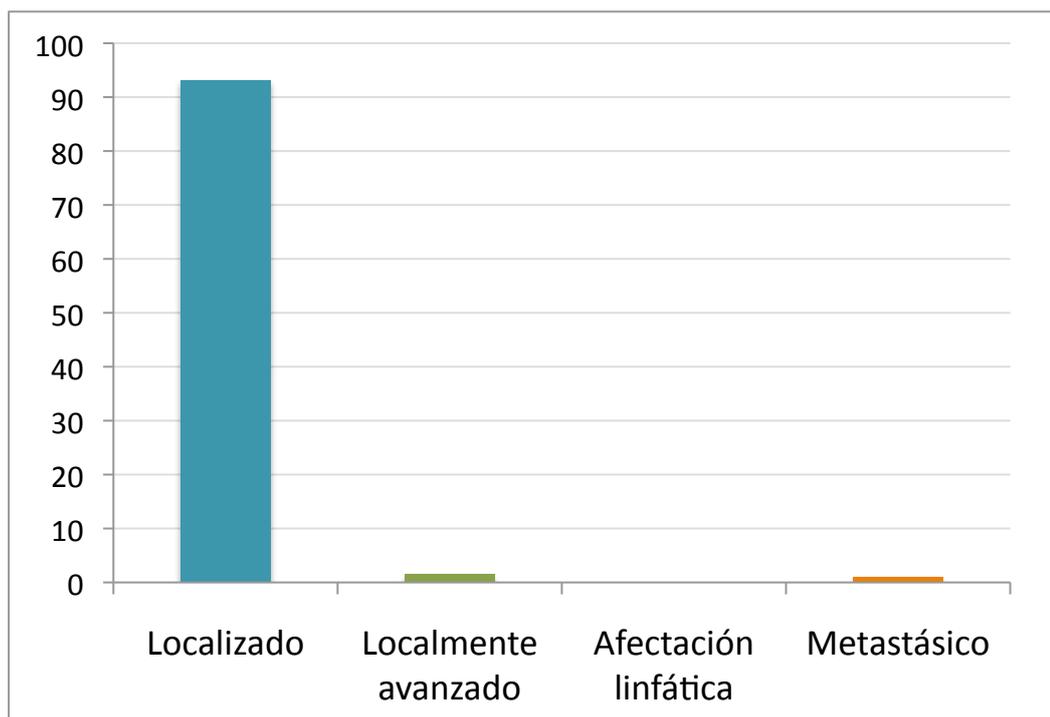


Figura 89. Distribución según estadio clínico de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias.

5) ANÁLISIS DEL RIESGO DE PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

Como se ha comentado en el apartado anterior, el 93,19% de los pacientes diagnosticados en nuestro centro de cáncer de próstata a lo largo del período previamente descrito, eran cánceres de próstata localizados.

Se aplican para ello los criterios D'Amico, que clasifican el cáncer de próstata localizado en función del riesgo de progresión, y que han sido comentados ampliamente en el marco conceptual de esta tesis. Ciñéndonos a dicha clasificación, son tumores localizados con bajo riesgo de progresión el 57,07% (109 pacientes), con riesgo intermedio de progresión el 20,94% (40 pacientes) y un total de 28 pacientes, es decir, el 14,66% presentaban riesgo elevado de progresión (tabla 25, figura 90).

RIESGO PROGRESIÓN DE CaP LOCALIZADO			
	Frecuencia	%	% válido
No Localizado	5	2,62	2,75
Localizado bajo riesgo	109	57,07	59,89
Localizado riesgo intermedio	40	20,94	21,98
Localizado riesgo algo	28	14,66	15,38
Total	182	95,29	100,00
missing	9	4,71	
Total	191	100,00	

Tabla 25. Riesgo de progresión de cáncer de próstata localizado en los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias.

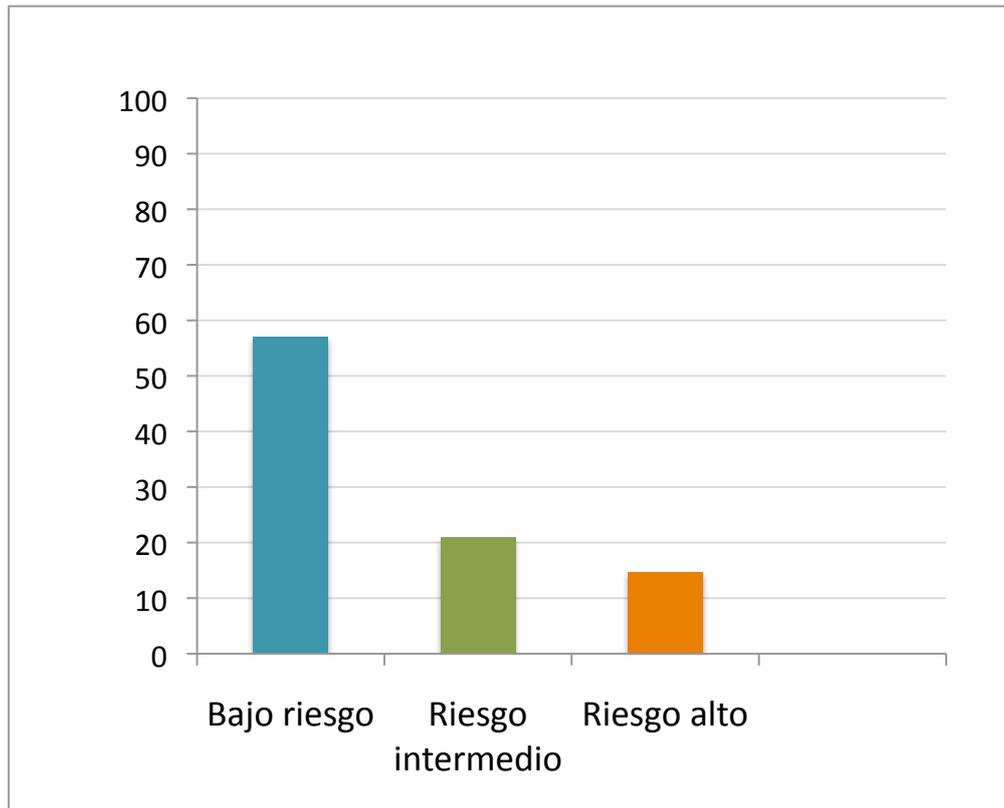


Figura 90. Riesgo de progresión de cáncer de próstata localizado en los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias.

6) TASA DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL ÁREA DE REFERENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS AJUSTADA A POBLACIÓN ESPAÑOLA

Para poder calcular la tasa de incidencia del cáncer de próstata en el área de referencia del hospital Universitario de Canarias es necesario disponer de datos poblacionales de dicha área sanitaria. Para ello se han obtenido datos del Instituto Nacional de Estadística de la población de referencia a fecha del 1 Enero del 2010. Una vez clasificados a los pacientes en su rango de edad correspondiente y ponderados por dichas cifras poblacionales se ha calculado una tasa de incidencia global en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias de **77,23**. Es decir que por cada 100.000 habitantes 77,73 presentarán cáncer de próstata en nuestra área sanitaria.

H. Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife				
Tenerife	Casos estudio	Población estudio ajustada	Tasa Incidencia	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS
<45	1	130.661,14	0,77	0,49
45-49	1	17.279,07	5,79	0,41
50-54	5	14.226,99	35,14	2,46
55-59	16	11.987,41	133,47	8,01
60-64	27	10.716,37	251,95	12,60
65-69	43	9.662,05	445,04	17,80
70-74	41	7.267,67	564,14	16,92
75-79	37	5.946,43	622,22	12,44
80-84	19	3.356,24	566,11	5,66
>=85	1	2.273,06	43,99	0,44
Total	191	213.376,42		77,23
missing	0			
TOTAL	191			

Tabla 26. Tasa de incidencia del cáncer de próstata en el área de referencia del Hospital Universitario de Canarias

B. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES SECUNDARIAS A BIOPSIA PROSTÁTICA TRANSRECTAL REALIZADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS EN EL AÑO 2010.

Para realizar el análisis sobre la seguridad de las biopsias prostáticas hemos analizado el total de biopsias prostáticas realizadas en el Hospital Universitario de Canarias en el año 2010.

En el año 2010 se realizaron en el Hospital Universitario de Canarias un total de 590 biopsias transrectales de próstata. Como se ha comentado anteriormente, el número de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata ha sido de 191 casos, con lo cual la tasa de diagnóstico (por biopsia transrectal) de nuestro centro en el año 2010 ha sido de 0.32, es decir, un 32% de las biopsias que se realizan son positivas para cáncer de próstata.

La distribución de las biopsias prostáticas en función del número de cilindros obtenidos en el año 2010 ha sido la siguiente (figura 91):

- Biopsias de ≤ 6 cilindros: ningún paciente (0%)
- Biopsias de 7-12 cilindros: 100 pacientes (16.94%)
- Biopsias de 13-19 cilindros: 254 pacientes (43.05%)
- Biopsias de ≥ 20 cilindros: 236 pacientes (40%)

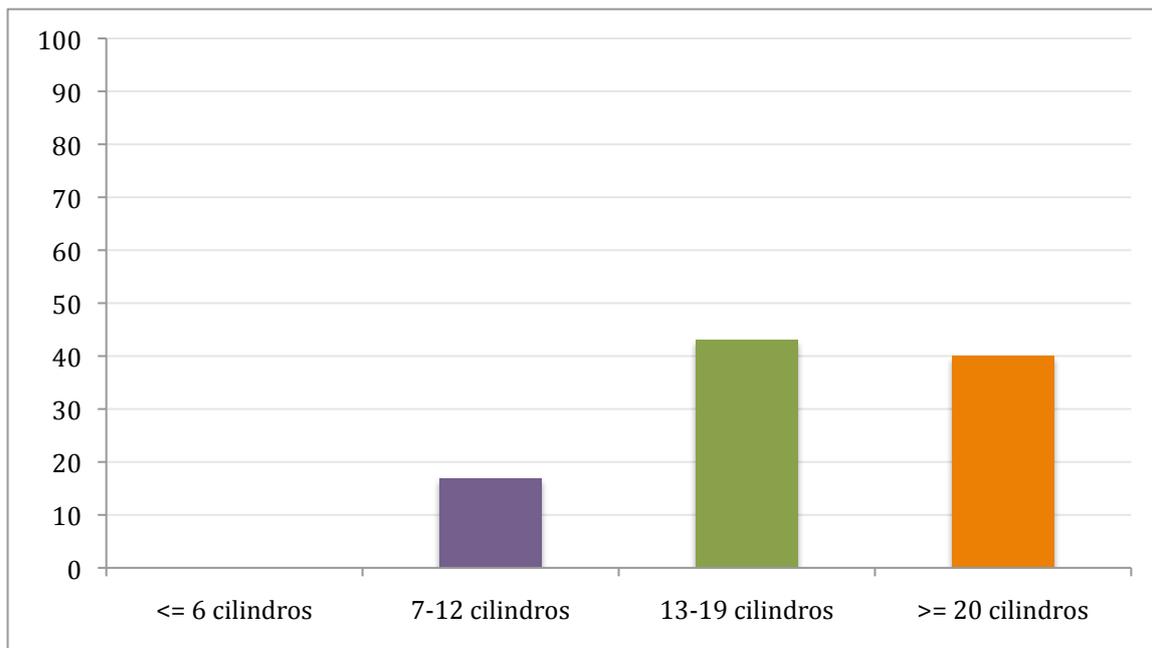


Figura 91. Distribución del total de biopsias realizadas en el año 2010 en el Hospital Universitario de Canarias en función del número de cilindros obtenidos en la misma (n=590)

Para realizar el análisis de las complicaciones secundarias a biopsia transrectal, éstas se han clasificado en complicaciones hemorrágicas (hematuria, rectorragia, hematoquecia, hemospermia y uretrorragia), complicaciones infecciosas (disuria, frecuencia, fiebre, infección del tracto urinario sintomática que ha requerido asistencia en el servicio de Urgencias, orquitis y prostatitis), complicaciones obstructivas (retención aguda urinaria) y complicaciones mayores que han requerido ingreso (sepsis, hematuria macroscópica severa o retención urinaria asociada a sepsis).

El **50.84%** de los pacientes (300 pacientes) sometidos a biopsia prostática *no ha presentado ninguna complicación.*

En relación a los pacientes que sí han presentado algún tipo de complicación (49.15%), las *complicaciones hemorrágicas autolimitadas* (24-48 horas post-biopsia) han supuesto el 46.61% del total de complicaciones: hematuria (17.45%), rectorragia (11.69%), hematoquecia (8.98%), hemospermia (8.47%) y uretrorragia (0.84%).

Las *complicaciones infecciosas* han supuesto el 21.86% del total de complicaciones: disuria (5.25%), frecuencia (5.25%), fiebre (2.88%), ITU sintomática

que requirió atención en servicio de Urgencias (2.54%), orquitis (0.16%) y prostatitis (1.01%).

Cuatro pacientes (0.67%) tuvieron *retención aguda urinaria* y requirieron sondaje vesical, en los 4 pacientes la anatomía patológica de la biopsia no mostró signos de malignidad y 2 de ellos fueron posteriormente intervenidos de adenomectomía prostática.

Las *complicaciones más severas que han requerido ingreso* han supuesto el 1.18% (7 pacientes): sepsis (0.50%), hematuria macroscópica (0.50%) y retención urinaria asociada a sepsis (0.16%). En ningún caso se produjo la muerte por complicaciones secundarias a dicho procedimiento (tabla 27).

COMPLICACIONES	Nº PACIENTES	%
Complicaciones hemorrágicas	275	46.61%
(autolimitadas):	• 103	• 17.45 %
• Hematuria	• 69	• 11.69 %
• Rectorragia	• 53	• 8.98 %
• Hematoquecia	• 50	• 8.47 %
• Hemospermia	• 5	• 0.84 %
• Uretrorragia		
Complicaciones infecciosas:	129	21.86 %
• Disuria	• 31	• 5.25 %
• Frecuencia	• 31	• 5.25 %
• Fiebre	• 17	• 2.88 %
• ITU sintomática (atención Urgencias)	• 15	• 2.54 %
• Orquitis	• 1	• 0.16%
• Prostatitis	• 6	• 1.01 %
Complicaciones obstructivas:		
• RAO	4	0.67%
Complicaciones mayores (ingreso):	7	1.18%
• Sepsis	• 3	• 0.50 %
• Hematuria	• 3	• 0.50 %
• RAO + sepsis	• 1	• 0.16 %

Tabla 27. Complicaciones de pacientes sometidos a biopsia prostática en el Hospital Universitario de Canarias (N=590)

Se ha empleado la clasificación de Clavien–Dindo modificada (tabla 28) para el análisis de complicaciones secundarias a dicho procedimiento.

Grado	Definición
Grado I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye úlceras de decúbito
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I. También están incluidas las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total
Grado III	Requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
Grado IIIa	Intervenciones que no requieren anestesia general
Grado IIIb	Intervenciones bajo anestesia general
Grado IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos (incluidas complicaciones del sistema nervioso central)
Grado IVa	Disfunción de un único órgano
Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Defunción del paciente
Sufijo «d»	En pacientes que presentan una complicación que requerirá seguimiento tras el alta para su completa evaluación, el sufijo «d» (<i>disability</i>) se añade al grado de complicación

Tabla 28. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Clavien-Dindo modificada.

Haciendo uso de la anteriormente mencionada clasificación de Clavien-Dindo para el análisis de las complicaciones, en nuestra serie de pacientes sometidos a biopsia transrectal prostática en el Hospital Universitario de Canarias en el año 2010, el 97.11% de las complicaciones son grado I, el 2.64% grado II y el 0.24% grado IIIa. En ningún caso se han presentado complicaciones IIIb, IV o V (tabla 29, figura 92).

GRADO	Nº PACIENTES	%
I	404	97.11%
II	11	2.64%
III		
• IIIa	• 1	• 0.24%
• IIIb	• 0	• 0%
IV	0%	0%
• IVa		
• IVb		
V	0%	0%

Tabla 29. Clasificación de complicaciones post-biopsia prostática del Hospital Universitario de Canarias según la clasificación de Clavien-Dindo modificada.

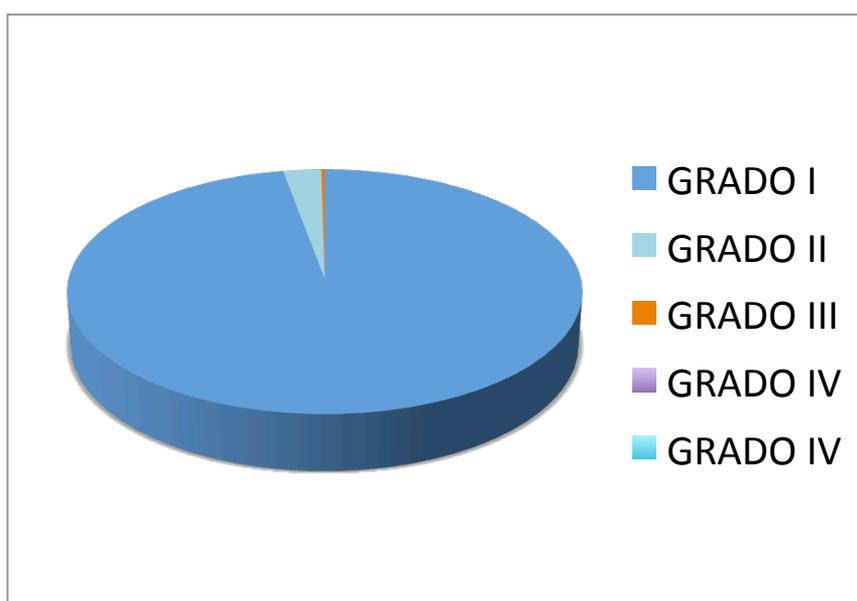


Figura 92. Distribución de complicaciones post-biopsia prostática del Hospital Universitario de Canarias según la clasificación de Clavien-Dindo modificada

Analizando las complicaciones en los diferentes grupos de pacientes según el número de cilindros obtenidos en la biopsia, las complicaciones se han distribuido de la siguiente manera (figura 93):

- En el grupo de pacientes en los que se han obtenido de 7-12 cilindros: el 39% de estos pacientes han presentado algún tipo de complicación; el 15% sufrieron alguna complicación de tipo hemorrágico, el 13.98% alguna complicación infecciosa y el 9.9% requirió hospitalización por complicación grave secundaria a la biopsia.
- En el grupo de pacientes en los que se extrajeron 13-19 cilindros: el 58% no presentaron ninguna complicación. El 16% de los pacientes de este grupo presentó a complicaciones de tipo hemorrágico, el 19.78% de tipo infeccioso, el 4% presentó episodio de retención aguda de orina y el 1.9% alguna complicación más grave que requirió ingreso hospitalario.
- En el grupo de pacientes sometidos a biopsias de saturación no existió ninguna complicación en el 61% de estos pacientes. Padecieron complicaciones hemorrágicas el 20.05% de los pacientes de este grupo, infecciosas el 10%, obstructivas el 4.8% y graves que precisaron ingreso el 5%.

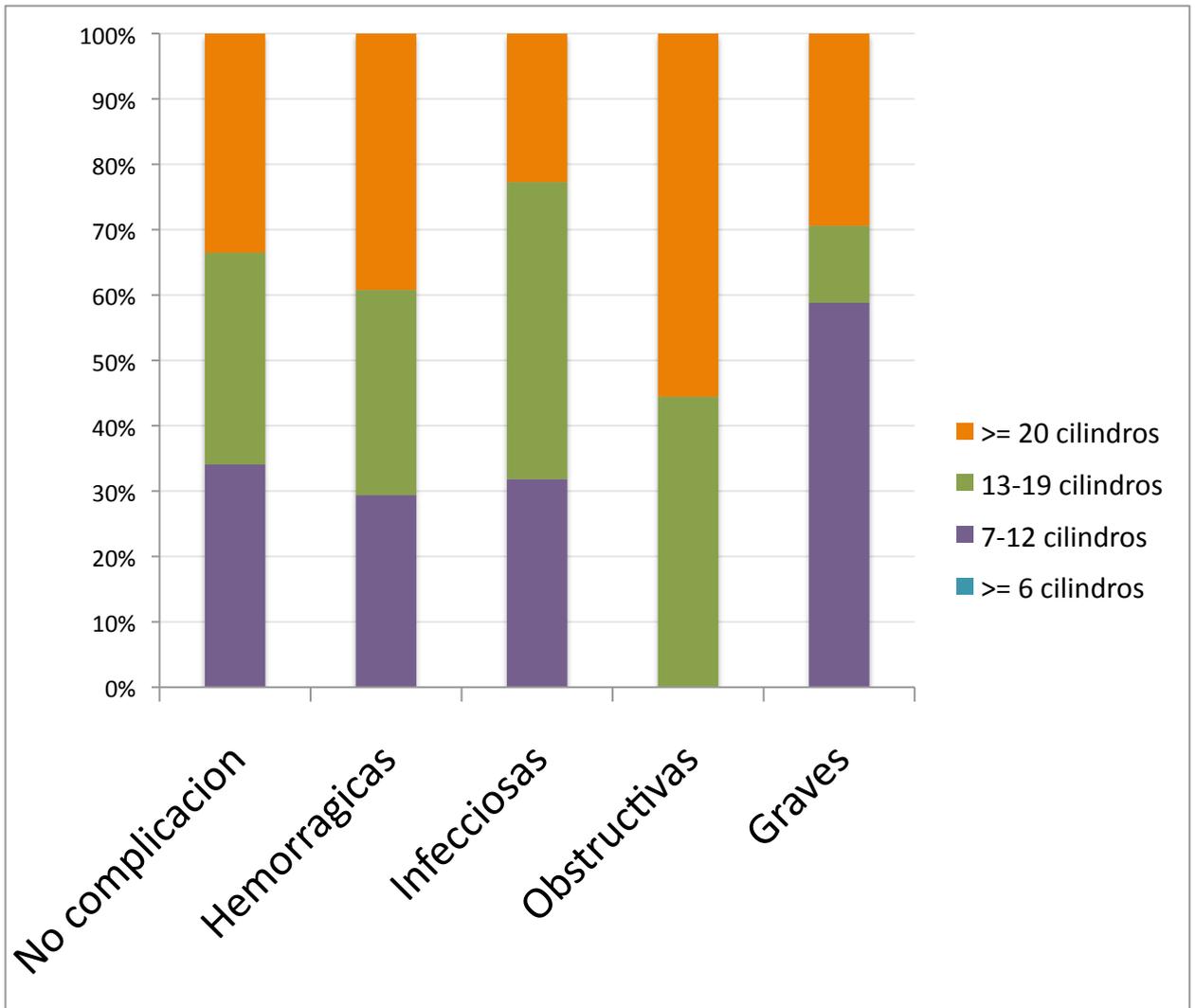


Figura 93. Distribución de las complicaciones en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas realizadas en el Hospital Universitario de Canarias en 2010.

C. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA INCLUIDOS EN EL REGISTRO NACIONAL DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE CILINDROS OBTENIDOS EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA.

Los resultados que se presentan a continuación hacen referencia al total de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el año 2010 incluidos en el “Registro Nacional de Cáncer de próstata”. El número de pacientes reclutados, prospectivamente, en dicho estudio asciende a 4087 pacientes.

1) CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE CILINDROS OBTENIDOS EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA.

Para el análisis de resultados se ha procedido, en primer lugar, a la distribución de los 4.087 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, en varios grupos, en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia transrectal. Así, los grupos de estudio son:

- Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en una biopsia de ≤ 6 cilindros.
- Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en una biopsia de **7-12** cilindros.
- Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en una biopsia de **13-19** cilindros.
- Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en una biopsia de ≥ 20 cilindros.

Una vez clasificados todos los pacientes en su grupo correspondiente apreciamos que un 12.97% (530 pacientes) fueron sometidos a biopsias sextantes o de menos de seis cilindros, en un 63.35% (2589 pacientes) se obtuvieron 7-12 cilindros, en

un 16,54% (676 pacientes) el número de cilindros osciló entre 13-19 y sólo un 3.35% (137 pacientes) fueron diagnosticados en biopsias de saturación, es decir, de más de 20 cilindros. En 135 (3.79%) casos no se pudo determinar el número de cilindros obtenidos en la biopsia (Tabla 30 y figura 93).

Nº cilindros	Nº pacientes	%
≤ 6	530	12.97%
7-12	2589	63.35%
13-19	676	16.54%
≥ 20	137	3.35%
Missing (no disponibles)	135	3.79%
Total	4087	100%

Tabla 30. Distribución de casos por grupos en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática

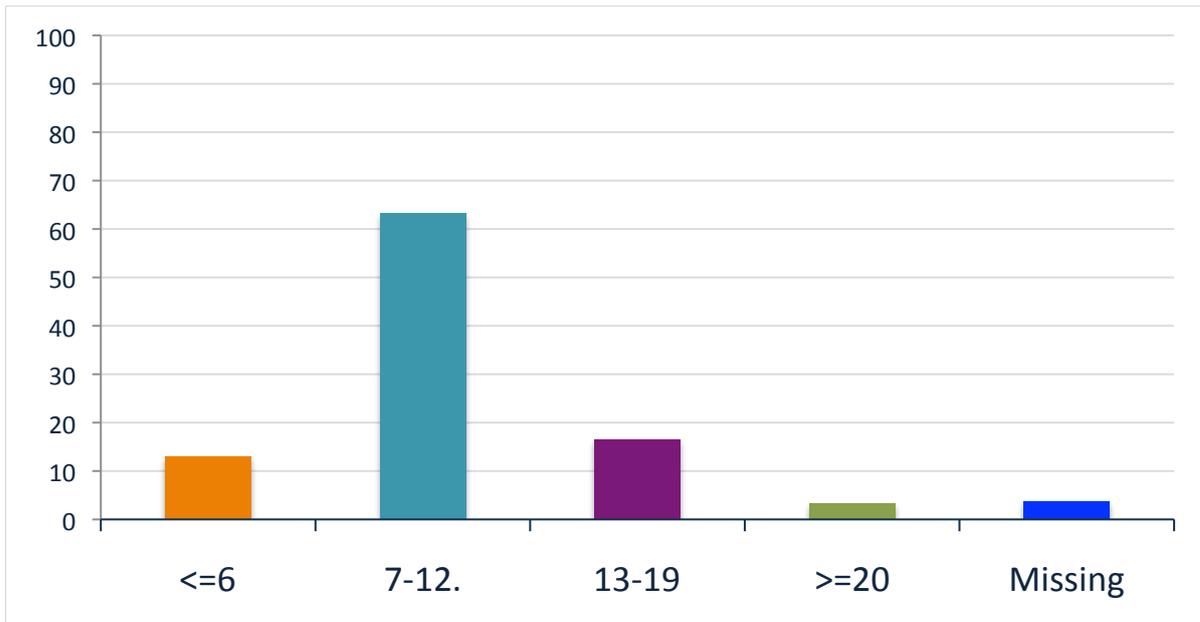


Figura 93. Distribución de casos (%) por grupos en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática

2) ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA INCLUIDOS EN EL REGISTRO NACIONAL DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE CILINDROS OBTENIDOS EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA.

➤ EDAD

A la hora de realizar el análisis de los aspectos sociodemográficos de los 4087 pacientes, mantenemos la clasificación descrita en el apartado anterior en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática. Así, en el caso de pacientes sometidos a esquemas de biopsias sextantes o de menos cilindros, un 16.83% eran menores de 60 años (68 pacientes), el 31.51% (167 pacientes) presentaban edades comprendidas entre los 60 y 70 años, el 19.25% (102 pacientes) entre los 71 y 75 años y el 35.85% (190 pacientes) eran mayores de 75 años.

La distribución de los pacientes en los cuales se extrajeron de 7-12 cilindros fue de 15.18% (393 pacientes) menores de 60 años, 43.80% (1134 pacientes) de entre 60-70

años, 20.32% (526 pacientes) con edades comprendidas entre 71-75 años y 19.93% (516 pacientes) mayores de 75 años.

Aquellos pacientes sometidos a esquemas más extensos, con extracción de 13-19 cilindros se han distribuido con un 13.91% (94 pacientes) menores de 60 años, un 41.86% (283 pacientes) con edades entre 61-70, un 21.30% (144 pacientes) entre 71 y 75 años y un 22.34% (151 pacientes) de más de 75 años de edad.

Finalmente, en lo que respecta al espectro de edades de pacientes sometidos a esquemas de saturación (más de 20 cilindros), un 16.79% (23 pacientes) eran menores de 60 años, un 43.80% (60 pacientes) de 60-70 años, un 21.17% (29 pacientes) presentaban edades entre 71-75 años y un 18.26% (25 pacientes) tenían más de 75 años en el momento de la biopsia de próstata (tabla 31, figura 94).

EDAD	≥6 cilindros	7-12 cilindros	13-19 cilindros	≥20 cilindros	Missing	Total
< 60	68 (12.83%)	393 (15.18%)	94 (13.91%)	23 (16.79%)	18 (11.61%)	596
60-70	167 (31.51%)	1134 (43.80%)	283 (41.86%)	60 (43.80%)	44 (28.39%)	1688
71-75	102 (19.25%)	526 (20.32%)	144 (21.30%)	29 (21.17%)	29 (18.71%)	830
> 75	190 (35.85%)	516 (19.93%)	151 (22.34%)	25 (18.26%)	63 (40.65%)	945
Missing	3 (0.57%)	20 (0.77%)	4 (0.59%)	0 (0%)	1 (0.65%)	28
Total	530	2589	676	137	155	4087

Tabla 31. Distribución por grupos de edad en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

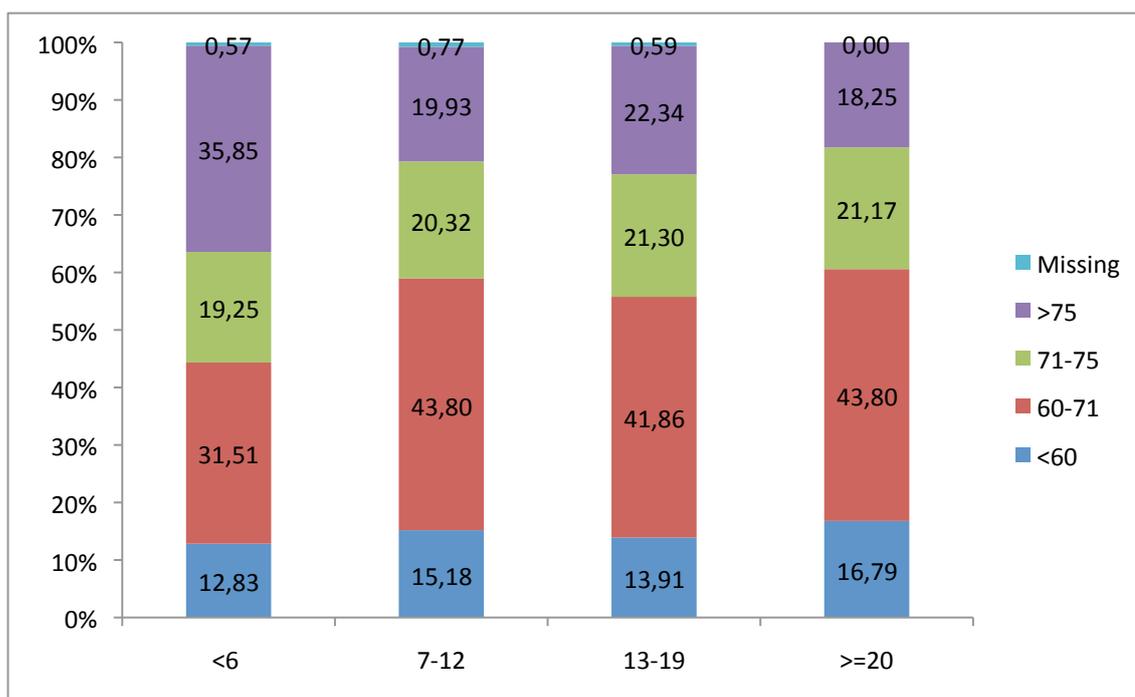


Figura 94. Gráfico ilustrativo de distribución por grupos de edad en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ ETNIA

La etnia de estos pacientes se ha distribuido homogéneamente en todos los grupos, siendo la mayoritaria la caucásica; 97.17%, 98.61%, 99.56% y 99.27% en los grupos de menos de 6 cilindros, 7-12 cilindros, 13-19 cilindros y 20 o más cilindros respectivamente. Sólo 6 pacientes eran de raza negra (uno fue sometido a biopsia de ≤ 6 cilindros, 4 de ellos fueron sometidos a 7-12 cilindros y otro a biopsia de 13-19 cilindros). Sólo un paciente diagnosticado de cáncer de próstata era de raza asiática y fue sometido a una biopsia de 7-12 cilindros.

En relación a la etnia hispana, ha sido la segunda en frecuencia por detrás de la caucásica, con un total de 23 pacientes de los cuales 9 fueron sometidos a biopsias sextantes, 12 a biopsias de entre 7-12 cilindros y 2 a biopsias de entre 13-19 cilindros (figura 95).

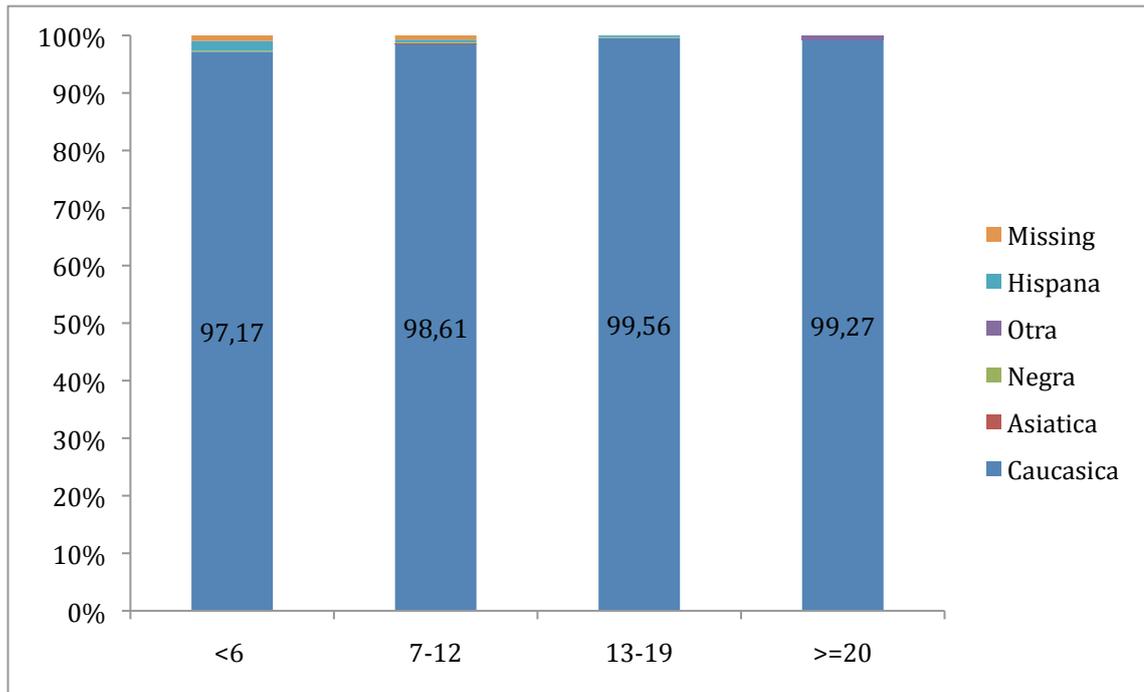


Figura 95. Gráfico ilustrativo de distribución por etnias en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Los resultados referentes al índice de masa corporal de cada uno de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata han sido los siguientes (figura 96):

- En el grupo de pacientes sometidos a biopsias sextantes: ningún paciente presentaba un IMC menor de 18, el 19.43% (103 pacientes) presentaban IMC de 18-25, el 38.87% (206 pacientes) entre 25 y 30 y en un 14.91% (79 pacientes) el IMC superaba los 30. En 142 pacientes (26.79%) los datos fueron insuficientes para el cálculo el IMC.
- Los pacientes en los que se obtuvieron entre 7-12 cilindros: el 0.08% (2 pacientes) tenían IMC menor de 18, el 13.19% (344) entre 18-25, el 33.49% (867 pacientes) entre 25-30 y 13.29% (344 pacientes) presentaban IMC superior a 30. En el 39.86% (1032 pacientes pertenecientes a este grupo de 7-12 cilindros) no se pudo calcular el IMC.

- Los esquemas más extendidos (13-19 cilindros) y su relación con el IMC de los pacientes sometidos a los mismos ha sido la siguiente: un paciente (0.15%) con IMC menor de 18, 12.87% (87 pacientes) con IMC entre 18-25, 27.96% (189 pacientes) entre 25-30 y sólo el 8.73% (59 pacientes) presentaban IMC superior a 30. En el 50.30% (340 pacientes) sometidos a este esquema no se pudo calcular el IMC por datos insuficientes.
- Por último, el IMC de los pacientes sometidos a biopsia de saturación se resume en ningún paciente por debajo de IMC de 18, 21 pacientes (15.33% con IMC entre 18-25, un 42.34% (58 pacientes) entre 25-30 y 13 pacientes (9.49%) con IMC mayor de 30. En 45 pacientes sometidos a este esquema no se pudo realizar el cálculo del IMC.

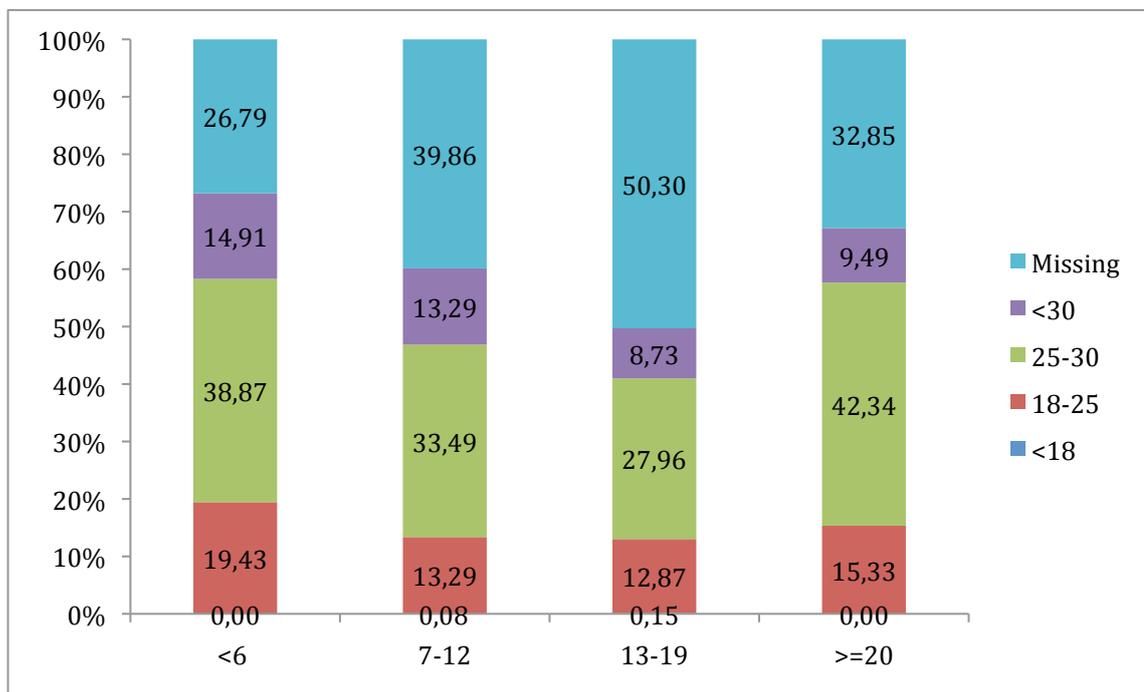


Figura 96. Gráfico ilustrativo de distribución por IMC en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ ANTECEDENTES FAMILIARES

Otro importante aspecto que ha sido valorado en el presente trabajo es la presencia de posibles factores hereditarios, para lo cual se ha registrado la presencia o ausencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata.

Doscientos treinta y dos pacientes tenían algún familiar afecto de cáncer del próstata: 13.58% (72 pacientes) del grupo de ≤ 6 cilindros, 128 pacientes del grupo de 7-12 cilindros, 26 pacientes (3.85% de entre los sometidos a 13-19 cilindros y 4 pacientes (2.92%) del grupo de biopsias de saturación (figura 97).

De entre los pacientes con antecedentes familiares, 216 tenían antecedentes familiares de primer grado, 69 pacientes en el grupo de ≤ 6 cilindros, 119 en el de 7-12, 23 en el de 13-19 y 3 en el de saturación. Sólo en nueve pacientes de los que presentaban antecedentes familiares positivos éstos eran de segundo grado (2 pacientes, del grupo de biopsias sextantes, 4 del de 7-12, 2 del grupo de 13-19 y 1 del de biopsias de saturación (figura 98).

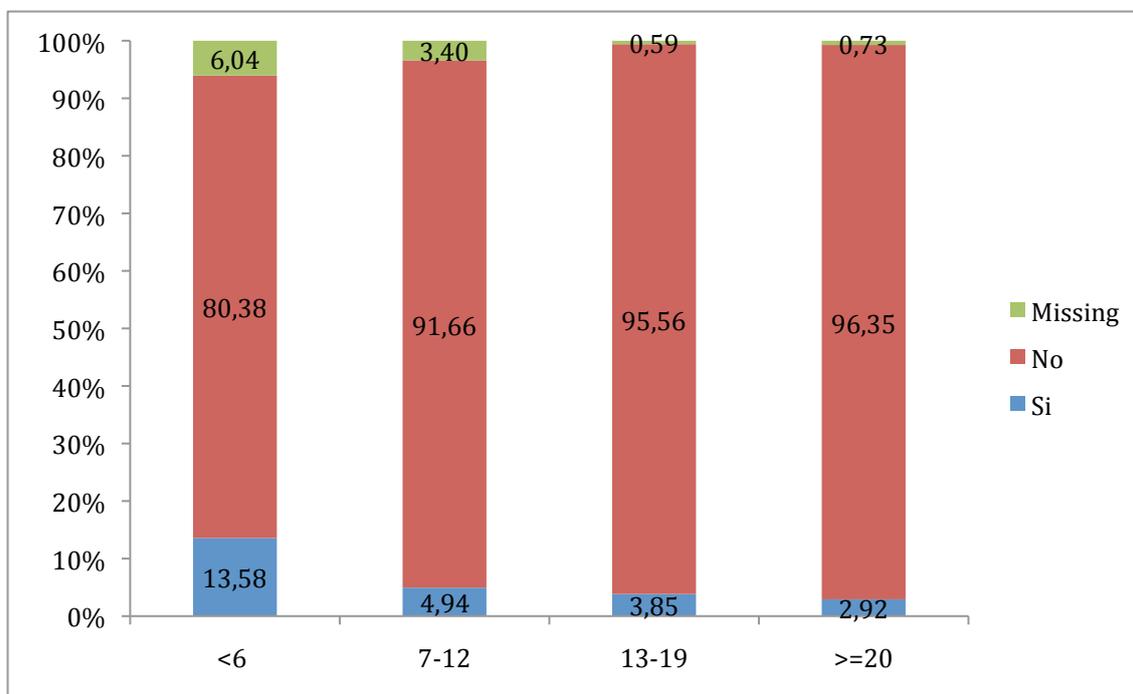


Figura 97. Gráfico ilustrativo de distribución de antecedentes familiares en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

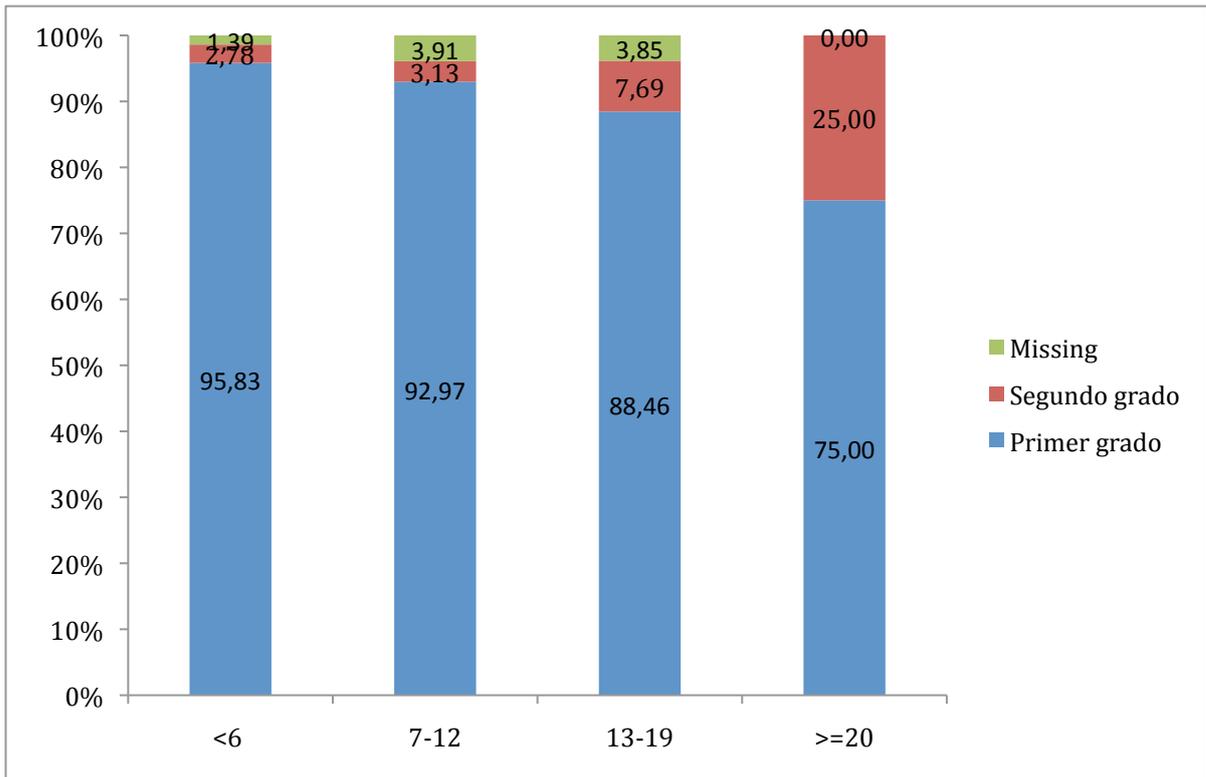


Figura 98. Gráfico ilustrativo de distribución de grado de familiaridad en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

3) ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASPECTOS CLÍNICOPATOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA INCLUIDOS EN EL REGISTRO NACIONAL DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE CILINDROS OBTENIDOS EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA.

➤ SÍNTOMAS ASOCIADOS AL CÁNCER DE PRÓSTATA

De los 4087 pacientes, 3585 pacientes eran asintomáticos. Sólo 475 presentaron alguna sintomatología (figuras 99 y 100).

- Del grupo de pacientes sometidos a biopsias de ≤ 6 cilindros el 19.06% (101 pacientes) sí presentaron algún tipo de sintomatología, dentro de la cual el 29.70% (30 pacientes) manifestaron hematuria, el 31.68% (32 pacientes) dolor óseo, el 2.97% (3 pacientes), síntomas compatibles con

compresión medular, 39.60% (40 pacientes) síntomas constitucionales y en el 38.61% (39 pacientes) los síntomas que presentaron fueron otros no recogidos explícitamente en el cuaderno de recogida de datos.

- En el grupo de pacientes en los que se extrajeron 7-12 cilindros, el 9.77% (253 pacientes) presentaron síntomas frente a un 89.26% (2311 pacientes) que estaban asintomáticos. De los que presentaban sintomatología, el 26.88% (68 pacientes) presentó hematuria, el 20.95% (53 pacientes) dolor óseo, el 1.58% (4 pacientes) síntomas sugestivos de compresión medular, y el 15.02% (38 pacientes) síntomas constitucionales.
- En el grupo de pacientes sometidos a biopsias en las que se extrajo entre 13-19 cilindros sólo el 9.02% (61 pacientes) presentaron algún tipo de sintomatología. El 26.23% (16 pacientes) de los pacientes sintomáticos presentaron hematuria, el 13.11% (8 pacientes) dolor óseo, el 19.67% (12 pacientes) síntomas constitucionales. En el 50.82% no se definió el síntomas presentado por los pacientes.
- El grupo de pacientes sometidos a biopsia de saturación destacó porque el 91.97% estaban asintomáticos y sólo el 7.30% (10 pacientes) presentaron síntomas en el momento del diagnóstico. Un 20% de éstos presentaron hematuria (2 pacientes), un 10% (un paciente) dolor óseo y un 30% (3 pacientes) síntomas constitucionales. En un 60% de los pacientes sintomáticos (6 pacientes) no se definió el síntoma/as de presentación.

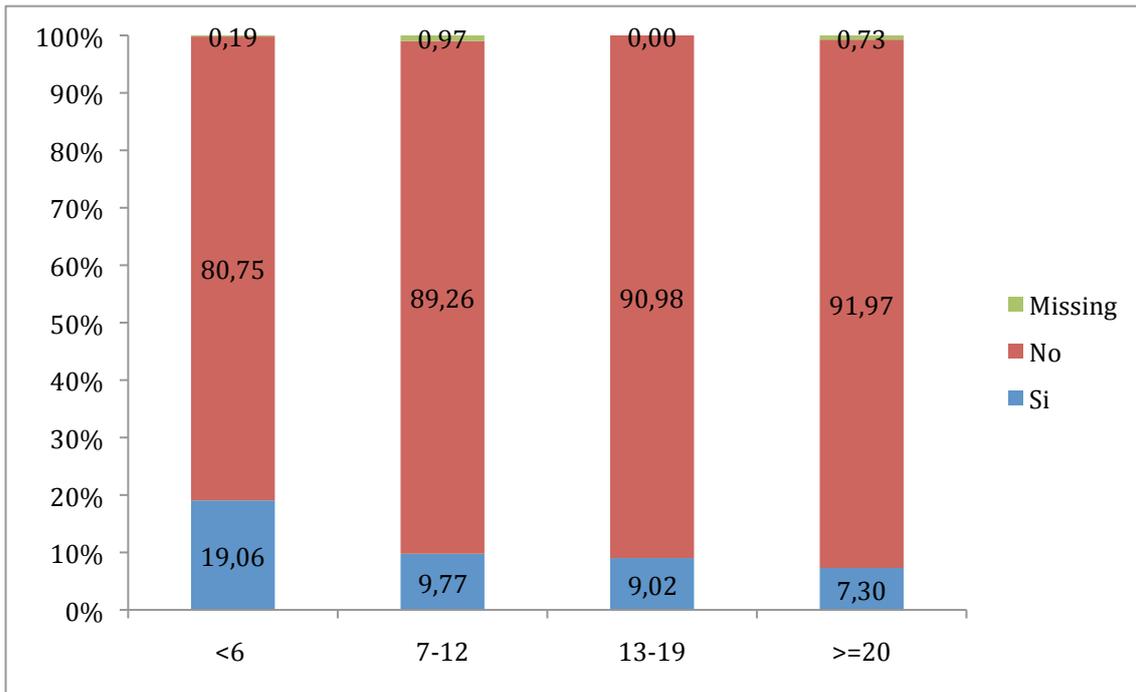


Figura 99. Gráfico ilustrativo de distribución de la presencia de sintomatología en el momento del diagnóstico en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

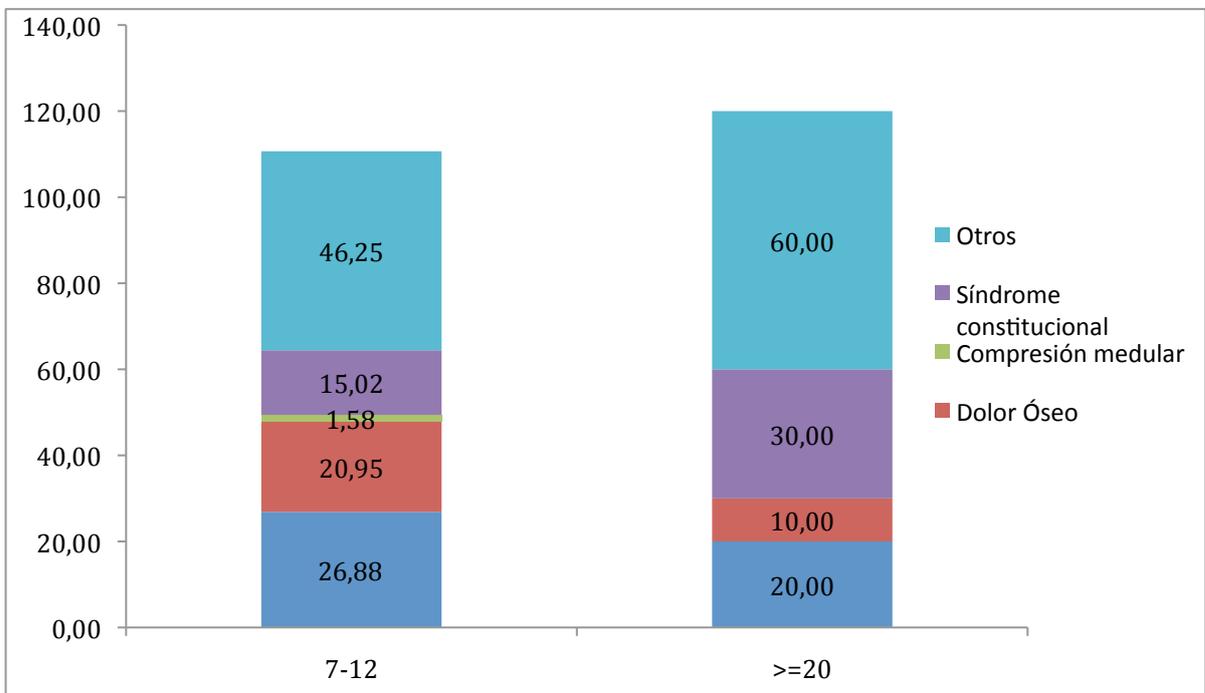


Figura 100. Gráfico ilustrativo de sintomatología en el momento del diagnóstico en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ SINTOMATOLOGÍA URINARIA Y PROSTÁTICA

Un total de 1616 pacientes (63.23%) refirieron síntomas relacionados con el tracto urinario mientras que el 36.77% (2470 pacientes) no presentaron la citada sintomatología.

La distribución de los sintomáticos por grupos en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia ha sido la siguiente: 213 pacientes en el grupo de ≤ 6 cilindros (40.19% del total de dicho grupo), 1027 pacientes en el grupo de 7-12 cilindros (39.67% del total de dicho grupo), 228 pacientes en el grupo de 13-19 cilindros (33.73% del total de dicho grupo) y 50 pacientes en el grupo de biopsias de ≥ 20 cilindros (26.40% del total de dicho grupo) (figura 101).

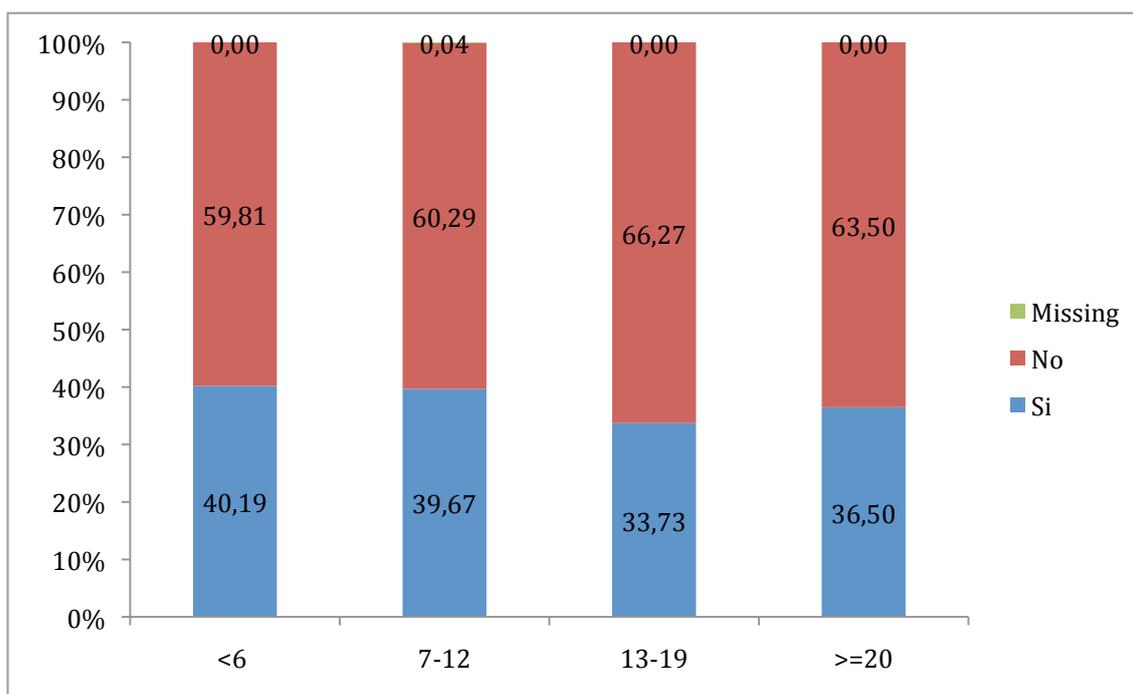


Figura 101. Gráfico ilustrativo de distribución de la presencia de sintomatología prostática en el momento del diagnóstico en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ COMORBILIDADES ASOCIADAS

De los 4087, 2541 pacientes presentaban alguna comorbilidad asociada frente a 1545 pacientes que no tenían ninguna otra patología asociada (figura 102).

- En el grupo de pacientes sometidos a biopsias sextantes un 70.38% (373 pacientes) presentaron comorbilidades asociadas. El 16.09% (60 pacientes) presentaban disfunción eréctil, el 21.45% (80 pacientes) diabetes mellitus, el 81.77% (305 pacientes) enfermedad cardiovascular y el 37.53% (140 pacientes) alguna enfermedad endocrino-metabólica.
- En el grupo de pacientes en los que se extrajeron 7-12 cilindros, el 61.95% (1604 pacientes) presentaron comorbilidades de las cuales el 11.16% (179 pacientes) padecían disfunción eréctil, el 22.69% (364 pacientes) eran diabéticos, un 76.75% (1231) padecían enfermedades cardiovasculares y un 41.83% (671 pacientes) estaban afectados de alguna enfermedad endocrino-metabólica (figura 103).
- En el grupo de pacientes de entre 13-19 cilindros, el 56.66% (383 pacientes) presentaban comorbilidades, mientras que un 43.34% no tenían ninguna patología asociada. Presentaban disfunción eréctil un 10.44% (40 pacientes), diabetes mellitus un 25.85% (99 pacientes), enfermedades cardiovasculares un 72.85% (279 pacientes) y un 37.60% (144 pacientes) padecían alguna enfermedad endocrino-metabólica.
- En el caso del grupo de pacientes sometidos a biopsias de saturación, el 54.74% (75 pacientes) sí tenían comorbilidades asociadas, destacando, en un 8% (6 pacientes) la disfunción eréctil, en un 21.33% (16 pacientes) la diabetes mellitus, en un 85.33% (64 pacientes) las enfermedades cardiovasculares y en un 22.67% (17 pacientes) las enfermedades endocrino-metabólicas (figura 103).

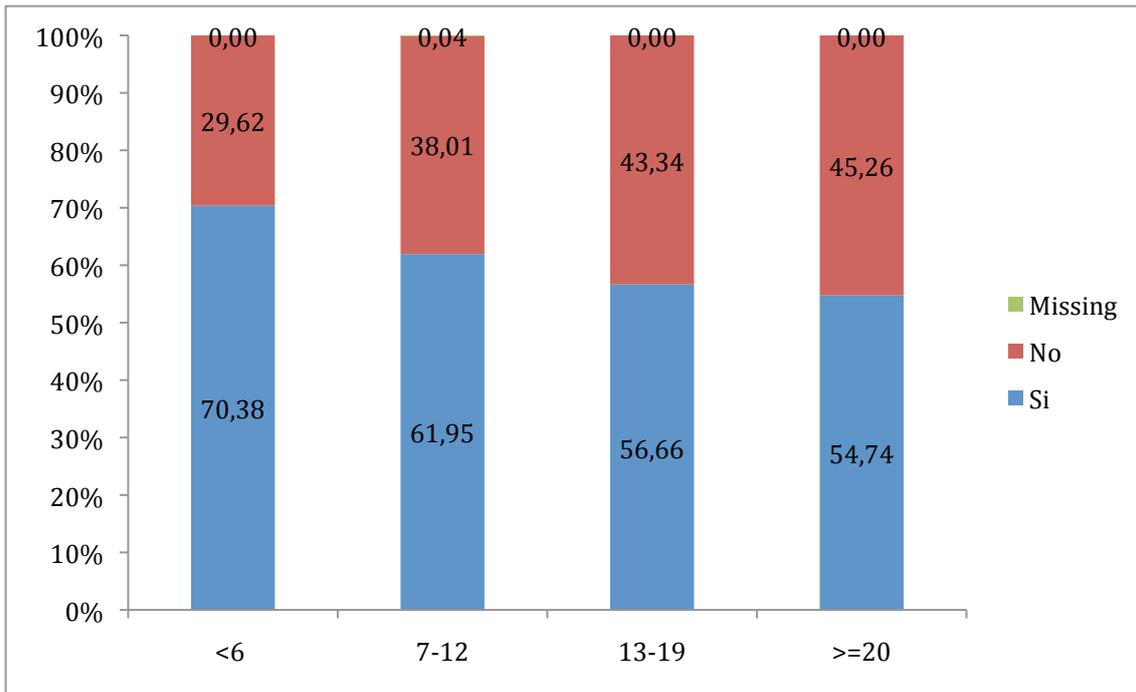


Figura 102. Gráfico ilustrativo de la presencia de comorbilidades asociadas en el momento del diagnóstico en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

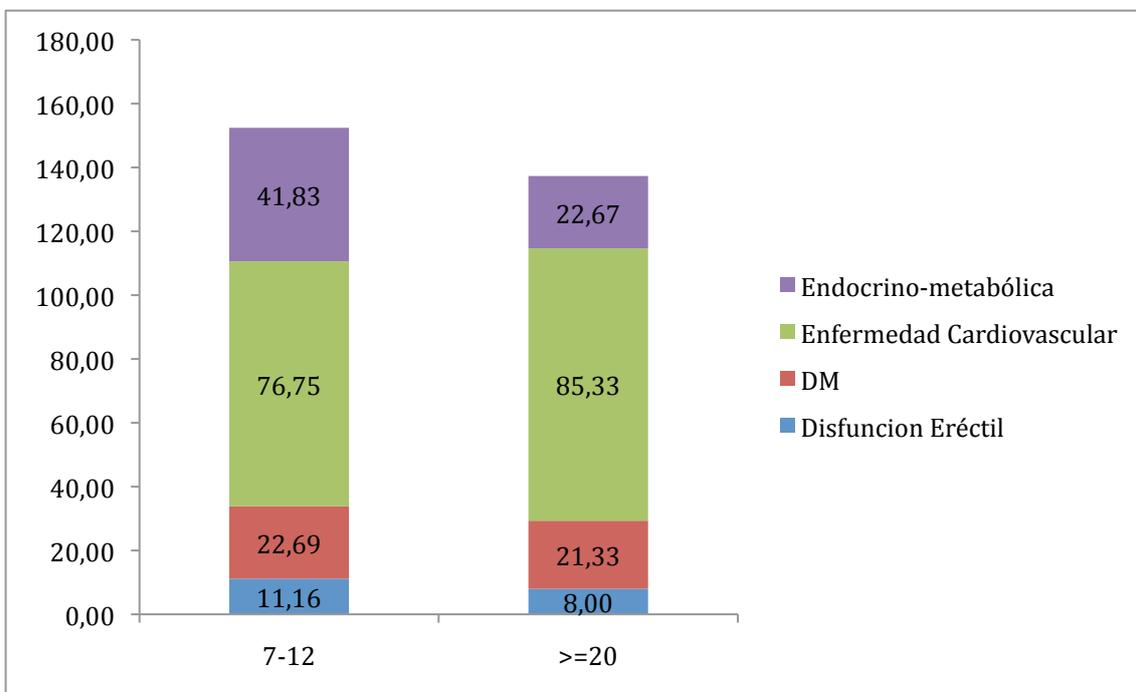


Figura 103. Gráfico ilustrativo de las principales patologías asociadas en el momento del diagnóstico en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ TACTO RECTAL

El examen rectal prostático aporta datos referentes al volumen prostático y a la presencia de signos de patología maligna glandular.

En lo que respecta a la volumetría prostática basada en tacto rectal, se pueden clasificar las próstatas en grado I (20-30cc), grado II (30-50cc), grado III (50-80 cc), grado IV (>80cc). La distribución de esta variable en esta cohorte ha sido la siguiente (figura 104):

- En el grupo de pacientes sometidos a ≤ 6 cilindros en la biopsia, el 26.42% (140 pacientes) presentaban próstatas de grado I (20-30cc), el 56.60% (300 pacientes) grado II, el 12.83% (68 pacientes) grado III y el 2.83% (15 pacientes) grado IV.
- En el grupo de 7-12 cilindros, el 27.89% (722 pacientes) presentaban próstatas grado I, el 51.56% (1335 pacientes) grado II, el 14.87% (385 pacientes) grado III y el 3.36% (87 pacientes) grado IV.
- La distribución en el grupo de 13-19 cilindros ha sido de 27.22% (184 pacientes) para las próstatas grado I, 48.67% (329 pacientes) grado II, 15.53% (105 pacientes) grado III, y 5.92% (40 pacientes) grado IV.
- En el grupo de biopsias de saturación el tamaño prostático calculado mediante examen rectal ha sido de 24.09% (33 pacientes) grado I, 50.36% (69 pacientes) grado II, 14.60% (20 pacientes) grado III y 7.30% (10 pacientes) grado IV.

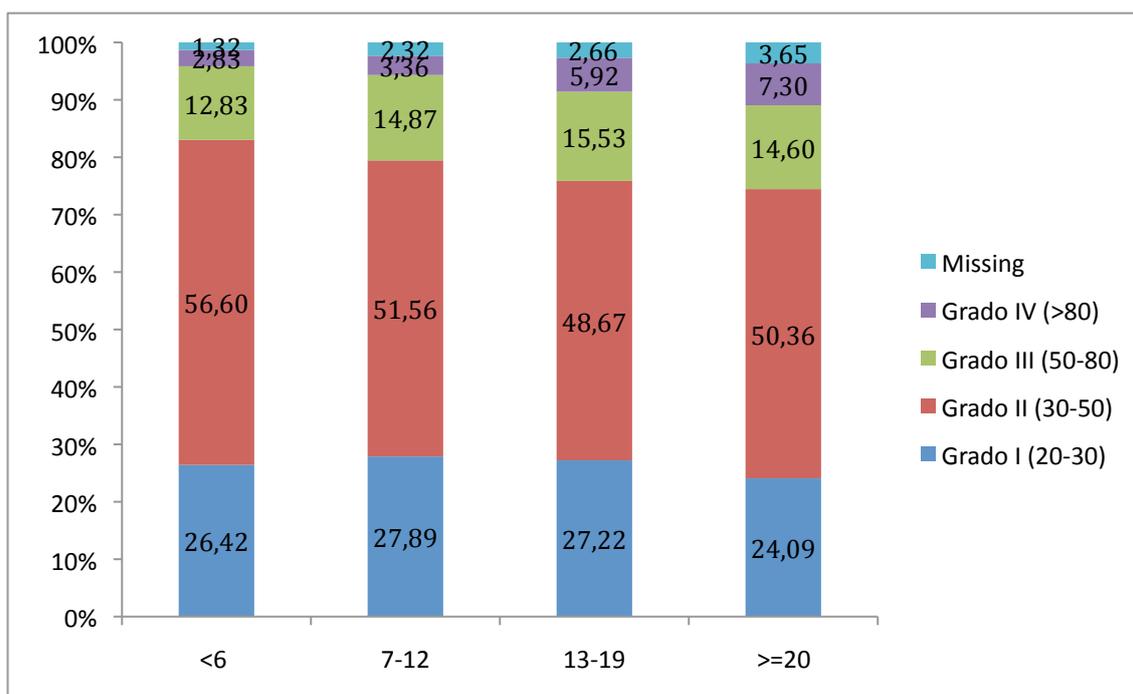


Figura 104. Gráfico ilustrativo del volumen prostático calculado por tacto rectal en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

En lo que respecta a la identificación de signos malignos con el examen rectal, lo hallazgos en cada uno de los grupo de estudio han sido los siguientes:

En 1410 pacientes el tacto rectal fue sospechoso de patología maligna, en 2580 el tacto rectal fue informado como normal mientras que en 97 pacientes no se recogieron datos referentes a esta exploración (figura 105).

- En el grupo de pacientes en los que se extrajeron ≤ 6 cilindros el 48.11% (255 pacientes) tenían un tacto rectal patológico mientras que en el 50.57% (268 pacientes) el tacto rectal fue normal.
- En el grupo de 7-12 cilindros el 33.37% (864 pacientes) tenían un tacto rectal sospechoso de malignidad frente a un 64.35% (1666 pacientes) con un tacto rectal dentro de la normalidad.
- En el grupo de pacientes biopsiados con 13-19 cilindros el 34.62% (234 pacientes) tenían tacto rectal patológico y un 63.31% (428 pacientes) tenían un tacto rectal no patológico.

- El grupo de biopsia de saturación (>20 cilindros) mostró tacto rectal patológico en el 22.23% (31 pacientes) y normal en el 72.99% (100 pacientes).

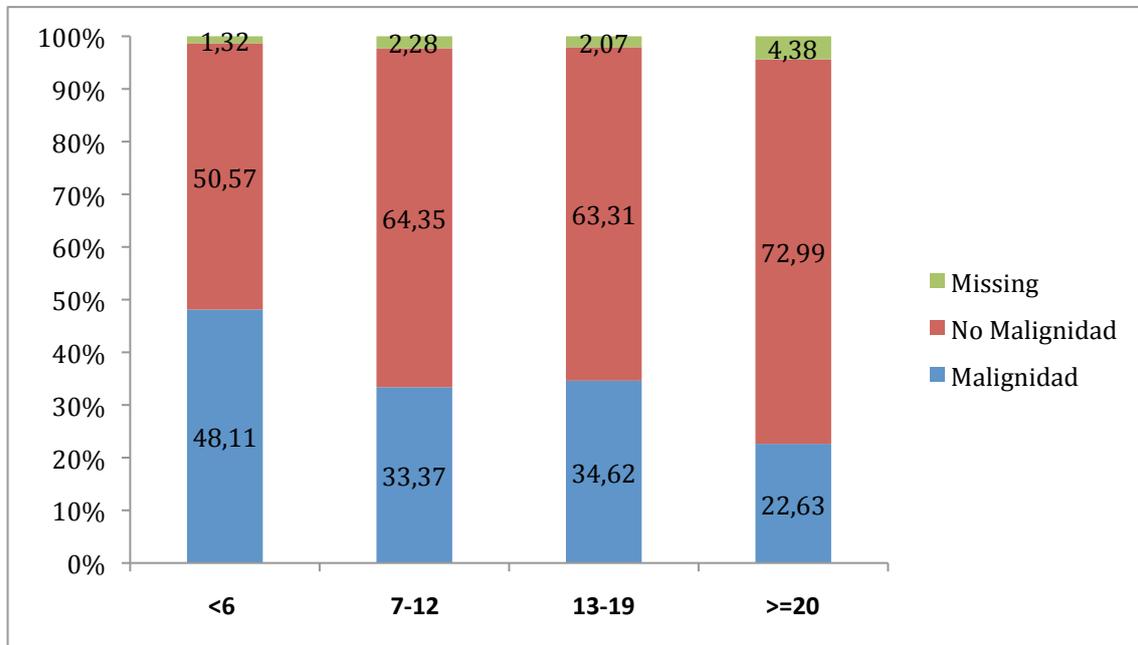


Figura 105. Gráfico ilustrativo de resultados de enfermedad palpable al tacto rectal en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ ECOGRAFÍA PROSTÁTICA

La ecografía prostática no sólo resulta útil para poder detectar lesiones hipoeoicas sospechosas de malignidad en la glándula prostática sino también permite obtener una medida volumétrica de dicha glándula de una forma más precisa.

En la cohorte estudiada 933 pacientes tenían un volumen prostático <30 cc, 1590 pacientes tenían un volumen de 30-50 cc., 807 pacientes con próstatas entre 50-80 cc y 288 mayores de 80 cc. En 469 pacientes no se disponían de datos de volumetría prostática ecográfica.

- En el grupo de biopsias sextantes el 23.40% (124 pacientes) tenían próstatas de < 30cc, el 38.49% (204 pacientes) entre 30-50cc, 16.04% (85 pacientes) entre 50-80 cc y 6.04% (32 pacientes) mayores de 80 cc (figura 106).

- El grupo de pacientes sometidos a biopsias de 7-12 cilindros se distribuyó de la siguiente manera en relación a la volumetría ecográfica: el 24.33% (630 pacientes) eran pacientes con próstatas de <30cc, el 40.56% (1050 pacientes) próstatas de 30-50 cc, el 20.43% (529 pacientes) de 50-80 cc y el 6.49% (168 pacientes) de más de 80cc (figura 106).
- En el grupo de biopsias de 13-19 cilindros el 20.86% (141 pacientes) tenían próstatas de < 30cc, el 36.69% (248 pacientes) tenían próstatas de 30-50 cc, el 21.60% (146 pacientes) próstatas de 50-80 cc y 7.25% (49 pacientes) de más de 80 cc (figura 106).
- En el caso del grupo de biopsias de saturación el 16.06% (22 pacientes) presentaban volúmenes prostáticos inferiores a 30cc, el 37.23% (51 pacientes) de 30-50 cc, el 16.06% (22 pacientes) de 50-80 y 11.68% (16 pacientes) de más de 80 cc (figura 106).

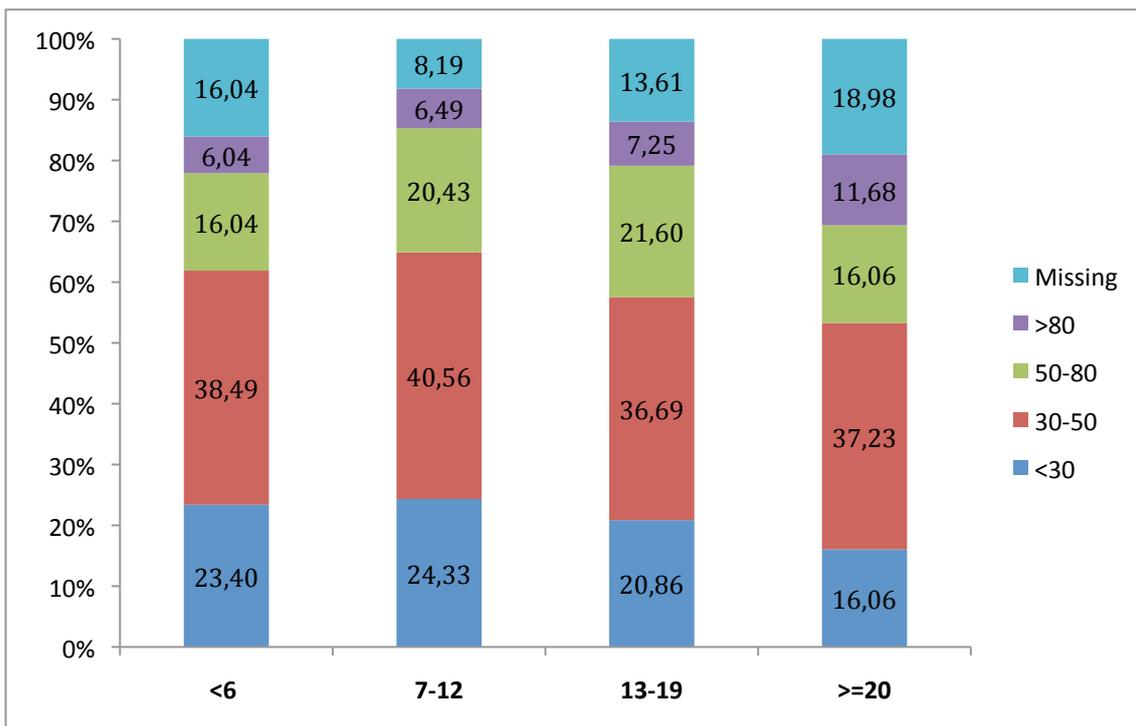


Figura 106. Gráfico ilustrativo del volumen prostático calculado por tacto rectal en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

Otro elemento clave en el diagnóstico del cáncer de próstata, el antígeno prostático específico (PSA) también ha sido objeto de análisis en este trabajo.

Así, un total de 224 pacientes tenían PSA en el momento del diagnóstico ≤ 4 ng/ml, 2345 pacientes presentaban cifras de este marcador comprendidas entre 4-10 ng/ml, en 838 pacientes el PSA alcanzaba valores de 10-20 ng/ml y 643 pacientes con $\text{PSA} \geq 20$ ng/ml (tabla 32, figura 107).

PSA (NG/ML)	Nº TOTAL DE PACIENTES
≤ 4	224
4-10	2345
10-20	838
≥ 20	643
Missing	37
Total	4087

Tabla 32. Tabla de distribución de pacientes según cifras de PSA de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

- En el grupo de pacientes sometidos a biopsias sextantes o de menos de 6 cilindros, 12 pacientes (2.26% de estos pacientes) presentaban $\text{PSA} \leq 4$ ng/ml, 273 pacientes (51.51% de este grupo) cifras de PSA de 4-10 ng/ml, 111 pacientes (20.94%) tenían valores de PSA comprendidos entre 10-20 ng/ml y en 131 pacientes (24.72%) el PSA superaba los 20 ng/ml.
- En el grupo de 7-12 cilindros: 152 pacientes (5.87% de estos pacientes) fueron diagnosticados con cifras de $\text{PSA} \leq 4$ ng/ml, 1561 pacientes (60.29%) con PSA de 4-10, 507 pacientes (19.58%) con PSA de 10-20 y 355 pacientes (13.71%) presentaban cifras de $\text{PSA} \geq 20$ ng/ml.

- En el grupo de 13-19 cilindros: 28 pacientes (4.14%) tenían cifras de PSA ≤ 4 ng/ml, 383 pacientes (56.66% de los pacientes de este grupo) fueron diagnosticados con PSA de 4-10 ng/ml, 160 pacientes (23.67%) con PSA de 10-20 ng/ml y 104 pacientes (15.38%) con cifras ≥ 20 .
- Por último, en el grupo de pacientes sometidos a biopsias de saturación, la distribución del PSA ha sido la siguiente: un paciente (0.73% del total de pacientes de este grupo) con PSA ≤ 4 ng/ml, 70 pacientes (51.09%) con PSA de 4-10 ng/ml, 40 pacientes (29.20%) con PSA de 10-20 ng/ml y 24 pacientes (17.52%) con PSA ≥ 20 ng/ml.

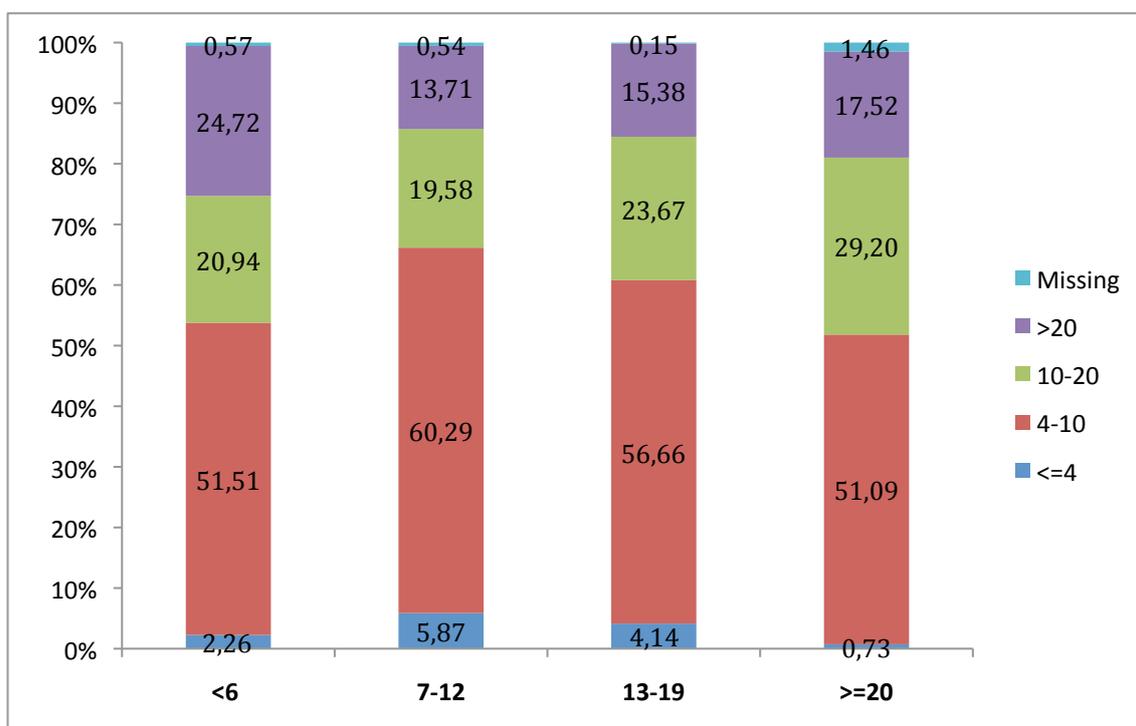


Figura 107. Gráfico ilustrativo de valores de PSA en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR DE GLEASON

La utilización del grado de diferenciación celular de Gleason no sólo aporta un importante valor en el diagnóstico de esta patología sino también en el pronóstico de la misma.

De los 4087 pacientes, 340 presentaban Gleason <6, 1958 fueron diagnosticados de adenocarcinoma de próstata Gleason 6 (3+3), en 1085 pacientes el Gleason identificado fue de 7 y en 683 pacientes de ≥ 8 .

De los pacientes en los que se identificó un Gleason 7, 625 pacientes presentaban un patrón 3+4, 435 pacientes un patrón 4+3 y sólo un paciente presentó un patrón 2+5 (tabla 33).

GLEASON	Nº TOTAL DE PACIENTES
< 6	340
6	1958
7	1085
• 3+4	• 625
• 4+3	• 435
• 2+5	• 1
• Missing	• 24
≥ 8	683
Missing	21
Total	4087

Tabla 33. Tabla de distribución de pacientes según grados de Gleason de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

- En el grupo de pacientes sometidos a biopsias sextantes o de menos de seis cilindros, 72 pacientes (13.58% del total de pacientes de este grupo) presentaron Gleason < 6, 199 pacientes (37.55%) Gleason de 6, 140 (26.42%)

pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma Gleason 7, de los cuales el 52.14% presentaba patrón 3+4 y el 45.71% un patrón 4+3. El 21.89% de los pacientes de este grupo (116 pacientes) presentaron Gleason ≥ 8 (figura 108 y 109).

- Los pacientes sometidos a 7-12 cilindros en la biopsia prostática han presentado la siguiente distribución en referencia a los patrones de Gleason: 199 pacientes (7.69%) con Gleason < 6 , 1240 (47.89%) pacientes con Gleason 6, 706 pacientes (27.27%) con Gleason 7, de los cuales el 58.36% presentaban patrón 3+4, el 38.81% patrón 4+3 y un 0.14% patrón 2+5. 429 pacientes (16.57% del total de pacientes de este grupo) presentaban Gleason ≥ 8 (figura 108 y 109).
- En el grupo de pacientes en los que se extrajeron 13-19 cilindros, 46 pacientes (6.80% del total de este grupo) tenían Gleason < 6 , 361 pacientes (53.40%) Gleason 6, 175 pacientes (25.89%) Gleason 7, de los cuales presentaban patrón 3+4 el 58.29% y patrón 4+3 el 41.14%; 92 pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma de próstata Gleason ≥ 8 (figura 108 y 109).
- Los pacientes sometidos a biopsias de saturación (>20 cilindros) se distribuyeron de la siguiente manera: 10 pacientes (7.30%) con Gleason < 6 , 87 pacientes (63.50% del total de este grupo) con Gleason 6, 26 (18.98% del total de este grupo) pacientes con Gleason 7, de los cuales 16 pacientes presentaron patrón 3+4 y 10 pacientes patrón 4+3). En 14 pacientes (10.22%) el Gleason identificado fue ≥ 8 (figura 108 y 109).

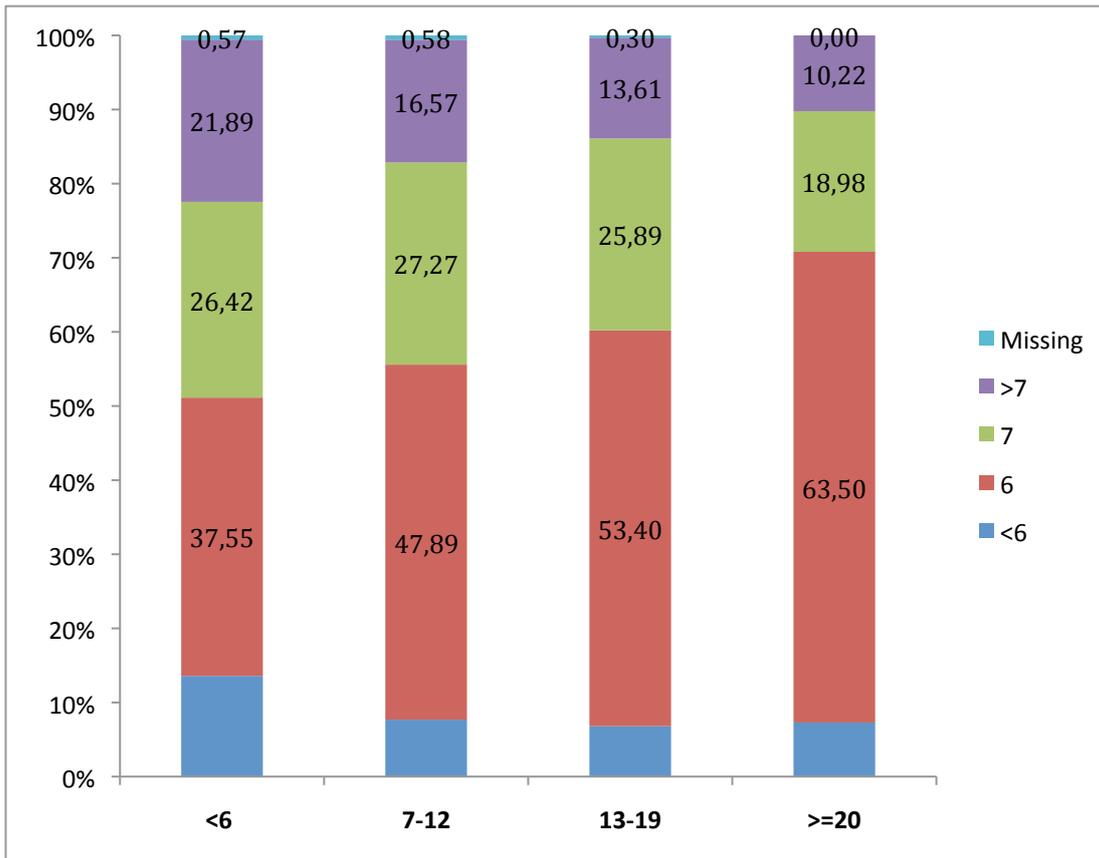


Figura 108. Gráfico ilustrativo de la distribución de los grados de Gleason en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

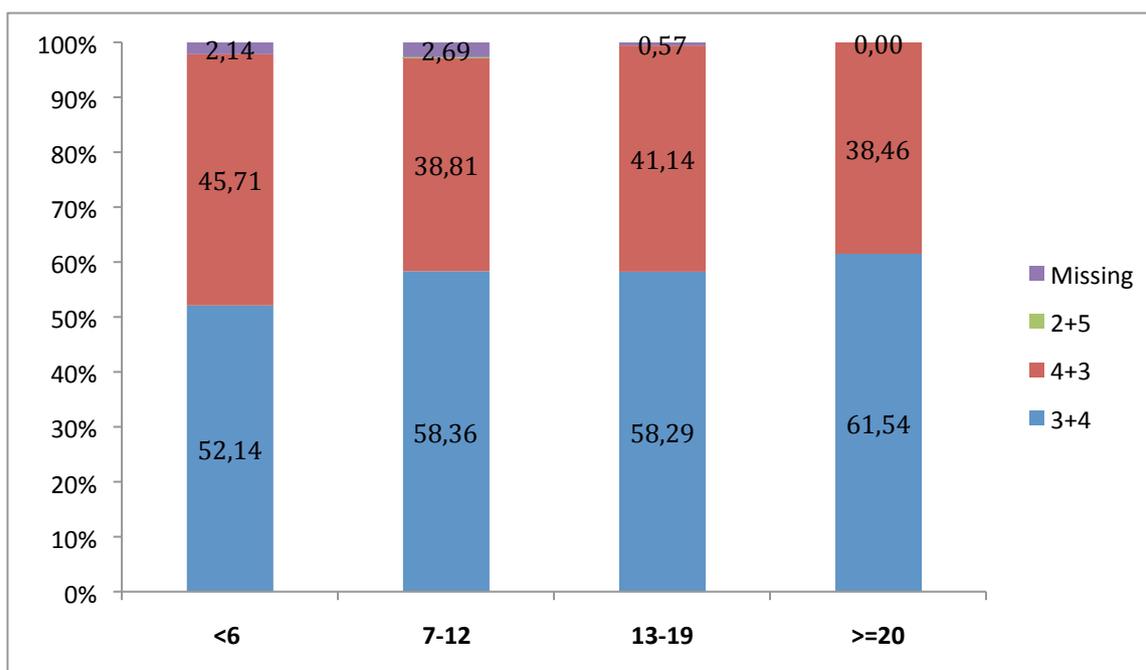


Figura 109. Gráfico ilustrativo de la distribución de los patrones en los pacientes diagnosticados de Gleason 7 en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

4) ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA DISTRIBUCIÓN DE PACENTES SEGÚN LA EXTENSIÓN TUMORAL (CLASIFICACIÓN TNM).

La clasificación TNM es la más frecuentemente empleada para la valoración de la extensión del cáncer prostático. Hemos realizado un análisis de la distribución de los pacientes de nuestra muestra (4087 pacientes) según ésta clasificación.

➤ EXTENSIÓN LOCAL TUMORAL “T”

Se han clasificado como tumores T1 2649 pacientes, de los cuales 58 pacientes eran T1a, 61 pacientes T1b y 2530 T1c. Dentro de los T2 se han agrupado un total de 1043 pacientes: 424 pacientes T2a, 263 pacientes T2b y 356 pacientes T2c. 282 pacientes han sido clasificados como T3, dentro de los cuales 211 pacientes eran T3a y 71 pacientes T3b. Se han clasificado 63 pacientes dentro de la categoría T4 (tabla 34).

EXTENSIÓN LOCAL "T"	Nº PACIENTES
T1	
• T1a	• 58
• T1b	• 61
• T1c	• 2530
T2	
• T2a	• 424
• T2b	• 263
• T2c	• 356
T3	
• T3a	• 211
• T3b	• 71
T4	63
Tx	6
Missing	34
Total	4087

Tabla 34. Tabla de distribución de pacientes según extensión local "T" (clasificación TNM) de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

Se ha realizado un análisis de la extensión tumoral "T" en los diferentes grupos de estudio según el número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática:

- El grupo de ≤ 6 cilindros: 1 paciente (0.19% del total del grupo) corresponde con T1a, 2 pacientes (0.38%) con T1b, 265 pacientes (50%) con T1c, 48

pacientes (9.06% del total del grupo) corresponden a T2a, 77 pacientes (14.53%) son T2b y 57 pacientes (10.75%) se incluyen dentro del subgrupo T2c. 39 pacientes (7.36% del total del grupo) forman parte de los T3a, 17 pacientes (3.21%) del T3b y 22 pacientes (4.15%) se corresponden con T4 (figura 110).

- En el grupo de pacientes a los que se les extrajo 7-12 cilindros: 16 pacientes (0.62% del total de este grupo) eran T1a, 3 pacientes (0.12%) T1b, 1703 pacientes (65.78%) T1c, 285 pacientes (11.01%) T2a, 138 pacientes (5.33%) T2b, 234 pacientes (9.04%) T2c, 122 pacientes (4.71%) T3a, 39 pacientes (1.51%) T3b y 29 pacientes (1.12% del total del grupo) fueron clasificados como T4 (figura 110).
- En lo que respecta a la distribución según extensión tumoral “T” de la clasificación TNM para cáncer de próstata en el grupo de 13-19 cilindros: 7 pacientes (1.04% del total del grupo) eran T1a, no se diagnosticaron en este grupo ningún paciente T1b, 434 pacientes (64.20%) T1c, 72 pacientes (10.65%) T2a, 31 pacientes (4.59%) T2b, 46 pacientes (6.80%) T2c, 51 pacientes (7.54%) T3a, 13 pacientes (1.92% del total de este grupo) T3b y 3 pacientes (0.44%) eran T4 (figura 110).
- El grupo de pacientes en los que se ha realizado biopsias de saturación, la distribución de la “T” de la clasificación TNM ha sido la siguiente: un paciente (0.73% del total de este grupo) se correspondía con categoría T1a, no habían pacientes dentro de la categoría T1b, 93 pacientes (67.88% del total del grupo) eran T1c, 9 pacientes (6.57%) T2a, 11 pacientes (8.03%) T2b, 12 pacientes (8.76%) T2c, 7 pacientes (85.11%) T3a, un paciente (0.73%) T3b y también un paciente (0.73% del total del grupo) se corresponde con la categoría T4 (figura 110).

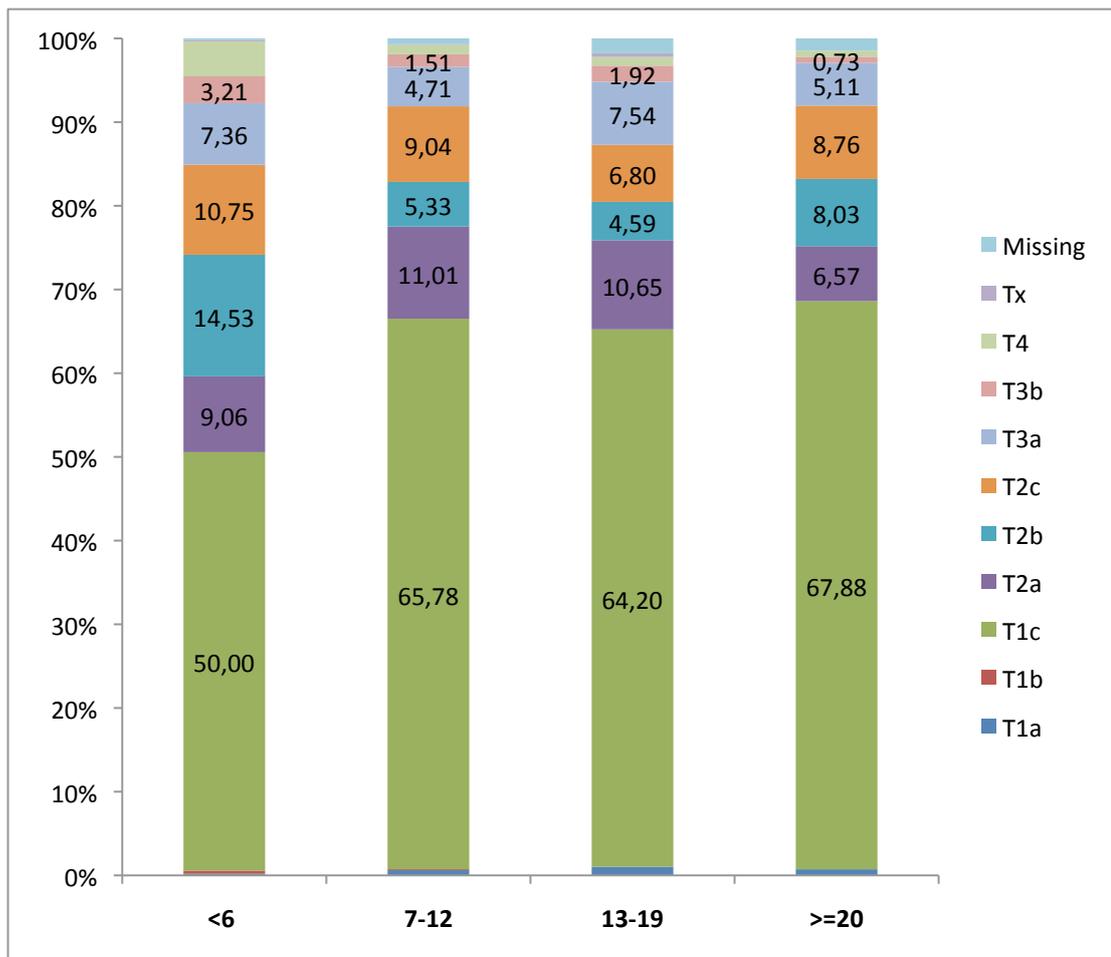


Figura 110. Gráfico ilustrativo de la distribución de la “T” (extensión local tumoral de la clasificación TNM) en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ AFECTACIÓN LINFÁTICA “N”

En relación a la afectación linfática de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, en nuestra cohorte de pacientes 1707 pacientes no tenían afectación linfática, 108 pacientes fueron clasificados dentro de la categoría N1 y 2147 pacientes no se investigó la posible afectación linfática (Nx) (tabla 35).

N	Nº PACIENTES
N0	1707
N1	108
NX	2256
Missing	16
Total	4087

Tabla 35. Tabla de distribución de pacientes según afectación linfática “N” (clasificación TNM) de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

Volviendo a la clasificación de pacientes en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática obtenemos la siguiente distribución de pacientes:

- En el grupo de pacientes sometidos a biopsias de ≤ 6 cilindros, 232 pacientes (43.77% del total del grupo) no tenían afectación linfática (N0), 34 pacientes (6.42%) eran N1 y en 264 pacientes (49.81% del total de pacientes de este grupo) no se investigó la posible afectación linfática (Nx) (figura 111).
- En el grupo de 7-12 cilindros: 1047 pacientes (40.44% del total) se clasificaron como N0, 57 pacientes (2.20%) como N1 y 1475 (56.97%) como Nx (figura 111)
- Los pacientes sometidos a biopsias con extracción de 13-19 cilindros, 302 pacientes (44.67% del total del grupo) eran N0, 10 pacientes (1.48%) N1 y 360 pacientes (53.25%) se incluyeron en la categoría Nx (figura 111).
- En el grupo de pacientes diagnosticados mediante biopsias de saturación (> 20 cilindros), 78 pacientes (56.93% del total de pacientes) eran N0, 3 pacientes (2.19%) N1 y 55 pacientes (40.15% del total de este grupo) pertenecen a la categoría Nx (figura 111).

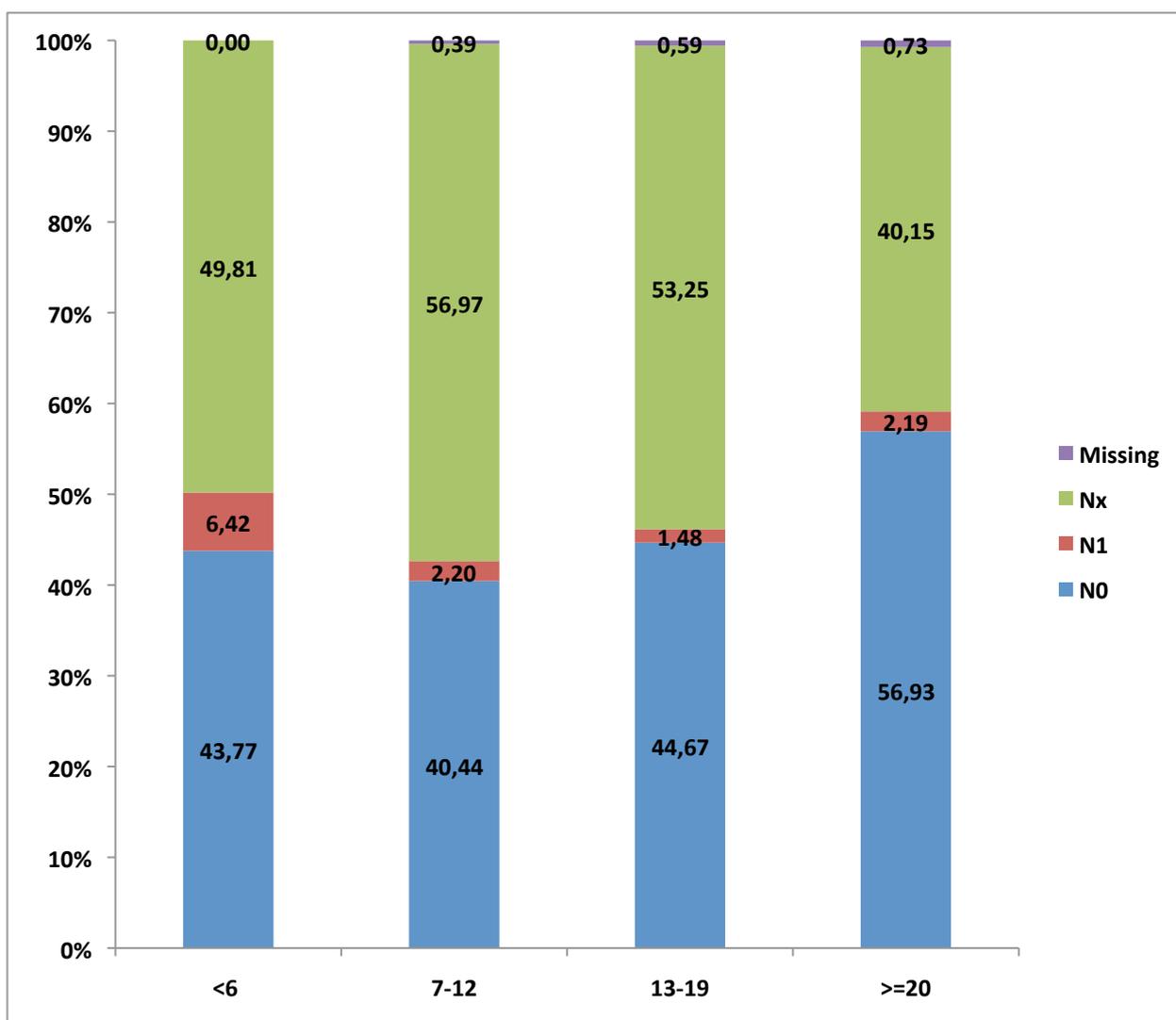


Figura 111. Gráfico ilustrativo de la distribución de la “N” (afectación ganglionar de la clasificación TNM) en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

➤ **AFECTACIÓN A DISTANCIA “M”**

La afectación metastática también ha sido evaluada en nuestra cohorte, encontrando un número total de 1769 pacientes sin afectación metastática (M0), 154 pacientes sí tenían afectación a distancia en el momento del diagnóstico y en 2147 pacientes no se realizó estudio de extensión (Mx) (tabla 36).

M	Nº PACIENTES
M0	1769
M1	154
MX	2147
Missing	17
Total	4087

Tabla 36. Tabla de distribución de pacientes según afectación metastásica “M” (clasificación TNM) de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

La distribución de esta variable entre los diferentes grupos de pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal ha sido la siguiente:

- En el grupo de pacientes con biopsias de ≤ 6 cilindros 234 pacientes (44.15% del total de este grupo) no tenían afectación metastática, 39 pacientes (7.36%) sí tenían metástasis en el momento del diagnóstico y en 257 pacientes no se realizaron estudios de extensión en busca de afectación metastática (figura 112).
- En el grupo de pacientes en los que se realizaron biopsias de 7-12 cilindros: 1077 pacientes (41.60% del total de pacientes de este grupo) no tenían metástasis en el momento del diagnóstico, 87 pacientes (3.36%) sí tenían afectación metastática y en 1414 pacientes (54.62%) no se realizaron investigaciones en su búsqueda (Mx) (figura 112).
- En el grupo de 13-19 cilindros: 321 pacientes (47.49% del total de este grupo) eran M0, 20 pacientes (2.96%) eran M1 y 331 pacientes (48.96%) se encuadran en la categoría Mx (figura 112).

- En el grupo de pacientes sometidos a biopsia de saturación: 86 pacientes (62.77% del total de pacientes) no tenían metástasis (M0), 1 paciente (0.73%) sí presentaba afectación metastásica. En 49 pacientes (35.77%) no se realizaron estudios de extensión en busca de afectación metastásica (Mx) (figura 112).

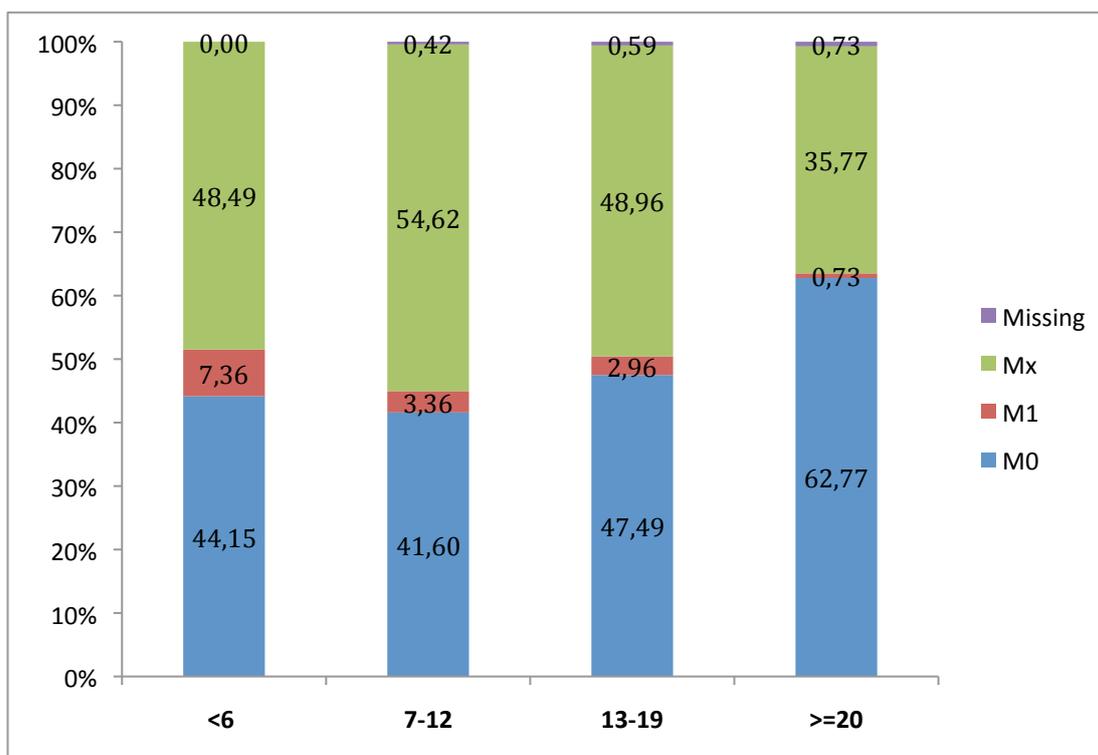


Figura 112. Gráfico ilustrativo de la distribución de la “M” (afectación metastásica de la clasificación TNM) en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

5) ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA DISTRIBUCIÓN POR ESTADÍOS Y RIESGO DE PROGRESIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA INCLUIDOS EN EL REGISTRO NACIONAL DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE CILINDROS OBTENIDOS EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA.

➤ **DISTRIBUCIÓN POR ESTADÍOS CLÍNICOS**

La clasificación por estadíos incluye el cáncer de próstata localizado (T1-T2c, Nx-No y Mx-M0), el localmente avanzado (T3-T4, Nx-N0 y Mx-M0), el cáncer de próstata con afectación linfática pero sin metástasis (N1 y Mx-M0) y el cáncer de próstata metastático (M1).

En la población de estudio, afecta de cáncer de próstata, el 88.43%, es decir, 3.614 pacientes son cánceres de próstata, a priori, localizados, el 5.24% (214 pacientes) son localmente avanzados, el 1.05% (43 pacientes) presentan afectación linfática sin metástasis a distancia y un 3.77% (154 pacientes) son metastáticos en el momento del diagnóstico (tabla 37).

DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESTADIO CLÍNICO		
	Frecuencia	%
Localizado	3.614	88,43
Localmente avanzado	214	5,24
Afectación linfática sin metast.	43	1,05
Metastásico	154	3,77
Total	4,025	98,48
Missing	62	1,52
Total	4.087	100

Tabla 37. Tabla de distribución de pacientes según estadíos clínicos de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010.

La distribución por estadios en los diferentes grupos de estudio (en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática) ha sido la siguiente:

- En el grupo de pacientes sometidos a esquemas sextantes o de menos cilindros: el 82.83% eran tumores a priori localizados, el 6.60% localmente avanzado, el 2.26% presentaban afectación linfática sin metástasis y el 7.36% presentaban afectación a distancia (figura 113).
- En el grupo de pacientes en los cuales se extrajeron 7-12 cilindros en la biopsia: el 90.15% eran tumores localizados, el 4.33% localmente avanzados, el 0.81% de los pacientes tenían afectación linfática sin metástasis y el 3.36% tenían metástasis en el momento del diagnóstico (figura 113).
- En el grupo de pacientes de 13-19 cilindros: el 85.50% eran a priori localizados, el 8.58% localmente avanzados, el 0.74% presentaban afectación linfática si enfermedad a distancia y el 2.96% tenían enfermedad metastática (figura 113).
- Los pacientes sometidos a biopsias de saturación (≥ 20 cilindros) se han distribuido en un 89.78% tumores localizados, un 4.38% localmente avanzados, un 2.19% tenían afectación linfática sin enfermedad metastática y un 0.73% tenían metástasis en el momento del diagnóstico (figura 113).

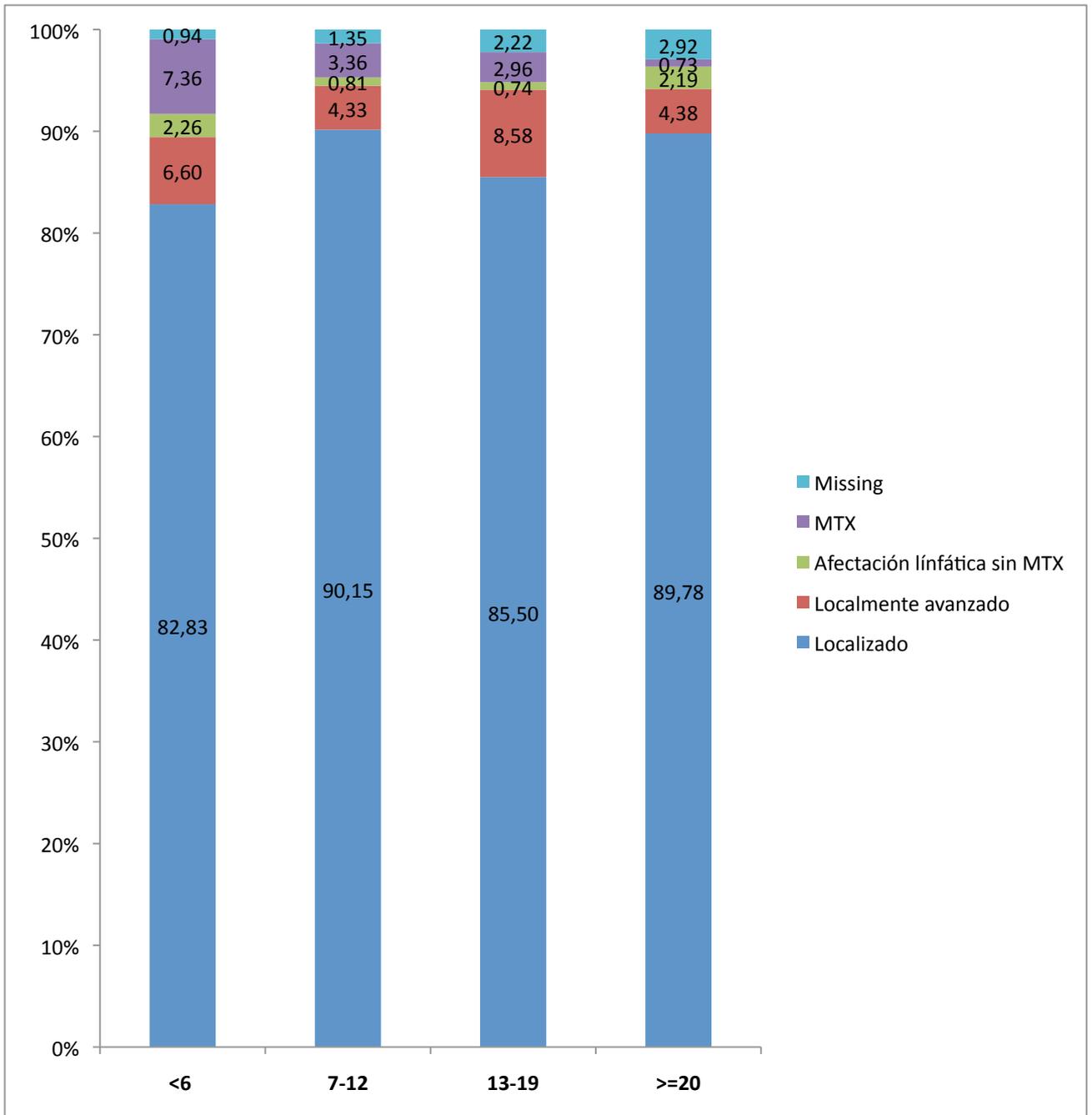


Figura 113. Gráfico ilustrativo de la distribución por estadios en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España 2010

➤ RIESGO DE PROGRESIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO EN LA MUESTRA DE ESTUDIO

Como se ha comentado en el apartado anterior, el cáncer de próstata localizado (T1-T2c, Nx-N0 y Mx-M0) afecta al 88.43% del total de pacientes. Para calcular el riesgo de progresión del cáncer de próstata localizado se han empleado los criterios propuestos por D'Amico, ampliamente validados y utilizados. A modo de recordatorio:

- Cáncer localizado de bajo riesgo: cT1c-cT2a, Gleason < 7 y PSA ≤ 10 ng/ml.
- Cáncer localizado de riesgo intermedio: cT2b o Gleason=7 o PSA 10-20ng/ml.
- Cáncer localizado de alto riesgo: cT2c o PSA >20 ng/ml o Gleason >7.

En el total de pacientes con cáncer de próstata localizado incluidos en el estudio (3614) el 41.73% (1508 pacientes) presentaban cáncer de próstata localizado de bajo riesgo de progresión, el 25.68% (928 pacientes) cáncer de riesgo intermedio de progresión y el 31.82% (1150 pacientes) presentaban cáncer de próstata localizado de alto riesgo de progresión (tabla 38).

RIESGO PROGRESION DE CaP LOCALIZADO		
	Frecuencia	%
Localizado bajo riesgo	1.508	41,73
Localizado riesgo intermedio	928	25,68
Localizado riesgo alto	1.150	31,82
Total	3.586	99,23
Missing	28	0,77
Total	3.614	100

Tabla 38. Tabla de distribución de pacientes según riesgo de progresión de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado en España 2010.

El riesgo de progresión del cáncer de próstata localizado ha sido objeto de análisis en cada uno de los grupos de pacientes (grupos realizados en base al número de cilindros extraídos en la biopsia prostática) (figura 114). Así:

- En el grupo de pacientes de biopsias sextantes o de menos de 6 cilindros: el 28.68% eran cánceres de bajo riesgo, el 23.21% de riesgo intermedio y el 30.38% de alto riesgo.
- En el grupo de 7-12 cilindros: el 38.16% eran cánceres de próstata de bajo riesgo, el 22.71% de riesgo intermedio y el 28.89% de riesgo alto.
- En el grupo de 13 a 19 cilindros: el 39.35% eran de bajo riesgo, el 23.96% de riesgo intermedio y el 22.19% de riesgo alto.
- En el grupo de pacientes sometidos a biopsias de saturación (>20 cilindros): el 33.58% eran de bajo riesgo, el 21.90% de riesgo intermedio y el 33.58% de riesgo elevado.

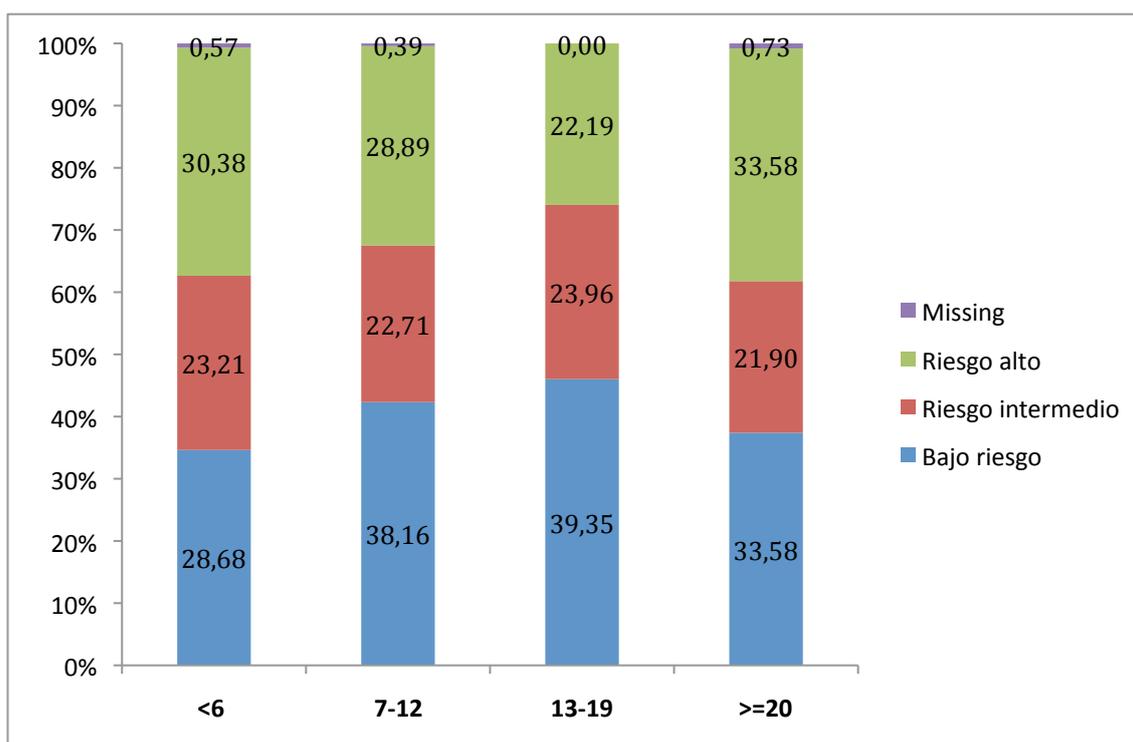


Figura 114. Gráfico ilustrativo de la distribución por riesgo de progresión en los diferentes esquemas de biopsias prostáticas de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado en España 2010

D. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA EN LOS DIFERENTES CENTROS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.

Para poder calcular el rendimiento de la biopsia prostática en cada uno de los diferentes centros participantes ha sido necesario el registro no sólo de los pacientes diagnosticados a los largo del año 2010 de cáncer de próstata sino del número total de biopsias de próstata realizadas en dicho centro a lo largo de dicho período.

Así, se han obtenido tasas de rendimiento que oscilan entre 17% (por cada 100 biopsias realizadas se diagnostican 17 cánceres de próstata) hasta 72% (cada 100 biopsias se diagnostican 72 cánceres de próstata), con una tasa de diagnóstico medio de 32%. La tasa diagnóstico del Hospital Universitario de Canarias (nº:9) fue de 32%. En dos centros no se pudo calcular la tasa de diagnóstico de la biopsia prostática por falta de datos referentes al número total de biopsias realizadas en dicho centro a lo largo del año 2010.

Los resultados más detallados, por centro hospitalario, se resumen en la tabla 39 y figura 115.

CENTRO	Nº CA PRÓSTATA	Nº BIOPSIAS REALIZADAS	TASA DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE BTR (%)
1	193	700	28%
2	122	-	-
3	140	493	28%
4	194	800	24%
5	123	350	35%
6	218	650	34%

7	194	750	26%
8	136	800	17%
9	191	590	32%
10	312	860	36%
11	209	750	28%
12	186	654	28%
13	174	400	44%
14	134	500	27%
15	153	250	61%
16	200	900	22%
17	66	638	10%
18	175	400	44%
19	121	300	40%
20	115	320	36%
21	131	-	-
22	36	50	72%
23	173	850	20%
24	175	717	24%
25	216	500	43%

Tabla 39. Tasa de rendimiento diagnóstico de la biopsia de próstata en los 25 hospitales participantes en el estudio.

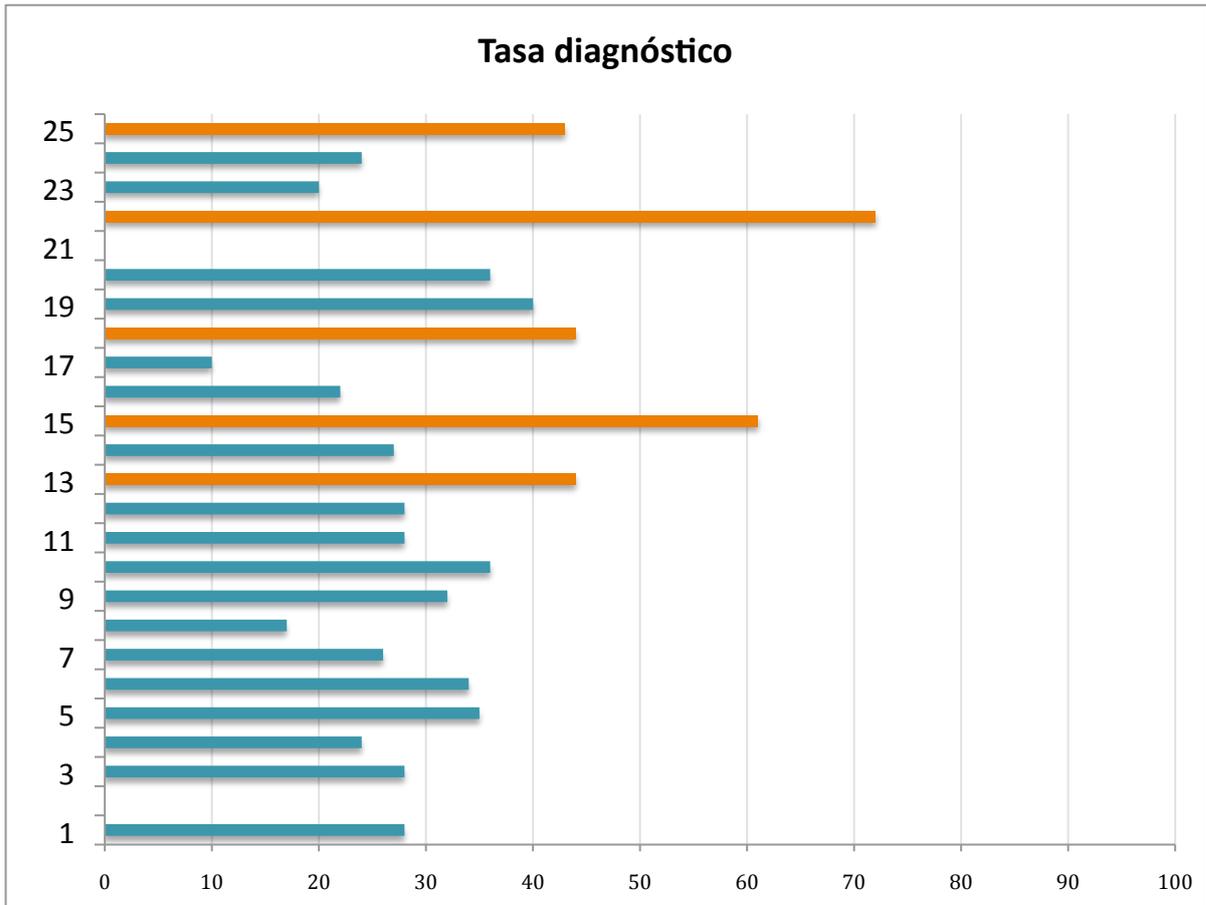


Figura 115. Tasa de rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática en los 25 centros participantes

Analizando más profundamente los cinco hospitales con mejor tasa de rendimiento diagnóstico encontramos que:

- En el Hospital número 13 la tasa de diagnóstico de la biopsia de próstata ha sido de 44% (174 cánceres de 400 biopsias realizadas). Se han realizado biopsias sextantes en el 1.17% (2 pacientes) con diagnóstico de cáncer de próstata, de 7-12 cilindros en el 90.06% (154 pacientes), de 13-19 cilindros en el 7.6% (13 pacientes) y sólo el 1.17% (2 pacientes) son sometidos a biopsias de saturación (figura 116).
- En el Hospital número 15 la tasa de diagnóstico calculada ha sido de 61% (153 cánceres de 250 biopsias realizadas). El 0.74% (1 paciente) fue sometido a biopsias de ≤ 6 cilindros, el 33.09% (45 pacientes) eran sometidos a esquemas de 7-12 cilindros y el 66.18% (90 pacientes) a biopsias con

extracción de 13-19 cilindros. En este centro no se realizan biopsias de saturación (figura 116).

- En el Hospital número 18 la tasa de diagnóstico de la biopsia de próstata fue de 44% (175 cánceres de 400 biopsias realizadas). En el 63,1% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (106 pacientes) se llevaron a cabo esquemas de punción sextantes y en el 36.31% (61 pacientes) se obtuvieron de 7-12 cilindros. En este centro no se han diagnosticado cánceres de próstata con biopsias de >13 cilindros (figura 116).
- En el Hospital número 25 la tasa de diagnóstico calculada ha sido del 43% (216 cánceres de 500 biopsias realizadas). El 7.01% de los pacientes con cáncer de próstata (15 pacientes) fueron sometidos a esquemas sextantes o de menos cilindros, en el 57.48% (123 pacientes) se obtuvieron de 7-12 cilindros, en el 32.71% (70 pacientes) se extrajeron 13-19 cilindros y en el 2.80% (6 pacientes) se obtuvieron ≥ 20 cilindros (figura 116).
- En el Hospital número 22 la tasa de diagnóstico fue de 72% (36 cánceres en 50 biopsias). De los datos aportados por dicho centro el cáncer de próstata fue diagnosticado en el 69.44% (25 pacientes) siguiendo esquemas biopsicos sextantes y el 22.22% (8 pacientes) con esquemas de 7-12 cilindros. No han realizado esquemas de >13 cilindros (figura 116).

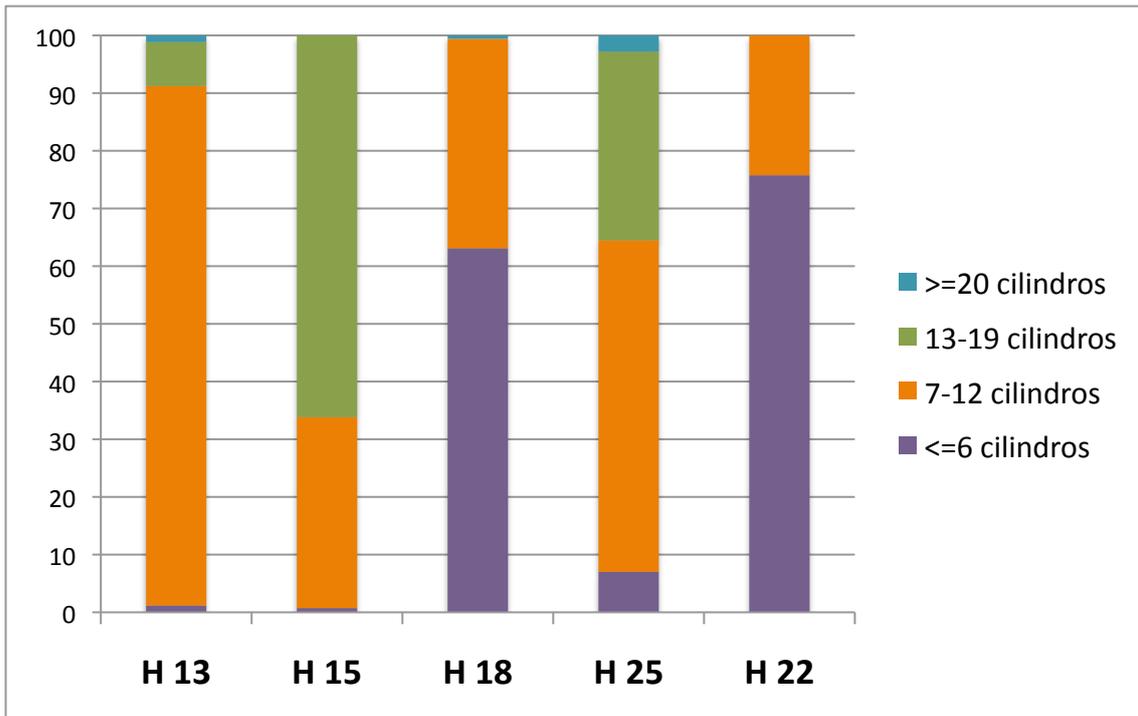


Figura 116. Distribución de los diferentes esquemas de biopsia en los 5 centros con mayor tasa de rendimiento diagnóstico.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

7.1. GENERALIDADES

En la actualidad, el cáncer de próstata representa un importante problema de salud a nivel mundial. Supone el 12% de los tumores que se diagnostican de novo en Europa (324) y tanto en Europa como en Estados Unidos es la neoplasia no cutánea maligna más frecuente en el hombre.

En Europa es la tercera causa de mortalidad por cáncer después del de pulmón y colorrectal y en EEUU ocupa el segundo puesto en mortalidad producida por cáncer, sólo superado por el cáncer de pulmón.

La incidencia del cáncer de próstata en los últimos años se ha incrementado de manera exponencial, probablemente por el envejecimiento poblacional, por la introducción de tests útiles en la detección precoz, como es el caso del PSA y la mejora en las técnicas de biopsia prostática, entre otros aspectos. Paralelamente a esto hemos acontecido en la última década a una disminución progresiva de la mortalidad asociada a cáncer de próstata en la mayoría de países occidentales y desarrollados.

Es imprescindible disponer de información veraz de la incidencia del cáncer de próstata, pues sólo de esa manera se podrá estimar el impacto que dicha patología genera en nuestra sociedad y se podrán establecer prioridades económicas y políticas sanitarias encaminadas a controlar y dar respuesta a este importante problema sanitario.

Hoy en día, la mejor forma de determinar la incidencia de cáncer dentro de una población es mediante la creación de un sistema de registro de todos los casos nuevos. La determinación de la incidencia de cáncer de manera indirecta, es decir, en base a registros poblacionales, por ejemplo de mortalidad, es un recurso ampliamente utilizado en el ámbito de las enfermedades oncológicas, pero que no está exento de errores, ocasionando en ocasiones una cuantificación errónea del problema a medir.

En España, y por supuesto en la Comunidad Autónoma de Canarias, no se había realizado hasta el momento ningún estudio directo de estimación anual de los nuevos casos de cáncer de próstata que se diagnostican, por lo que los datos a los que siempre recurriamos respecto a la epidemiología del cáncer de próstata en España y, por ende en Canarias, estaban basados fundamentalmente en datos de mortalidad por cáncer de próstata. En 2010 se pone en marcha el “Estudio de Incidencia de Cáncer de Próstata en España-2010”, promovido por la Asociación Española de Urología.

Se pretendían recoger datos de al menos el 20% de la población española de riesgo, para que estos datos fuesen lo suficientemente consistentes como para poder realizar extrapolaciones al resto de la población expuesta. Pero la muestra no sólo tenía que ser cuantitativamente importante sino que también se pretendía que fuese representativa de toda la geografía española. Por dicho motivo se contactó con hospitales de tercer nivel de referencia de cada comunidad autónoma que tuviesen un área sanitaria perfectamente definida, pues esto es indispensable para estimar correctamente la incidencia de dicha patología.

En el mencionado estudio participaron un total de 25 centros hospitalarios del territorio nacional, los cuales fueron seleccionados de tal manera que la distribución de la edad en la población de referencia de cada hospital fuese similar a la distribución del total de población nacional expuesta.

En dicho estudio se incluyeron todos los pacientes (de esos 25 centros participantes) diagnosticados de novo de cáncer de próstata entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2010. Todos ellos tenían que tener confirmación histopatológica de cáncer de próstata y pertenecer exclusivamente al área sanitaria de referencia de su centro. El estudio estuvo sometido a una intensiva monitorización por una persona independiente a cada uno de los centros participantes con el fin de garantizar la calidad en los datos obtenidos.

El Hospital Universitario de Canarias fue el centro escogido en representación de la Comunidad Autónoma de Canarias para participar en este estudio. Los datos de nuestra comunidad autónoma, tanto de incidencia como de mortalidad, datan de principios de la década pasada y están todos basados en registros de mortalidad o de tumores de algunos de los grandes hospitales de Canarias. No existen datos recogidos de manera directa por los especialistas que manejan esta patología.

Los resultados globales de este importante estudio corroboran la tendencia actual de incremento de la incidencia del cáncer de próstata. Es esperable que en los próximos años, con el envejecimiento progresivo de la población y el desarrollo imparable de las nuevas tecnologías y mejoras en el diagnóstico del cáncer de próstata, esta incidencia continúe aumentando. Esto lo convierte en un importante problema sanitario debido a los cuidados que precisan los pacientes oncológicos que además en este caso asocian otro problema que es la edad avanzada, por lo que es frecuente que coexista con otras patologías.

En el presente trabajo intentaremos dar respuesta a cuál es la situación epidemiológica actual del cáncer de próstata en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias (HUC), realizando para ello una exhaustiva revisión de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en nuestro centro en el año 2010.

En segundo lugar analizaremos los resultados obtenidos del análisis del total de pacientes incluidos en el “Estudio Epidemiológico de Estimación de Incidencia de Cáncer de Próstata en España en 2010”, haciendo énfasis en el estudio de los pacientes sometidos a diferentes esquemas numéricos de biopsia prostática, para poder hacer una composición del papel que estos esquemas juegan actualmente en el diagnóstico del cáncer de próstata en nuestro país.

En tercer lugar presentamos un análisis de la tasa de complicaciones secundarias a biopsia prostática transrectal realizadas en nuestro centro en el año 2010, evaluando no sólo las biopsias positivas para cáncer de próstata sino el total de biopsias realizadas en nuestro centro a lo largo del año 2010. Se trata de analizar la seguridad de este procedimiento a pesar del uso de esquemas extendidos de biopsias prostáticas.

Por último se analizarán los datos relativos al rendimiento diagnóstico (tasa de diagnóstico) de la biopsia prostática en los diferentes centros participantes en el “Estudio Epidemiológico de Estimación de Incidencia de Cáncer de Próstata en España en 2010”, intentando buscar la existencia de correlación entre la obtención de un mayor número de cilindros obtenidos y una mejoría en la tasa de diagnóstico del cáncer de próstata.

7.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS EN EL AÑO 2010.

La incidencia estimada de cáncer de próstata en 2012 en Estados Unidos es de 241.740, representando el 29% de todos los cánceres que afectan al varón estadounidense (2). En Europa, la incidencia del cáncer de próstata es de 312.358, representando el 12% de tumores que afectan al sexo masculino (1).

La introducción en 1988 del antígeno prostático específico como herramienta útil en la detección precoz del cáncer de próstata ha supuesto un cambio drástico en la epidemiología de esta patología, fundamentalmente en los países industrializados. Ha ocasionado un aumento en las tasas de detección del cáncer de próstata y, por ende, un aumento de la incidencia de esta patología a la vez que se ha producido una migración de la enfermedad desde estadíos más avanzados a fases de diagnóstico muy tempranas. El “Prostate Strategic Urologic Research Endeavour” ha revelado que la proporción de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado de bajo riesgo de progresión (según criterios D’Amico (310) se ha incrementado desde un 31% en 1989-1990 a un 47% en 2001-2002 . En contraposición, la incidencia de cáncer de próstata localizado de alto riesgo ha disminuido de un 41% a un 15% (324).

A pesar de la migración de estadíos en el momento del diagnóstico, la mortalidad atribuible a cáncer de próstata no es nada desdeñable, si bien es verdad que ha sufrido un importante descenso en las últimas décadas, fundamentalmente en los países industrializados.

7.2.1. Incidencia del cáncer de próstata en el área Hospital Universitario de Canarias en el año 2010

El cáncer es la segunda causa de muerte en Canarias, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares. Los registros oncológicos de nuestra Comunidad Autónoma han objetivado que la incidencia de cáncer es significativamente más elevada en el sexo masculino que en el femenino (figura 117).

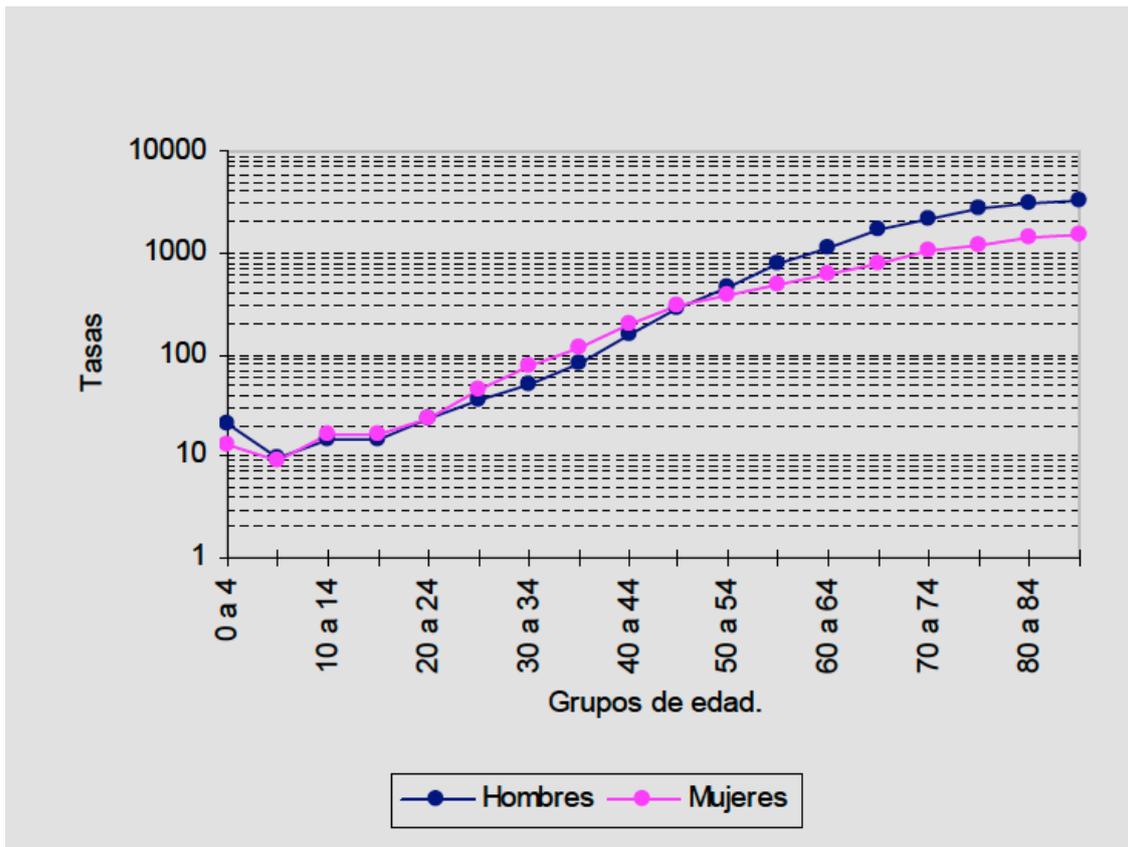


Figura 117. Tasa de incidencia de patología oncológica por grupos de edad y sexo en la Islas Canarias en el año 2003

En los hombres canarios los tumores más frecuentes, con excepción de los cutáneos malignos, son por orden de incidencia: el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, colon-recto, vejiga, laringe y estómago.

Este patrón de distribución es algo diferente del que presenta el resto de España y la mayoría de países del resto de Europa ya que en Canarias adquiere una mayor importancia relativa el tumor maligno de próstata y, además, presenta tasas

ajustadas más altas que las españolas y las europeas. El patrón de incidencia del cáncer de próstata en Canarias se asemeja más al observado en EEUU donde el cáncer de próstata es el tumor más incidente en la población masculina de dicho país.

Pero esta hegemonía del cáncer de próstata como tumor más incidente en los varones de las Islas Canarias, no ha sido siempre constante. Así, según datos obtenidos del registro poblacional de cáncer en Canarias (18), en el periodo de 1993-1997, ocupaba el segundo lugar en incidencia por detrás del cáncer de pulmón (figura 118). El cáncer de próstata representaba en este período el 17.3% del total de tumores que afectan a los varones canarios.



Figura 118. Localizaciones tumorales más frecuentes en varones de las Islas Canarias en el periodo 1993-1997

Sin embargo, a partir de 1998, se produce un incremento de toda la patología oncológica en la población masculina de las Islas Canarias, probablemente por las mejoras y la sofisticación de las herramientas diagnósticas. El tumor que experimenta un mayor aumento en sus cifras de incidencia es el cáncer de próstata (aumenta de 17.3% a 20.1%), colocándose a la cabeza de los tumores que afectan al sexo masculino en Canarias (figura 119).



Figura 119. Localizaciones tumorales más frecuentes en varones de las Islas Canarias en el periodo 1998-2002

Este liderazgo del cáncer de próstata como tumor más incidente en los varones de canarios se mantiene en el periodo comprendido entre el 2003-2004, experimentando un notable aumento de la incidencia con respecto a otros tumores y con respecto a etapas anteriores (23.3% vs 20.1%) (figura 120).

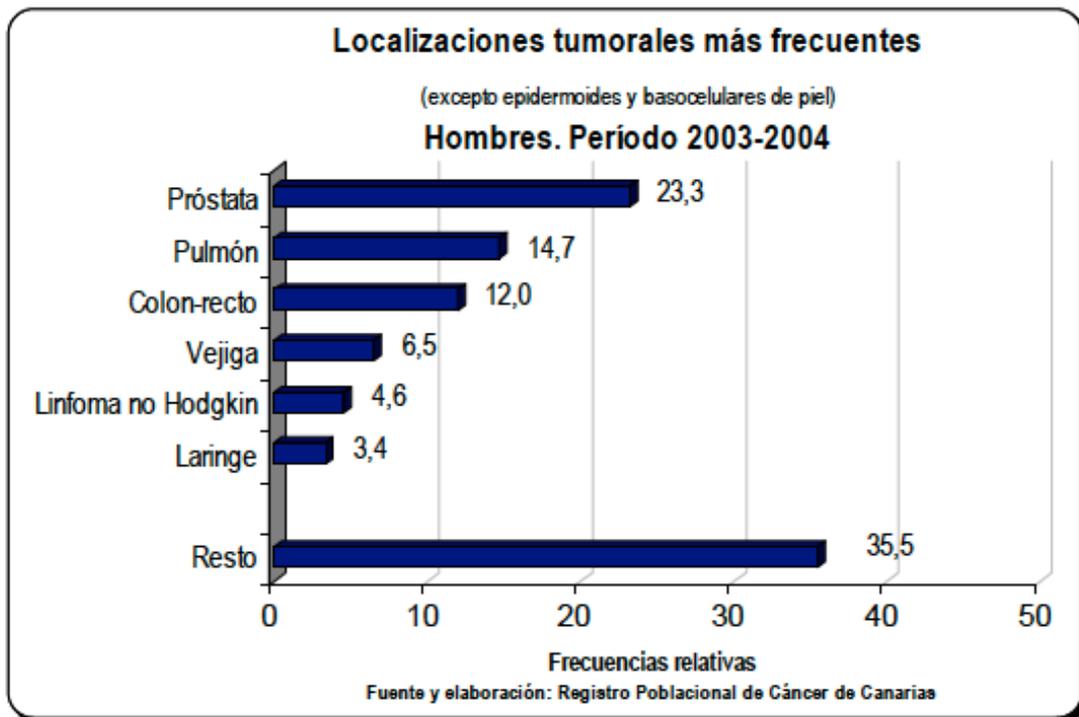


Figura 120. Localizaciones tumorales más frecuentes en varones de las Islas Canarias en el periodo 2003-2004

Todos los datos disponibles hasta el momento de incidencia de cáncer de próstata tanto en Canarias como en el resto del territorio nacional estaban referidos a estos registros poblacionales. Con la culminación del “Estudio Epidemiológico de Incidencia del Cáncer de Próstata en España 2010” se han obtenido datos muy precisos, calculados por estimación directa en registros hospitalarios, de incidencia de cáncer de próstata. Estos datos se refieren a una proporción considerable de la población masculina del país (más de un 21.5% del total de varones). La tasa de incidencia calculada para la población española es de 82.27 pacientes por 100.000 varones. La estimación de la tasa de incidencia del cáncer de próstata en España estandarizada para la población europea es de 70.75 casos por 100.000 varones, tasas ligeramente inferiores a las estimaciones indirectas, basadas en registros poblacionales (77.2 en 2006) (6) y que las estimaciones indirectas basadas en datos de mortalidad y supervivencia disponibles (98 por cada 100.000 varones para el año 2012). Estas diferencias pueden ser debidas a los métodos de estimación, a la distinta distribución geográfica de los centros participantes en el estudio respecto a los registros

poblacionales y al hecho de que no se recogieran en este estudio los casos diagnosticados en la sanidad privada.

La población de referencia del Hospital Universitario de Canarias a fecha 1 de Enero de 2010 era de 213.376,42. A lo largo de dicho año un total de **191 nuevos casos** con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata fueron diagnosticados en nuestro centro. Ésto resulta en una tasa de incidencia estimada de cáncer de próstata, estandarizada a la población europea, de 77.23 casos por 100.000 varones.

Esta tasa de incidencia es ligeramente superior a su homóloga calculada para el resto de España. Esta diferencia de incidencia observada puede ser atribuible básicamente a diferencia real en la incidencia de cáncer de próstata, es decir, que realmente haya más cáncer de próstata en Canarias, a diferencias en la distribución por edad de la población participante en el estudio o a diferencias en los protocolos diagnósticos utilizados en la práctica clínica habitual, ese decir, tal vez en Canarias llevamos a cabo políticas más intensas de despistaje de cáncer de próstata.

Estos datos vienen a corroborar lo que los registros poblacionales adelantaban, siendo el cáncer de próstata en Canarias la neoplasia sólida que con mayor frecuencia afecta a los varones, constituyendo aún más, si cabe un importante problema de salud pública en nuestra Comunidad Autónoma.

La disponibilidad de datos de incidencia del cáncer de próstata, junto con los datos sociodemográficos y clínicos asociados, permitirán poder estimar consumo de recursos y costes asociados a esta patología.

7.2.2. Características sociodemográficas

El cáncer de próstata es raro antes de los 50 años (< 0.1% de los casos), pero su incidencia aumenta mucho a partir de esa edad, y más del 75% de los nuevos casos se diagnostican después de los 65 años.

Las estadísticas estadounidenses indican una incidencia anual de 21/100.000 varones menores de 65 años y de 819/100.000 varones mayores de 65 años. La probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata aumenta con la edad, pasando de 1/100.000 habitantes menores de 39 años a 1/103 entre los 40-59 años y a 1/8 en los de 60-79 (figura 121) (13).

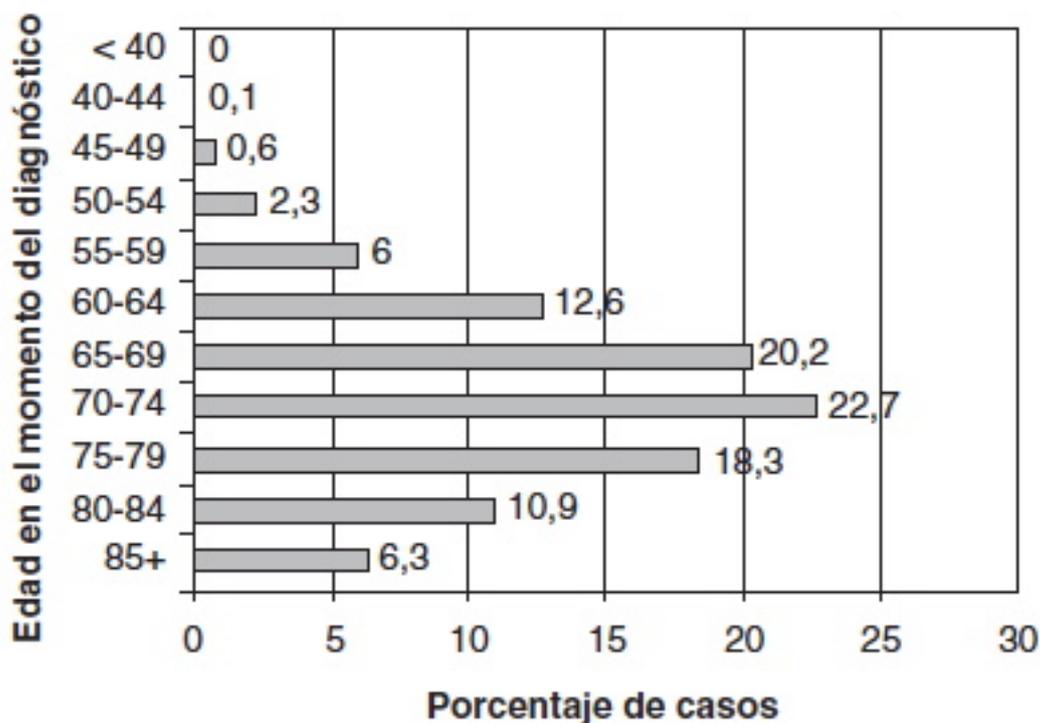


Figura 121. Incidencia del número de cánceres de próstata en función de la edad (Datos SEER y NCI)

La edad media de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) en el año 2010 fue de 69.52 años, con un rango de variación de 44-85 años. A pesar de que los estudios publicados indican que el cáncer de próstata es infrecuente en menores de 60 años, el 15.18% de los pacientes diagnosticados en nuestro centro eran menores de 60 años, el 36.65% se encontraban en la franja de edad entre 60-70 años y casi un 50% de los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias eran mayores de 70 años (figura 122). Los rangos de edades en los que se han diagnosticado el cáncer de próstata en nuestro centro son similares a los descritos en EEUU o Francia.

Dado que la esperanza de vida en España a los 70 años es de 14 años más, un número considerable de estos pacientes podrían ser candidatos a algún tipo de actuación terapéutica. La edad media para el diagnóstico es similar a la registrada en Estados Unidos en las bases de datos SEER y CaPSURE (325, 326).

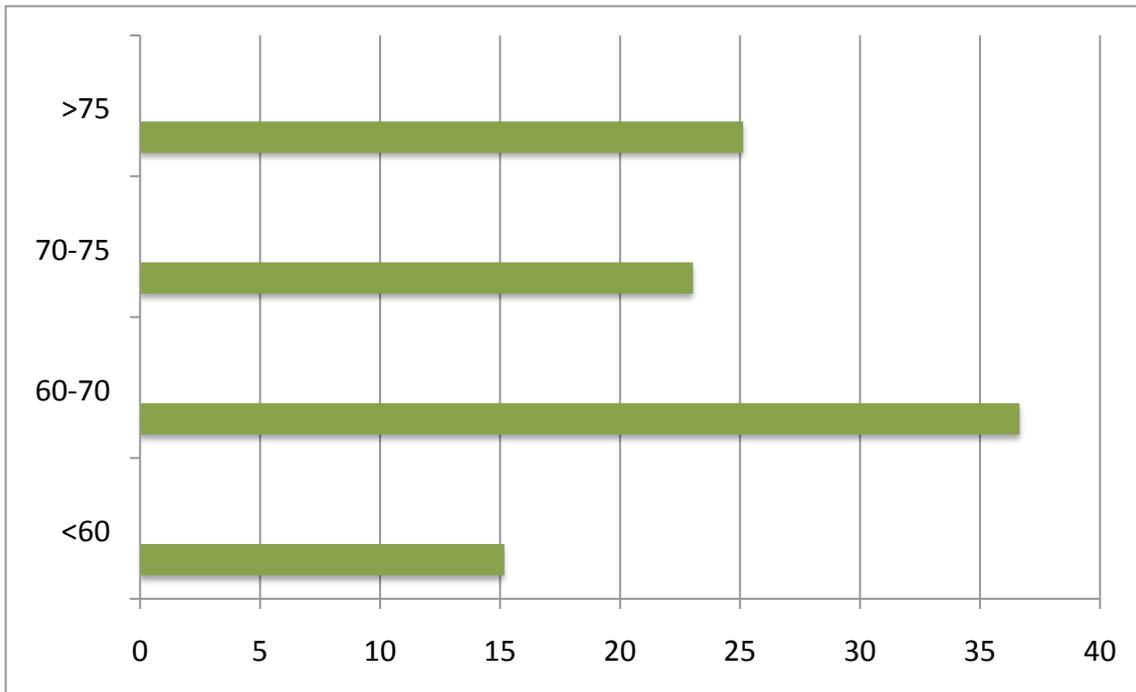


Figura 122. Número de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el HUC en los diferentes rangos de edad.

Por tanto, el cáncer de próstata constituye un grave problema de salud pública en los países desarrollados donde la esperanza de vida es mayor y este tumor supone más del 12% de tumores que afectan al sexo masculino. En cambio, en las poblaciones más jóvenes, con menor número de ancianos, este porcentaje desciende al 4%.

El tratamiento activo del cáncer de próstata localizado intenta aumentar la esperanza de vida libre de enfermedad, maximizar la calidad de vida y minimizar la morbilidad iatrogénica. De todas las variables que guían a los clínicos y a los pacientes a optar por una u otra de estas complejas decisiones terapéuticas del cáncer de próstata, el estadio clínico tumoral, el sumatorio de Gleason, los niveles séricos de PSA y la esperanza de vida son los de mayor importancia. Pero hay pocos estudios que evalúen el impacto de la edad en la exactitud del estadio clínico y de la gradación histológica de Gleason así como su importancia a la hora de decidir un tratamiento determinado. A pesar de ello, la edad parece tener un efecto significativo a la hora de tomar una actitud terapéutica.

Varios estudios han publicado la relación existente entre obesidad y cáncer de próstata, por la influencia que ejerce el tejido adiposo en el cáncer de próstata mediante la secreción de “adipoquinas”. Sin embargo, a pesar de conocer los mecanismos fisiológicos que explican esta interrelación, persiste la controversia sobre el mayor riesgo de cáncer de próstata en pacientes obesos, con resultados contradictorios en la literatura (327, 328). Una posible explicación a esta controversia podría estar en la dificultad de detección del cáncer de próstata en pacientes obesos, ya que los valores de PSA y las alteraciones del tacto rectal son menores en estos pacientes y su volumen prostático suele ser mayor (328). Es decir, los pacientes obesos tienen cifras menores de PSA, tienen menos alteraciones patológicas en el tacto rectal y sus próstatas son más voluminosas. Por todos estos factores tienen menos probabilidades de ser sometidos a biopsias prostáticas y, por ende, de ser diagnosticados de cáncer de próstata. A esto hay que añadir que al tener próstatas más voluminosas la rentabilidad de la biopsia de próstata disminuye (329, 330).

El estudio de Amling (329) incluyó los datos de 3.162 pacientes con cáncer de próstata, de los que el 19% eran obesos. La obesidad se definió con un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. En el estudio, la obesidad se asoció con un Gleason elevado y con una mayor recurrencia tumoral. En este estudio, los afroamericanos eran más propensos a la obesidad que los hombres de raza blanca (27% frente al 18%) y éstos presentaron un perfil tumoral de peor pronóstico y una tasa de recurrencia tumoral mayor.

Freedland et al (332) analizaron datos de 1.106 pacientes con cáncer de próstata de los cuales el 22% eran obesos. Evidenció que los pacientes obesos sometidos a biopsia prostática tenían menos probabilidad de tener un cáncer de próstata, sin embargo, tras ajustar los resultados en función de PSA y volumen prostático, los obesos realmente tenían una mayor probabilidad de ser diagnosticados de cáncer de próstata y de tener tumores de alto grado. En el trabajo se definió la obesidad moderada como aquella que presentaba un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o mayor y la obesidad severa cuando el índice de masa corporal superaba los 35 kg/m^2 . Estos casos se asociaban a una puntuación de Gleason mayor y a una recurrencia de la enfermedad más elevada. Los hombres con un índice de masa

corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ presentaban un riesgo de recurrencia tumoral del 60% a los tres años. En este trabajo, el 31% de los sujetos seleccionados eran afroamericanos y el 21% de origen caucásico.

Tanto Amling como Freedland sugieren que las proteínas y las hormonas que se almacenan en el tejido graso, como la leptina y el factor de crecimiento similar a la insulina, pueden promover el crecimiento del tumor prostático en obesos.

En nuestra cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias (HUC), el índice de masa corporal se movió en un rango de 19.38 kg/m^2 a 40.65 kg/m^2 con una media de 26.69 kg/m^2 es decir, en sobrepeso. Es de destacar que en Canarias las cifras de obesidad en la población superan las tasas de incidencia y prevalencia de esta patología en el resto de comunidades autónomas españolas (24% frente a un 15%) por lo que estos hallazgos en nuestra población de estudio eran esperables.

La trascendencia clínica de este hecho ha llevado a que algunos autores hayan sugerido bajar el valor de corte del PSA como criterio de biopsia en estos pacientes obesos, así como aumentar el número de cilindros para minimizar los falsos negativos. Esto supone un reto más, en una patología, la obesidad, que constituye en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública.

Es bien conocido que los hombres de raza negra tienen mayor riesgo de padecer cáncer de próstata que los de raza caucásica, y a su vez los asiáticos tienen menos riesgo de padecer cáncer de próstata que los caucásicos (2). Los datos extraídos de registros mundiales arrojan variaciones significativas de la incidencia según los países y el origen étnico. En EEUU la incidencia es mayor entre las personas de raza negra, en quienes supera en más del 30% a la encontrada en los estadounidenses de raza blanca. La incidencia más baja se observa en China, Japón e India. En los países europeos se aprecian incidencias intermedias entre la de Estados Unidos y la de los países asiáticos, aunque con cifras mayores en los países del norte (Suecia) y más bajas en los del sur (España). Tales variaciones podrían explicarse por la intervención combinada de factores genéticos y ambientales. El aumento de la

frecuencia de cáncer de próstata en los varones que emigraron desde los países asiáticos hacia los Estados Unidos apoya la participación de factores ambientales. Otro argumento a favor de los factores ambientales es que las personas de origen asiático residentes en dicho país tienen un riesgo de cáncer de próstata mayor que sus homólogos residentes en Asia (1,2). Sin embargo, es probable que una parte de la responsabilidad recaiga en factores genéticos ya que la incidencia en los asiáticos que viven en Estados Unidos no alcanza a la de la población general (10) y llega sólo al 50% de los de raza blanca y al 25% de la observada en los afroamericanos.

A pesar de la llegada masiva a Canarias de población procedente de América del Sur, Asia, Este de Europa y África (en el año 2008 llegaron a Canarias 8000 inmigrantes procedentes del norte de África), en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) el 100% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el año 2010 eran de raza caucásica. Si bien es cierto que la mayor parte de los asentamientos de la población inmigrante africana se han producido, fundamentalmente por su proximidad, en las islas más orientales del Archipiélago, siendo las occidentales, entre ellas Tenerife, una de las que menor tasa de variación poblacional ha experimentado debido a estos flujos migratorios (< 50% en Tenerife frente a > 200% en algunos municipios de Lanzarote y Fuerteventura (figura 123) (333).

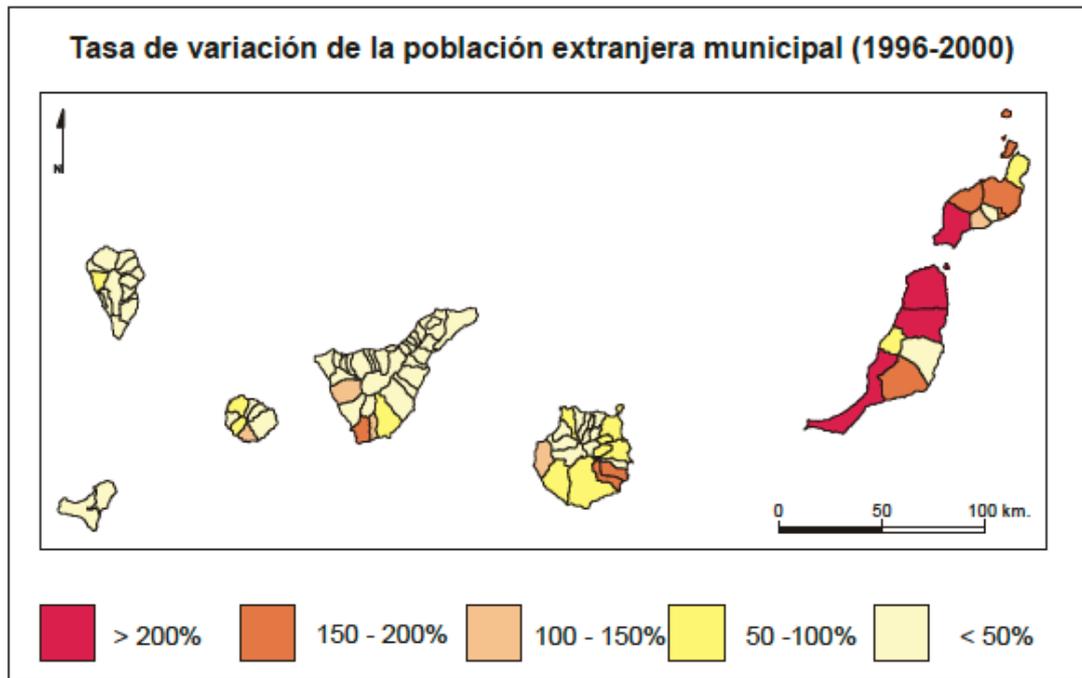


Figura 123. Tasa de variación de la población extranjera en las Islas Canarias (1996-2000) (333).

En los años 50, los trabajos de Morganti, corroboraron la existencia de agregación familiar en cánceres de próstata. Se estima que existe una predisposición familiar en el 25% de los cánceres de próstata y este porcentaje se eleva hasta un 40% en los casos diagnosticados antes de los 55 años. El riesgo de desarrollar un cáncer de próstata aumenta a medida que aumenta el número de familiares afectados de esta patología. El riesgo relativo aumenta a 2.2 con un familiar de primer grado afectado y se eleva a 11 si afecta a 3 o más familiares (334,335). Existe un metanálisis que muestra que existe mayor riesgo si el afectado es un hermano (336). Los datos de dicho trabajo revelan que el riesgo relativo de cáncer de próstata en el caso de un familiar de segundo grado afecto es de 1.8, de 2.1 si se trata del padre y de 2.9 si se trata de un hermano.

En nuestra cohorte de estudio del Hospital Universitario de Canarias sólo un 2.62% presentaban antecedentes familiares de cáncer de próstata, de lo cuales el 80% eran familiares de primer grado.

Hoy en día se considera que el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata es la presencia de antecedentes familiares, con claras implicaciones

en la toma de decisiones clínicas como en la edad de inicio del programa de detección precoz, la actitud ante niveles intermedios de PSA, etc. Por ello es una cuestión a investigar obligatoria en el despistaje de esta patología.

7.2.3. Características clínicas

Actualmente el perfil de paciente que se diagnostica de cáncer de próstata ha cambiado drásticamente, todo ello secundario a la migración hacia estadíos más tempranos en el momento del diagnóstico de dicha patología. Por ello, como la inmensa mayoría de los tumores que se diagnostican en la actualidad en los países desarrollados son tumores confinados a la glándula prostática, la mayor parte de los pacientes con cáncer de próstata son asintomáticos, pues estos tumores se suelen encontrar alejados de la uretra. Sin embargo, el cáncer de próstata en estadíos más avanzados puede ocasionar: trastornos miccionales (obstructivos o irritativos), incontinencia urinaria, impotencia, hematuria macroscópica o microscópica, hemospermia, edema en miembros inferiores, dolor pélvico, dolor óseo en caso de metástasis o síndrome constitucional (pérdida de peso, astenia, anorexia, fatiga...).

De los 191 pacientes diagnosticados en Hospital Universitario de Canarias (CHUC), el 97.91% eran asintomáticos y sólo el 2.09% presentaban síntomas relacionados con el proceso tumoral. De entre los síntomas predominantes destaca el síndrome constitucional y el dolor óseo, ambos indicativos de estadíos muy avanzados de enfermedad. Estos hallazgos son esperables puesto que más del 97% de los pacientes que se diagnosticaron de cáncer de próstata presentaban cánceres de próstata localizados.

Un aspecto importante a valorar por parte de los especialistas de Urología es qué cantidad de estos pacientes acuden de entrada a la consulta del urólogo por alguna alteración relacionada con el aparato urinario o con la glándula prostática en cuestión y, a posteriori, debido a nuestra actuación, son diagnosticados de un cáncer de próstata. En nuestro estudio un 20.42% de los pacientes habían acudido al urólogo refiriendo alguna problemática relacionada con la micción (disminución del calibre miccional, nicturia, frecuencia). Ésto viene a corroborar que el screening selectivo en pacientes que acuden a consulta de urología es útil y debe ofertarse a todos aquellos

pacientes que por su edad o antecedentes tengan mayor riesgo de padecer esta enfermedad, pues permite el diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

Sin embargo, si aceptamos la estrategia propuesta por Gelabert de limitarnos al screening de cáncer de próstata en aquellos varones que acuden al urólogo por tener signos o síntomas relacionados con enfermedades urológicas hubiésemos perdido a casi el 80% de los pacientes.

El estudio PCPT: "Prostate Cancer Prevention Trial" proporcionó la primera confirmación clínica de la alta proporción de cáncer de próstata detectada en varones con PSA y tacto rectal normal. El ensayo clínico sugirió que muchos de los cánceres prevalentes se diagnosticarían si las biopsias fueran realizadas por "ninguna causa". Sin embargo, éste, a su vez añadió que la detección de cáncer es reducida cuando los niveles de PSA son bajos (85).

Gosselaar y colaboradores (337) estudiaron una serie de próstatas obtenidas de las autopsias y de las cistoprostatectomías y compararon los hallazgos con aquellos del Prostate Cancer Prevention Trial. La prevalencia de cáncer de próstata en las series de cistoprostatectomías (23-46%) y en las autopsias (18,5%-38,8%) fue mayor que en la del PCPT (15,2%). Además, estos autores detectaron características tumorales similares entre las series prostáticas obtenidas mediante las autopsias, las cistoprostatectomías y las de los varones del PCPT con valores de PSA bajo. Concluyeron que el cáncer de próstata encontrado en varones con niveles de PSA bajos (<3 ngr/ml) era comparable al cáncer latente de las autopsias. Éstos resultados coinciden plenamente con la escasa presencia de sintomatología asociada al carcinoma prostático.

Como se ha comentado con anterioridad el cáncer de próstata es un cáncer edad-dependiente, por lo que la presencia de comorbilidades asociadas en estos pacientes es frecuente y propia del grupo etario de pacientes que se están diagnosticando.

Se ha demostrado que la enfermedad arterial coronaria aumenta el riesgo de cáncer de próstata en un 35%, porcentaje que se eleva a medida que aumenta el tiempo de seguimiento de pacientes con esta patología (338).

Algunos estudios acerca de la relación existente entre el cáncer de próstata y la diabetes mellitus han revelado que el PSA en los paciente diabéticos tipo II se eleva más despacio que en aquellos que no son diabéticos (339). En uno de estos trabajos se monitorizaron los niveles de PSA de 569 pacientes no diabéticos, sufriendo un incremento de PSA de 3.7% anual frente al 1.1% anual en los diabéticos. Ello se podría traducir en un efecto protector de la diabetes mellitus para el cáncer de próstata, pero la asociación entre ambas entidades es aún muy compleja y desconocida (339). Contrariamente a ello otro estudio de 1.031 pacientes de la "Duke University" afirma que los pacientes afectos de cáncer de próstata tenían un riesgo cuatro veces mayor de padecer cánceres de alto riesgo frente a los que no eran diabéticos. No se pudo establecer una relación directa de causalidad entre la diabetes y mayor agresividad de cáncer de próstata, probablemente porque en muchos casos la diabetes tipo 2 se asocia con la obesidad formando parte del complejo síndrome metabólico, lo cual dificulta poder repartir adecuadamente los papeles de causalidad (340).

Recientemente un estudio multicéntrico ha puesto de manifiesto que existe una asociación genética entre el cáncer de próstata y la diabetes mellitus. Se trata de la identificación de dos variantes en el cromosoma 17, las cuales al ser comunes para ambas patologías predisponen al individuo a estas dos enfermedades (341).

En nuestro centro el 61.26% tenían alguna patología concomitante en el momento del diagnóstico, siendo las más frecuentes las enfermedades cardiovasculares (49.74%) y la diabetes mellitus (18.85%).

La disfunción eréctil en el cáncer de próstata está tradicionalmente mal documentada puesto que no se realizan cuestionarios validados para ello, ni al paciente ni a sus parejas, por lo que los datos al respecto no son concluyentes. Sólo en un 2.09% de los pacientes de nuestro centro se documentó la existencia en el momento del diagnóstico de disfunción eréctil pero, como ya se ha comentado, la investigación de este ítem está asociado a diversas limitaciones anteriormente mencionadas.

En la actualidad son dos las herramientas básicas o de primera línea que permiten sospechar la presencia de un cáncer de próstata, el antígeno prostático

específico (PSA) y el tacto rectal. La combinación de ambas herramientas resulta muy útil para conocer el riesgo que tiene el paciente de padecer un cáncer de próstata.

Según las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) hasta un 18% de los tumores prostáticos son detectados únicamente por tacto rectal, independientemente de los valores del PSA (88).

El cáncer de próstata puede ser palpable a partir de un volumen de 0.2 ml. Si asociamos un tacto rectal sospecho a un nivel de PSA >2 ng/ml, el valor predictivo positivo es del 5-30%. Además el tacto rectal positivo suele ir asociado a neoplasias prostáticas más agresivas (Gleason \geq 7).

De los 191 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias, la mayoría, el 73.30%, tenían un tacto rectal normal y sólo el 25.13% presentaban alteraciones sugestivas de proceso neofornativo local. De esto se deduce que el tacto rectal es menos efectivo que la determinación sérica del PSA, pero ayuda a detectar un tumor maligno en aquellos varones con PSA normal.

Herranz Amo F y col. (342) revisaron las variaciones que experimentaron las características clínicas, ecográficas, bioquímicas y patológicas de los pacientes sometidos a ecografía transrectal y biopsia de próstata en un período de 10 años (1994-2003). Se realizaron un total de 4133 biopsias, de las que se estudiaron sólo 3284 por ser biopsias iniciales. Una de las conclusiones fue que el porcentaje de pacientes con tacto rectal negativo que fue remitido para realizarse la biopsia prostática aumentó de un 57,9% a un 76,7% ($p=0,0001$). Del mismo modo, en los pacientes con resultado positivo para cáncer de próstata también se observó este aumento, del 23,4% al 45,9% ($p=0,0001$). Estos hallazgos son similares a los datos obtenidos en nuestro estudio en el que predominan los pacientes con cánceres de próstata y tactos rectales negativos (73.30% vs 76.7%).

La segunda herramienta fundamental es la determinación sérica del antígeno prostático específico (PSA). El PSA es una serina proteasa afín a la calicreína que producen casi exclusivamente las células epiteliales de la próstata. Es órgano-específica pero no cáncer-específica, por lo que las concentraciones séricas de PSA también se pueden incrementar en la HBP, prostatitis y otras enfermedades no

tumorales. El valor del PSA como variable independiente es mejor factor predictivo de cáncer que los hallazgos sospechosos en el tacto rectal o en la ecografía.

No existe un umbral o límite superior en la concentración sérica de PSA aceptado de forma universal. Algunos varones pueden tener un cáncer de próstata con valores de PSA normales. Hoy en día las guías de la Asociación Europea de Urología (88) recomiendan que la decisión de realizar un diagnóstico precoz de cáncer de próstata debe ser consensuada entre el paciente y el médico, debiéndose ofertar el PSA y el tacto rectal a los varones a partir de los 45 años siempre que tengan una expectativa de vida de al menos 10 años. Así mismo, esta sociedad científica recomienda el uso del PSA como herramienta diagnóstica del cáncer de próstata, aunque considera que no está aceptado de forma universal un punto de corte de la normalidad.

Lo que sí se ha demostrado es que el riesgo de tener un cáncer de próstata se eleva a medida que se incrementan las concentraciones de este marcador (88) (tabla 40).

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa	Risk of Gleason \geq 7 PCa
0-0.5	6.6%	0.8%
0.6-1	10.1%	1.0%
1.1-2	17.0%	2.0%
2.1-3	23.9%	4.6%
3.1-4	26.9%	6.7%

Tabla 40. Riesgo de cáncer de próstata en relación con niveles bajos de PSA (88).

El PSA de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias (CHUC) en el año 2010 osciló entre 1.52 ng/mL y 1110 ng/mL, con una mediana de 6.79 ng/mL. Tal y como ha quedado reflejado en la tabla anterior, existen pacientes que con $PSA \leq 4$ ng/mL son diagnosticados en nuestro centro de cáncer de próstata, representado este grupo un 5.24% del total (cifras de PSA que hasta dicho momento eran consideradas dentro de un rango normal). La inmensa mayoría, casi un 70%, presentaban cifras de PSA en el diagnóstico de 4 a 10 ng/mL y el 25.08% eran pacientes con $PSA > 10$ ng/mL.

En un ensayo clínico realizado por Thompson (85) en el cual participaron 18.882 varones, se diagnosticaron un total de 2950 cánceres de próstata de los cuales 449 (el 15.2%) fueron diagnosticados con valores de PSA <4 ng/mL, cifras ligeramente superiores a las encontradas en nuestra serie (figura 124). Estos hallazgos corroboran que detrás de bajos niveles de PSA se puede esconder un cáncer de próstata, por lo que el PSA no puede desplazar el papel fundamental que otras herramientas diagnósticas complementarias juegan en el diagnóstico de esta patología.

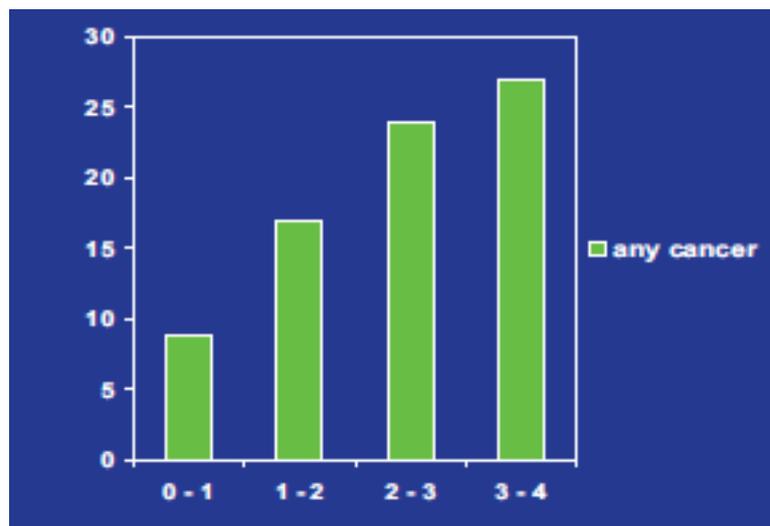


Figura 124. Porcentaje de pacientes con niveles de PSA menores de 4ng/mL(85)

La incorporación del PSA a la clínica revolucionó el diagnóstico y modificó la epidemiología del cáncer de próstata. Aunque le faltan muchas de las características de un marcador tumoral ideal, es el marcador más usado para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata y representa la mejor herramienta clínica de la que disponemos en la actualidad para el cribado y estadificación del mismo. En contraposición, su mayor limitación es su falta de especificidad tumoral, por ello, el empleo de los derivados moleculares e isoformas del PSA tratan de solventar, al menos en parte, esas limitaciones. Es probable que con el desarrollo de nuevos marcadores para esta patología, en algunos años se modifique el papel que el PSA tiene en el diagnóstico y en la estadificación de la enfermedad.

Los cambios morfológicos que se producen en el cáncer de próstata no siempre son evidentes, especialmente en estadios iniciales, y por ello, el diagnóstico mediante imagen resulta en ocasiones difícil e impreciso.

La ecografía transrectal constituye el primer método de imagen habitualmente utilizado para valorar la presencia de un cáncer de próstata puesto que, entre otras ventajas, ofrece la posibilidad de realizar biopsias aleatorias en la glándula prostática.

La sensibilidad y especificidad de esta técnica en la detección del cáncer de próstata es muy variable y oscila entre 15-50% y 55-70% respectivamente en las distintas series publicadas (111, 121, 343).

Sin embargo, la ecografía estándar en escala de grises presenta un bajo rendimiento diagnóstico. Kuligowska et al, estudiaron una cohorte de 544 pacientes con PSA elevado y/o tacto rectal anormal y aportaron unos valores del 41% para la sensibilidad de la ecografía transrectal, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo del 53% y un valor predictivo negativo del 72%, para una prevalencia de cáncer del 35% en la población estudiada (122).

El cáncer de próstata se describe clásicamente como un nódulo hipoecoico, no obstante, la presentación ecográfica de esta patología es variable. Spajic et al (111) señalan que sólo el 41.5% de los cánceres de próstata son hipoecoicos, el 9.5% hiperecoicos y el 49% isoecoicos. Además los resultados son médico-dependientes, es decir, existe mayor precisión diagnóstica en urólogos con destreza y entrenamiento adecuado en dicha técnica de imagen.

A pesar de lo expuesto, la ecografía transrectal es una herramienta de altísimo valor diagnóstico pues tiene también otras indicaciones de uso en el cáncer de próstata:

- Valoración del volumen prostático
- Estadificación local de los pacientes con cáncer de próstata
- Monitorización de la respuesta al tratamiento
- Detección de cáncer residual después de tratamiento con Radioterapia (344).
- Detección de cáncer residual en los pacientes con cáncer de próstata en estadio T1a (345).
- Detección de recidiva pélvica después de cirugía radical de próstata o vejiga

(346).

- Aplicación de radioterapia intersticial prostática (347).
- Aplicación de crioterapia transperineal prostática (348).
- Aplicación transrectal de ultrasonidos de alta frecuencia en la próstata (349).

En el presente estudio, todos los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el año 2010 en el Hospital Universitario de Canarias (CHUC) tenían realizada una ecografía transrectal. El volumen prostático de estos pacientes osciló entre los 7 cc y los 151 cc, con un tamaño medio de 43.95 cc. Estos hallazgos volumétricos se correlacionan perfectamente con la volumetría prostática realizada mediante tacto rectal.

El examen rectal prostático reflejó que el 32.46% de los pacientes presentaban próstatas pequeñas (20-30 cc), el 52.88% próstatas de entre 30-50 cc mientras que sólo el 13.61% presentaban volúmenes prostáticos superiores a los 50 cc. De esto se deduce que el cáncer de próstata en los pacientes diagnosticados en nuestro centro asienta sobre próstatas de volumen pequeño.

Estos resultados concuerdan con los publicados por Rodríguez Patrón et al (181), en un estudio de 6000 pacientes sometidos a biopsias prostáticas observaron que en más del 62% el cáncer de próstata asentaba en próstatas pequeñas (menos de 20 cc) y que la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata disminuye a medida que aumenta el volumen glandular, encontrando cáncer de próstata únicamente en el 19% de las próstatas mayores de 50 cc.

Vivimos inmersos en una época de grandes avances, donde sin lugar a dudas, la investigación en las técnicas de imagen para el diagnóstico de cáncer de próstata son uno de sus máximos exponentes. La baja especificidad de la ecografía transrectal condiciona su utilidad de forma aislada en el diagnóstico del cáncer de próstata, teniéndose que integrar en el seno de algoritmos diagnósticos con otros tests.

A pesar de ello, el estudio y conocimiento de la morfología normal con sus variantes anatómicas y las alteraciones ecográficas que producen las distintas patologías prostáticas es básico para todo Urólogo, sobre todo si realiza biopsias ecodirigidas. Además, la migración del estadio clínico en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata ha supuesto la necesidad de realizar una evaluación precisa del

volumen y localización del cáncer en el interior de la glándula prostática, con el fin de seleccionar a los pacientes que requerirán terapia focal o vigilancia activa como alternativa a los tratamientos radicales. La RNM multiparamétrica asociada a biopsias dirigidas constituye una línea de trabajo prometedora para responder a estas necesidades y controlar también el efecto de las nuevas terapias de ablación.

La biopsia de próstata ecodirigida es el único procedimiento para confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata. Desde su introducción, en la década de los 80 se han producido múltiples modificaciones de la técnica con el objetivo de aumentar la tasa de detección del cáncer y disminuir la morbilidad asociada a la misma (350,351).

La biopsia de próstata transrectal ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata fue introducida por Torp-Pedersen y cols (352). Identificaban lesiones sospechosas, nódulos hipoeoicos fundamentalmente, y sobre éstos dirigían las punciones biópsicas. Tras ello se publicaron algunos estudios que demostraban la superioridad de la biopsia ecodirigida frente a la digitodirigida (353).

A pesar de esta mejoría en el diagnóstico, la biopsia de próstata ecodirigida presentaba una serie de limitaciones. La principal de ellas es la anteriormente mencionada en la cuestión referente a la ecografía prostática, la falta de especificidad de las lesiones prostáticas observadas por ecografía (121).

En 1989, Hodge y cols (104) publicaron su técnica de biopsia sextante transrectal, en la que obtenían 6 cilindros de la línea parasagital a medio camino entre el borde lateral y la línea media de la próstata, en ambos lóbulos y a la altura de la base, porción media y ápex. Este esquema ha demostrado un incremento del 10% en el número de casos diagnosticados frente a los esquemas únicamente dirigidos a las lesiones sospechosas ecográficas.

Al igual que se trata de identificar cuál es el valor de corte adecuado del PSA para indicar una biopsia de próstata, también se han producido cambios en referencia a cuál es el esquema de biopsia más apropiado para realizar el diagnóstico y la estadificación más correcta pretratamiento, sin que ello produzca un aumento de la morbilidad.

La técnica de biopsia sextante fue adoptada como estándar y practicada de

forma sistemática por la mayoría de los urólogos durante una década (182), pero poco a poco se fueron detectando una serie de limitaciones, una de ellas es que en esta técnica la zona periférica queda infrarepresentada. Stamey (226) sugirió dirigir la biopsia más lateralmente. De manera intuitiva, si añadimos cilindros biópsicos de áreas prostáticas que quedarían sin estudiar en el esquema de biopsia sextante, el rango de detección de cáncer de próstata debería de aumentar.

Presti et al (228) añaden 4 cilindros al tradicional esquema sextante, añadiendo dos muestras de la zona más lateral de cada lóbulo y pusieron de manifiesto que con el esquema sextante se diagnosticaban un 20% menos de cánceres de próstata.

A partir de dicho momento los esquemas de biopsia prostática que se han propuesto en la literatura científica son múltiples, y han sido objeto de descripción exhaustiva dentro del marco teórico de esta tesis, y, como resultado, el enfoque actual de la biopsia prostática ha cambiado. Ese cambio se ha basado fundamentalmente en el incremento del número de cilindros obtenidos, manteniendo una seguridad y morbilidad a unas tasas similares a esquemas menos agresivos. A estos esquemas que aumentan el número de cilindros en un número superior a 12, se le conoce como biopsia sistemática extendida y su desarrollo ha sido posible gracias a la introducción de la anestesia local en la biopsia prostática.

Como lo definió el “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN), en la biopsia extendida se extraen las mismas muestras que en la plantilla de la sextante con al menos cuatro cilindros más adicionales obtenidos de la zona periférica lateral así como de aquellas zonas sospechosas encontradas previamente mediante la palpación o una técnica de imagen. Sin embargo, no está claro si la mejora del rango de detección de cáncer se debe simplemente a los cilindros adicionales o a la localización de los cilindros extraídos. A pesar de que los cilindros de la zona transicional se estima que añaden poco a la detección de cáncer (354-356), pero, lo que sí está claro es que la adición de cilindros bastantes laterales sí que mejora el rango de detección de cáncer de próstata.

La mayor parte de los estudios han demostrado que la biopsia extendida resulta ser significativamente superior (aumento en 25% la tasa de diagnóstico) al protocolo sextante en la detección de cáncer, sin aumentar la morbilidad significativa

o el número de casos de cánceres insignificantes (357).

Más recientemente, algunos investigadores han defendido los esquemas de biopsia más agresivos, desde la toma de > 10-12 cilindros hasta las biopsias de saturación (>20 cilindros), y han mostrado unos rangos de detección de cáncer incluso más altos (241).

Considerando la biopsia de saturación como técnica de biopsia inicial se han comunicado tasas de diagnóstico de cáncer de próstata del 42-47% aunque existen otros estudios donde no se ha demostrado una ventaja significativa de este esquema frente a otros menos extensos en una biopsia inicial prostática. Descazeaud et al no encuentran diferencias entre su esquema de 10-12 cilindros frente a uno de 21 al comparar ambos esquemas con más de 400 pacientes (358).

A pesar de lo expuesto anteriormente, hoy en día, después de proponerse múltiples técnicas biopsia extendidas, el protocolo óptimo para identificar a pacientes con cáncer de próstata en un estadio lo suficientemente temprano como para realizar un tratamiento con resultados óptimos y que supongan una mejora en la supervivencia del paciente está aún por definir. Lo que sí está claro es que los protocolos de biopsia sistemáticos cada vez más extensos han aumentado la detección de cánceres de significación clínica incierta (359).

A pesar de que la definición de cáncer de próstata clínicamente “no significativo” no esté claramente definida, la literatura indica que la biopsia extendida ha contribuido realmente a la detección de más cánceres con un volumen menor y de poca relevancia clínica, con la posibilidad de que se esté sobrediagnosticando y sobretratando.

No obstante, la inquietud que provoca la sobredetección debe de sopesarse con el riesgo de perder tumores clínicamente “significantes”. Además, la detección de un tumor de próstata no implica necesariamente realizar un tratamiento activo.

Varias publicaciones recientes defienden que las biopsias de saturación, empleadas actualmente como una herramienta indispensable en los protocolos de vigilancia activa, proporcionan una información bastante útil y precisa sobre el volumen tumoral y las características histológicas a la hora de predecir la significación

clínica del cáncer de próstata (244).

Por tanto, la detección de cáncer de próstata es un aspecto clave y muy mejorable, bien afinando la indicación de la biopsia prostática o mediante la realización de un mejor muestreo del cáncer de próstata.

En nuestra cohorte de estudio del Hospital Universitario de Canarias (CHUC), el 98.95% de los pacientes fueron diagnosticados de cáncer de próstata tras la realización de una biopsia transrectal en busca del mismo. Ésto supone que en menos del 1% se ha diagnosticado el cáncer de próstata fortuitamente en análisis histopatológico de tejido prostático resecado por sospecha de otra patología. Ello indica un buen despistaje de cáncer de próstata en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas por otras patologías distintas del cáncer de próstata como son las adenomectomías, RTU-próstatas o cistoprostatectomías por tumores vesicales músculo invasivos.

En la actualidad se ha logrado un consenso “relativo” en las diferentes asociaciones científicas, así, las guías clínica de la Asociación Europea de Urología (88) desestiman el esquema sextante de biopsia prostática recomendando un mínimo de 8 cilindros con inclusión de las zonas más laterales y posteriores de la próstata, las guías de la Sociedad Americana de Urología (AUA) recomiendan la realización de entre 8 a 12 cilindros incluyendo zona periférica en apex, zona media base y zonas laterales. Por su parte, el “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) apuesta por un mínimo de 12 cilindros, los sextantes ya conocidos más otros 6 cilindros de la zona periférica y de otras zonas sospechosas por el tacto rectal o por ecografía.

En nuestro centro, tal y como recomiendan las diferentes sociedades científicas a nivel mundial, no se realizan biopsias siguiendo esquemas sextantes y en el 94.24% se realizan biopsias de más de 11 cilindros. En casi el 60% de los pacientes biopsiados se extrae un número mínimo de 14 cilindros oscilando hasta un máximo de 25 cilindros.

Una de las limitaciones de este estudio es que no se han estudiado por separado los pacientes sometidos a una biopsia inicial de los sometidos a rebiopsias, sino que se han tenido en cuenta el número total de biopsias prostáticas positivas para

diagnóstico de novo de cáncer de próstata en el año 2010.

La biopsia prostática ha sido objeto de mejoras sustanciales, principalmente a lo largo de los últimos 20 años. Estas mejoras, que continúan en vías de desarrollo han ido surgiendo para dar respuesta a la necesidad de diagnosticar mejor una de las neoplasias más prevalentes del planeta. El esfuerzo conjunto de urólogos, patólogos, radioterapeutas y radiólogos está encontrando su recompensa en forma de tasas de exactitud en el diagnóstico de cáncer de próstata que hace años era inimaginable. El futuro a corto y medio plazo de la biopsia de próstata está irremediablemente ligado más allá de establecer un número de cilindros mínimo o una técnica específica a las mejoras que la ecografía o la RNM puedan aportar.

7.2.4. Grado de diferenciación de Gleason, estadificación y riesgo de progresión.

Está ampliamente documentado que el grado histológico tumoral constituye un importante factor pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con adenocarcinomas de próstata, dada su buena correlación con el compromiso ganglionar linfático, la recurrencia local y las metástasis a distancia (308, 360-364). Numerosos han sido los sistemas de clasificación propuestos para el cáncer de próstata, sin embargo, el diseñado por Gleason es el de mayor aceptación a nivel internacional; con una buena correlación inter e intra-observador (365). En su trabajo original, Gleason observó una reproducibilidad entre 50% y 80%, fluctuando el índice de concordancia entre 0,14 y 0,502 en las distintas series publicadas (366,367). Este sistema está basado en la determinación del grado de diferenciación glandular del tumor considerando para ello 5 patrones (1 al 5) y donde el puntaje de Gleason está dado por la sumatoria de los dos patrones predominantes en el tumor. Para su graduación, el patólogo debe observar la arquitectura de la neoplasia utilizando objetivos de bajo aumento (4x o 10x), pudiendo utilizar objetivos de aumento mayor para visualizar detalle celular y certificar el diagnóstico, pero no para establecer el grado (365,368).

Junto al grado histológico, los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal constituyen algunas de las variables pre-operatorias más importantes que permiten determinar el estado tumoral y predecir el comportamiento biológico del tumor; y de esta manera decidir terapias adecuadas para cada paciente (369-372).

En el Hospital Universitario de Canarias (CHUC) el análisis de los cilindros obtenidos mediante la biopsia prostática transrectal fue realizado únicamente por el servicio de Anatomía Patología de dicho centro, siendo de esta manera menor la variabilidad interoperator.

En nuestra serie de estudio, hemos observado que en la mayoría de los cánceres de próstata el estadio 6 de Gleason es el más frecuente (73.82%). Por otro lado hemos comprobado como los estadios < 6 o > 7 sólo representan el 13% del total de los cánceres de próstata diagnosticados en nuestro centro.

Recapitulando, actualmente la mayor parte de los varones diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Canarias (CHUC), un 72.77%, se presentan sin ninguna sintomatología, con un tacto rectal normal y sólo presentan una elevación del PSA, es decir, son tumores T1c (clasificaciónn TNM). Menos de un 17% son tumores palpables al examen rectal y los tumores a priori localmente avanzados representan menos de 4% del total.

Los estadios más avanzados de la enfermedad, es decir, pacientes con afectación linfática o metastática a distancia representan el 0.52% y el 1% respectivamente.

Nos encontramos realmente ante un verdadero cambio en la historia natural de esta enfermedad, puesto que anteriormente al empleo del PSA la proporción de casos curables en el momento del diagnóstico oscilaba entre el 20-30%, sin embargo, series publicadas más recientes señalan que este porcentaje ha ascendido hasta el 70-80%.

En nuestra serie a priori, cerca del 97% de los pacientes presentaban cánceres de próstata localizados y, por tanto, con elevadísimas probabilidades de curación.

El porcentaje de pacientes con enfermedad localizada (97.27%) es, en nuestra

serie, ligeramente superior al observado en EEUU según datos del SEER (81%). El porcentaje de pacientes con cáncer metastático diagnosticado en nuestro departamento es ligeramente inferior (1.05%) que el de EEUU, cifrado en un 4% del total de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (324,373).

D'Amico propuso la estratificación de los pacientes con cáncer de próstata localizado en tres grupos en función del riesgo de progresión. Así, el grupo de bajo riesgo se caracteriza por ser tumores T1c-T2a, Gleason <7 y PSA <10 ng/ml, el de riesgo intermedio: T2b o Gleason < 7 o PSA 10-20 ng/ml y el de alto riesgo de progresión: T2c, PSA>20 o Gleason >7.

Tras el análisis de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado en el Hospital Universitario de Canarias (CHUC) hemos observado que el 59.89% de los pacientes son pacientes de bajo riesgo de progresión, el 22% de riesgo intermedio y algo más del 15% de riesgo elevado. El porcentaje de pacientes con cáncer de próstata localizado con bajo riesgo de progresión es ligeramente superior al publicado en EEUU en el registro "Capsure" (59% vs 46%) (324).

Éstos hallazgos sugieren que podría existir un sobrediagnóstico del cáncer de próstata, lo cual supondría que el tratamiento con intención curativa de muchos pacientes no mejorará la tasa de supervivencia y sí producirá una pérdida en la calidad de vida de los pacientes y un incremento de los costes derivados de ellos. Sin embargo, el problema es que la biopsia prostática es imprecisa, con una mala correlación entre los hallazgos de la biopsia y la pieza quirúrgica. Varias publicaciones cifran que el 30% de los pacientes que a priori son diagnosticados de cánceres de próstatas no significativos cuando se realiza el análisis de la pieza de prostatectomía radical se confirma que el tumor sí era clínicamente relevante.

El advenimiento de la utilización del PSA como marcador tumoral en el cáncer de próstata, la mejora en la precisión de las pruebas de imagen y en la técnica de biopsia prostática ha supuesto un incremento en la tasa de incidencia del cáncer de próstata, pero a costa de diagnosticar a pacientes en los que esta patología no supone una amenaza para su vida, con el consiguiente riesgo de sobretratamiento de la misma.

Por ello surge el concepto de “vigilancia activa del cáncer de próstata”. Sin embargo, esta idea ha sido rechazada por buena parte de la comunidad urológica debido, fundamentalmente, a la inexactitud del estadio clínico en el momento de tomar una decisión, argumentando que la demora del tratamiento activo en los pacientes mal clasificados en el grupo de bajo riesgo de progresión supondría una progresión de su enfermedad.

Algunos grupos han demostrado que el retraso en el tratamiento de estos pacientes, inicialmente mal clasificados como de bajo riesgo, no modifica sustancialmente sus curvas de supervivencia cáncer específica.

Los protocolos de vigilancia activa son diversos, pero cuánto más estrictos sean los criterios de inclusión, más correcta será la clasificación de estos pacientes según su riesgo de progresión. Sin embargo, el paciente con cáncer microfocal (solo un cilindro afecto, con cáncer de próstata en menos de 5mm, y con un Gleason no > 6), candidato idóneo para esta modalidad, representa sólo el 30% de los tumores diagnosticados en los estudios publicados al respecto.

La biopsia de saturación, con obtención de más de 20 cilindros, podría ser la solución para reevaluar esos pacientes de bajo riesgo a los que se les pretenda ofertar un protocolo de vigilancia activa, con el fin de caracterizar mejor el tumor prostático. La idea de el empleo de este esquema de biopsia de próstata en la recharacterización de un paciente con cáncer de próstata microfocal surgió de Epstein (244). Realizó un estudio de una serie de 103 piezas de prostatectomía radical, en pacientes diagnosticados a priori de carcinoma prostático microfocal (definió microfocal como menos de 3 cilindros afectados, ninguno de ellos afectados más de 50% de su longitud y un Gleason < 7). En laboratorio sometió a dichas piezas a una biopsia de saturación de 44 cilindros y evidenció que sólo el 73% de ellos eran cánceres no significativos.

Boccon-Gibod (243) publicó en 2005 otro estudio de 35 pacientes diagnosticados inicialmente de adenocarcinoma prostático microfocal en una biopsia de 10 cilindros (empleando los mismo criterios de microfocalidad descritos por Epstein). Volvió a repetirles a dichos pacientes una biopsia de saturación de 32

cilindros para poder clasificar con mayor precisión a estos pacientes dentro de su grupo de riesgo adecuado. En un 32% no se pudo identificar tumor en la biopsia de saturación lo que sugiere que el tumor inicialmente era de muy bajo volumen. Sin embargo, en seis de los 23 pacientes el Gleason estaba infraestimado, pasando de estadío 6 a estadío 7 (3+4).

Son éstos pacientes, los que inicialmente estaban mal clasificados, a los que no se les debería diferir un tratamiento con intención curativa que probablemente sí tenga impacto en su supervivencia cáncer específica.

En definitiva, existe un 30-35% de infraestadiaje en la biopsia prostática realizada según un esquema de 10-12 cilindros. La biopsia de saturación de primera intención o en rebiopsias podría aumentar la precisión diagnóstica y evitar la clasificación errónea de los pacientes con cáncer de próstata localizado.

En nuestro centro, los porcentajes de pacientes con cánceres de próstata localizados de riesgo intermedio (21.98%) y de riesgo elevado (15.38%) son ligeramente inferiores a los publicados en la base de datos de Capsure en EEUU (27% y 25% respectivamente) (72). Es sobre estos grupos de pacientes donde tenemos que centrar la mayor parte del esfuerzo terapéutico y recursos económicos para ofrecerles tratamientos curativos que vayan a tener impacto en sus supervivencia.

7.3. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES DE BIOPSIA TRANSRECTAL

Millones de varones son sometidos anualmente a biopsias prostáticas a lo largo de todo el mundo. La biopsia de próstata es una técnica rutinaria en los servicios de urología y, su uso ha ido en aumento tras la introducción del PSA.

Es considerada como una técnica menor y de fácil ejecución pero no por ello está exenta de complicaciones potencialmente graves. En la literatura científica no se aprecian diferencias entre las complicaciones de la biopsia transperineal y la transrectal ecodirigida (374).

En líneas generales, es bien tolerada (375), siendo las tasas de complicaciones muy variables según las series. La más frecuente es la hematuria, que se presenta entre el 4.4 y el 64.9%. Ésta suele ser autolimitada (376) a las primeras 24-48 horas y suele ceder con reposo e hiperhidratación.

La rectorragia se presenta en el 1.7-3.7%, siendo ocasional el sangrado importante. En caso de que esto suceda se recomienda realizar compresión digital o bien taponamiento rectal con compresas lubricadas. En muy raras ocasiones se recurre a la realización de una rectoscopia y esclerosis del punto sangrante con epinefrina (374).

Las complicaciones infecciosas no son muy frecuentes (2.2-11.5%). La mayoría cursan con fiebre (1.4%-11.5%) y suele responder a tratamiento antibiótico, sólo en raras ocasiones se produce un cuadro de sepsis (0.1-0.2%).

La hemospermia oscila entre el 9-31% y la retención aguda de orina entre el 0-1.8% (377-380).

Roberts et al (381), realizaron un estudio retrospectivo de 2258 pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal e identificaron una tasa de complicaciones del 17%. La tasa de hematuria macroscópica observada fue de 7.5-12.8%, de infección (del tracto urinario o prostatitis) de 1.4-4.6%, y sólo de 0.2-1.2% requirieron ingreso hospitalario por complicación severa de tipo infeccioso.

Jones et al (382), evaluaron retrospectivamente 1438 biopsias prostáticas transrectales y clasificaron a los pacientes en 2 grupos, un grupo sólo recibió una monodosis con ciprofloxacino previa al procedimiento y no fue sometido a preparación rectal. El otro grupo, si recibió enema previo al procedimiento y tratamiento antibiótico los 3 días posteriores al procedimiento. No encontraron diferencias significativas en la tasa de infección, de rectorragia, de retención urinaria ni de sepsis. Evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de hematuria macroscópica y de hemospermia, las cuales fueron superiores en el grupo que había sido sometido a enema y tratamiento antibiótico de 3 días.

Recientemente, varios trabajos retrospectivos de Canadá (383) y de EEUU (384) y otros prospectivos europeos (218) han publicado un aumento en las tasas de complicaciones infecciosas post-biopsia prostática.

Wagenlehner et al (385), en un estudio multicéntrico prospectivo de 702 pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal y objetivaron que un 5% de los varones sometidos a este procedimiento experimentaron infecciones del tracto urinario sintomáticas, de las cuales el 3.5% cursaron con fiebre. El 92% de dichos pacientes recibieron profilaxis antibiótica con fluoroquinolona. El 37% de los pacientes que presentaron estas complicaciones infecciosas eran resistentes a las fluoroquinolonas.

En el Hospital Universitario se realizaron en el año 2010 un total de 590 biopsias. Todos los pacientes reciben enema rectal 6 horas antes del procedimiento y una profilaxis antibiótica previa con una monodosis de fluoroquinolona (ciprofloxacino 500 mg) y aminoglucósido (tobramicina 100 mg). Posteriormente, los pacientes reciben un tratamiento antibiótico con fluoroquinolona (ciprofloxacino 500 mg) durante 3 días. Se prescribe también un analgésico (paracetamol 1 gramo) y reposo las primeras 24 horas.

El 50.84% de los pacientes no sufrió ningún tipo de complicación tras el procedimiento. El 97.11% de las complicaciones se clasifican como grado I de la clasificación de Clavien-Dindo y sólo un paciente sufrió una complicación grado IIIa.

En el 100% de los pacientes la biopsia prostática se realizó en el área de Consultas o ecografía de nuestro centro y se empleó anestésico local (lidocaína 10 ml)

inyectado en el ángulo prostato-seminal. En todos los casos el procedimiento se pudo llevar a cabo satisfactoriamente y la tolerancia por parte de los pacientes fue excelente.

Las complicaciones hemorrágicas autolimitadas a las 24-48 primeras horas tras el procedimiento (todas ellas Clavien grado I) han sido las más frecuentes (46.61%), seguidas de las infecciosas (21.86%).

Las complicaciones que han requerido ingreso hospitalario son escasas, sólo 7 pacientes de 590 biopsias (1.18%).

La tasa de complicaciones hemorrágicas en nuestro centro es superior a la de algunos estudios publicados pues en este estudio hemos considerado dentro de las complicaciones aquellas hematurias autolimitadas a las primeras 24 horas que en otras publicaciones no se incluyen dentro de la tasa de complicación.

Sin embargo, cuando nos comparamos con otras publicaciones en las cuales éste aspecto si se ha considerado observamos que nuestra tasa de complicaciones es bastante inferior a la referida en dichos estudios.

Consideramos que para poder ofrecer un perfil real de las complicaciones de este procedimiento, es necesario evaluar y contabilizar cualquiera de estas complicaciones, incluídas aquellas en las que no es necesaria ninguna actuación médica adicional, es decir, las Clavien grado I, que en muchos trabajos publicados no se toman en cuenta.

Las complicaciones obstructivas son ligeramente inferiores a las de la serie descrita por Jones (0.67 vs 0.8%).

La tasa de complicaciones severas que han requerido ingreso son inferiores a la de otras series publicadas. Así, en nuestra serie la sepsis urinaria representa el 0.50% mientras que el estudio de Wagenlehner et al alcanza el 3.5%.

En la tabla 41 se recoge un análisis comparativo de la tasa de complicaciones de biopsia transrectal del Hospital Universitario de Canarias y de los principales estudios publicados al respecto.

	ingreso	sepsis	rectorragia	hematuria	hemospermia	RAO	Disuria
R. Patron	1%	0	22.3%	51.1%	21.3%	0.3%	2.8%
Collins			37%	58%	29%	0	7%
Rodriguez			8.2%	47%	9%	1.5%	9%
Rietbergen	0.4%	0.2%	1,7%	23%	45%	0.45%	-
Djovan		0.1%	2.1%	62%	9.8%	1.8%	7.2%
Jones	-	0.2%	1.5%	4.4%	0.8%	0.8%	2.2%
Roberts	0.2%	-	-	12.8%	-	-	-
HUC	1.18%	0.5%	11.69%	17.45%	8.47%	0.67%	5.25%

Tabla 41. Comparativa de complicaciones tras biopsia prostática en las diferentes series publicadas.

En definitiva, nuestra tasa de complicaciones es equiparable a otras series publicadas, tanto en complicaciones de tipo hemorrágico como en las de carácter infeccioso.

Podemos decir que en nuestras manos la biopsia prostática ha demostrado ser un procedimiento seguro y de baja morbilidad aunque como cualquier procedimiento invasivo no está exento de complicaciones, algunas de ellas potencialmente graves.

Es importante mencionar que en nuestro centro más del 83% de los pacientes son sometidos a esquemas extendidos de biopsias prostáticas (>12 cilindros) y en un 40% de ellos se realizan biopsias de saturación (>20 cilindros). Por tanto, la seguridad de este procedimiento en nuestro centro reafirma el argumento defendido por muchos urólogos de que el uso de esquemas extensos de biopsia o incluso esquemas

de saturación no aumenta significativamente la tasa de complicaciones de este procedimiento y es perfectamente tolerado por los pacientes.

7.4. INCIDENCIA DE LOS DIFERENTES ESQUEMAS NUMÉRICOS DE BIOPSIA PROSTÁTICA TRANSRECTAL ECODIRIGIDA EN EL “ESTUDIO DE ESTIMACIÓN DE INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA 2010”.

La detección en fases tempranas del cáncer de próstata debe basarse en dos aspectos fundamentales: diagnosticar enfermedad clínicamente significativa para el paciente, esto es, enfermedad que tendrá impacto sobre su supervivencia si no se trata y por otro poder ofertar tratamientos curativos al paciente.

Durante las dos últimas décadas hemos asistido a numerosas mejoras en las técnicas diagnósticas de esta patología que han conducido a una migración en el estadio en el momento del diagnóstico de la enfermedad (71,72). Así, la introducción del PSA ha supuesto el paso de 20-30% de tumores de próstata localizados y curables en la era pre-PSA a un 70-80% de este tipo de tumores en la actualidad (388).

A pesar de este aumento significativo de detección de cánceres potencialmente curables, el diagnóstico precoz del cáncer de próstata presenta aún diversas limitaciones. En primer lugar, el punto de corte de PSA de 4.0 ng/mL para la indicación de una biopsia prostática presenta una limitación importantísima debida a la no especificidad de este marcador con respecto al cáncer de próstata, pudiendo también presentar niveles elevados en patología benigna de dicha glándula. Sin embargo el PSA es el mejor marcador del que disponemos en la actualidad. En relación con los niveles de corte del PSA, el estudio PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) (387) ha puesto de manifiesto que con niveles de PSA inferiores a 4 ng/mL sigue existiendo un riesgo considerable de cáncer de próstata, y que este riesgo se eleva a medida que se incrementan las concentraciones séricas de PSA. Esto se traduce en que la determinación aislada de PSA es insuficiente para el diagnóstico del cáncer de

próstata. La segunda limitación es que el porcentaje de pacientes con enfermedad palpable en el momento del diagnóstico o con presencia de síntomas relacionados con el tumor es reducida (388). Y, por último, la tercera limitación hace referencia al hecho de que a pesar de los avances tecnológicos que se han producido, no se ha conseguido una adecuada visualización o caracterización molecular que nos indique, sin necesidad de realizar una biopsia prostática la presencia o ausencia de una cáncer de próstata (389).

Por todo ello, la biopsia prostática ha sido, y sigue siendo la pieza angular del diagnóstico del cáncer de próstata.

Numerosas investigaciones, relativamente recientes, tratan de individualizar la indicación de la biopsia prostática, empleando el uso de programas estadísticos que combinan los resultados de varias herramientas diagnósticas como son el PCA 3 (390-395), % de PSA libre, edad, tacto rectal, volumen prostático, etc. Estos programas de análisis estadístico multifactorial pretenden calcular el riesgo de cáncer de próstata de cada individuo en función de las herramientas diagnósticas de que disponga, para así, valorar la realización o no de una biopsia prostática, reduciendo de esta forma un gran número de biopsias innecesarias, y, por lo tanto, reduciendo la morbilidad, ansiedad y costes económicos asociados a dicho procedimiento (391,396).

La biopsia de próstata es, por tanto uno de los “puntos calientes” de la Urología a nivel mundial con gran cantidad de estudios publicados al respecto, fundamentalmente a lo largo de los últimos 15 años. Así, el número óptimo de cilindros a extraer en la biopsia, el abordaje (transrectal vs transperineal), la cuantificación histológica del HGPIN, el esquema óptimo de procesamiento de las muestras por los patólogos y la necesidad o no de un patólogo especialista en análisis de muestras de biopsias prostáticas son cuestiones que están en debate permanente en todos los foros científicos.

El análisis de los diferentes esquemas biópsicos empleados en el diagnóstico de los pacientes con cáncer de próstata de los 25 centros participantes en el “Estudio de Estimación de Incidencia del Cáncer de Próstata en España 2010” supone una aportación importantísima del perfil de biopsias que se realizan en nuestro país,

teniendo en cuenta que estamos analizando datos de más del 21.5% de varones españoles.

Realizamos una clasificación de los pacientes en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática, dando lugar a 4 grupos de estudio: pacientes en los que se extrajeron ≤ 6 cilindros, de 7-12 cilindros, de 13-19 cilindros y pacientes sometidos a esquemas biópsicos de saturación de ≥ 20 cilindros.

Hemos considerado adecuada esta clasificación en base a una exhaustiva revisión bibliográfica acerca de los diferentes esquemas de biopsia prostática transrectal descritos y estudiados en la literatura científica.

A lo largo de muchos años, el esquema de biopsia sextante propuesto por Hodge (104) ha sido el referente en lo que a biopsias transrectales ecodirigidas se refiere. Este esquema se basa en la obtención sistemática de 6 cilindros de las regiones paramediales prostáticas (3 cilindros de cada lóbulo), independientemente del volumen prostático o de alteraciones en la ecogenicidad de la glándula prostática o tacto rectal.

Varios estudios posteriores han puesto de manifiesto que este esquema no diagnostica un 10-30% de pacientes con cáncer (184,397). A pesar de ello, estudios de EEUU (199) y de Reino Unido (398) han objetivado que el tradicional esquema sextante de biopsia prostática se sigue empleando en la actualidad. Ésto acontece en el 20-70% de centros que realizan en estos países este procedimiento, hecho que refleja la incertidumbre que existe en la actualidad sobre el esquema óptimo de biopsia prostática.

Lo que sí está claro es que las Sociedades Urológicas científicas más importantes (europea, inglesa y americana) desaconsejan el empleo de esquemas sextantes como estrategias en la biopsia de próstata, por el elevado número de falsos negativos en la misma, con la importante trascendencia clínica que ésto puede tener para los pacientes. Dichas sociedades científicas en sus correspondientes guías de práctica clínica recomiendan realizar un mínimo de 8-12 cilindros por procedimiento, incluyendo el tradicional esquema sextante propuesto por Hodge, más cilindros laterales de cada lóbulo y de áreas sospechosas (ecográficamente o por examen digital rectal).

Por lo tanto, actualmente existe poca o nula controversia en relación a la superioridad de esquemas más extensos de biopsia prostática frente al esquema sextante. Existen estudios que incluso reflejan que con esquemas de 12 cilindros se eleva la tasa de detección un 42-44%, en pacientes sometidos a biopsias iniciales.

A pesar de esta evidencia científica 530 pacientes de los 4087 incluidos en el “Estudio de Estimación de Incidencia de Cáncer de Próstata en España 2010” fueron sometidos a biopsias de ≤ 6 cilindros. Esto es, se llevaron a cabo biopsias sextantes en un 12.97% del total de pacientes.

¿Qué implicaciones podría tener este hecho en la práctica clínica?. Por ejemplo, en una población de 100 varones sometidos a biopsia prostática, si el esquema sextante estándar diagnostica de cáncer de próstata 30 de esos pacientes (tasa de detección del esquema sextante del 30%), un esquema más extendido diagnosticaría 42-44 pacientes de esos 100 iniciales. Es decir hemos dejado de diagnosticar entre 12-14 pacientes. Ello podría ser responsable de una estimación inexacta de las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad de dicha patología en nuestro medio así como de un impacto negativo en la supervivencia global de aquellos pacientes con cáncer de próstata no diagnosticado tras un esquema sextante de biopsia prostática.

A pesar de ello, es importante señalar que la tasa de empleo de esquemas sextantes en nuestro país es inferior a la de EEUU o Reino Unido (12.97% vs 20-70%).

Tal y como se ha mencionado con anterioridad, numerosos estudios han demostrado que la adición de cilindros más laterales al esquema sextante propuesto por Hodge, aumenta de manera significativa la tasa de detección de cáncer de próstata, sin ocasionar un aumento significativo de la morbilidad (399) asociada al procedimiento ni del número de cánceres “clínicamente insignificantes” (184,227,240,400). Algunos investigadores han demostrado que la periferia prostática, fundamentalmente a nivel del ápex y base de la glándula son los sitios donde con mayor frecuencia asienta el cáncer de próstata y, por tanto, donde se debe intensificar la toma de cilindros, mientras que los cilindros de la línea media han demostrado una baja probabilidad de cáncer de próstata (figura 125) (227,238,401,402).

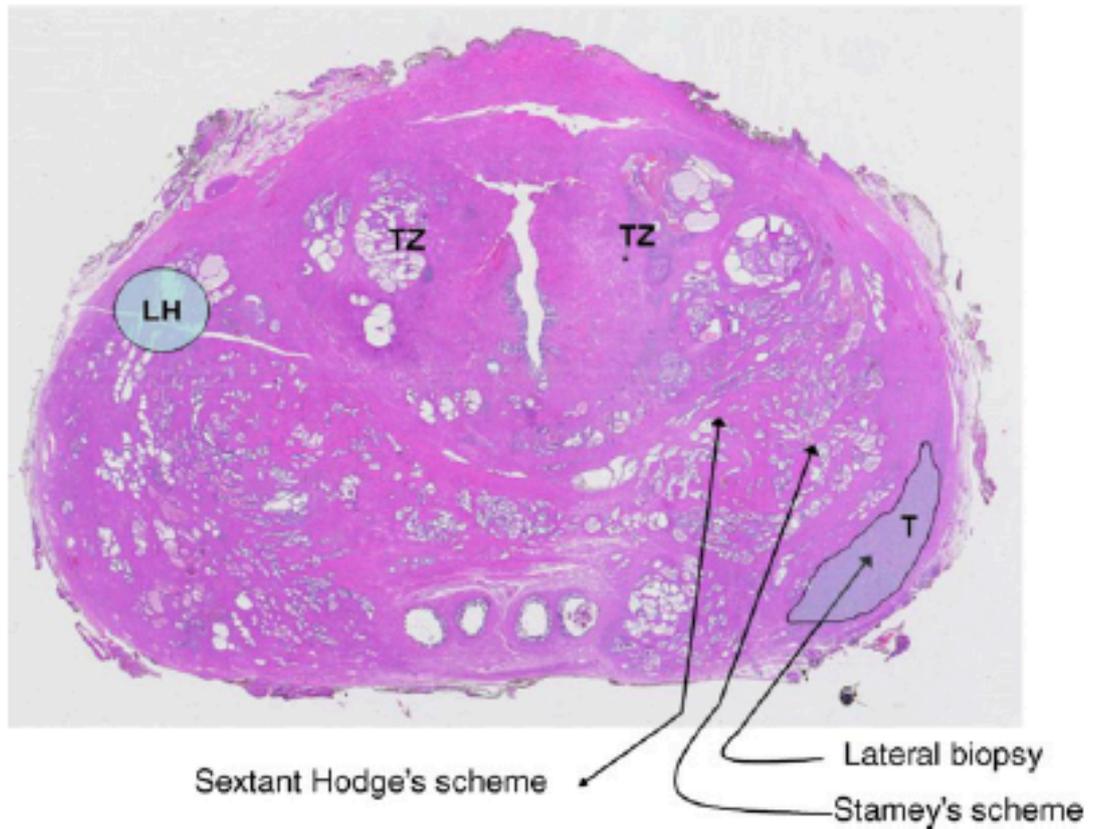


Figura 125. Imagen histológica de cáncer de próstata intracapsular en base prostática-lateral izquierda. Tanto el esquema sextante como es esquema de satmey de biopsias de cuernos laterales no diagnosticaría este tumor

Al esquema de biopsia anteriormente mencionado se le conoce con el nombre de “esquema extendido de biopsia prostática” con una variabilidad en el número de cilindros según las diferentes publicaciones de 8 a 18 cilindros.

Eskew et al (227) realizaron un estudio de pacientes sometidos a esquemas extendidos de biopsia, con obtención de 13-18 cilindros por paciente. Tuvieron en cuenta la anatomía prostática dividida en 5 regiones. Detectaron un incremento en la tasa diagnóstica del 35% en comparación con el esquema sextante.

Posteriormente Presti et al (184), llevaron acabo un análisis prospectivo de pacientes sometidos a esquemas de 10 cilindros y observaron un incremento en la tasa de detección de esta patología del 20% frente al tradicional esquema de 6 cilindros.

En 2001, Gore et al (400) estudiaron una serie consecutiva de 396 pacientes sometidos a esquemas de 10 cilindros y, también corroboraron que la tasa de diagnóstico era superior a la del esquema sextante pero, sorprendentemente no encontraron diferencias en la tasa de diagnóstico entre el esquema de 10 y de 12 cilindros.

Estudios más recientes (403), han objetivado un aumento en la tasa de detección del cáncer con el incremento de cilindros obtenidos en la biopsia. Compararon diferentes esquemas de 21, 18, 12 y 6 cilindros, obteniendo unas tasas de diagnóstico de 42.5%, 41.5%, 38.7% y 31.7% respectivamente. En su análisis sólo obtuvieron significación estadística en cuanto a la mejora de la tasa de detección de cáncer de próstata en el esquema de 12 cilindros frente al sextante, aumentando la detección en un 22%.

En nuestra cohorte de estudio (4087 pacientes), el 79.89% fue sometido a un esquema extendido de biopsia prostática, con obtención de 7-19 cilindros. Esto indica que la mayoría de los centros españoles que han participado en este estudio sí tienen en cuenta la evidencia científica publicada al respecto y se rigen por las recomendaciones de las principales sociedades científicas.

Relativamente reciente es el empleo de esquemas “superextendidos”, denominados de saturación, con el objeto de aumentar la tasa de detección del cáncer de próstata, y mejorar la caracterización del mismo, pudiendo diferenciar entre los cánceres clínicamente no significativos de los significativos. Esto último es de vital importancia si se pretenden implementar programas de vigilancia activa en nuestros pacientes (231).

El término biopsia de saturación fue acuñado por primera vez por Stewart et al (232) para describir la técnica desarrollada, casi simultáneamente por Borboroglu et al (230), en pacientes con biopsias sextantes previas negativas. Stewart et al obtuvieron 23 cilindros en las biopsias y Borboroglu et al una media de 22.5 cilindros y concluyeron que el aumento de más de 20 cilindros no aumenta significativamente las tasa de diagnóstico de cáncer de próstata.

En las ciencias físicas y químicas, el término saturación se refiere a *“una condición o estado en la cual una sustancia ha alcanzado su meseta de concentración”*. El término implica a los conceptos de maximización y optimización, en términos de máxima cantidad posible o deseable que no puede verse afectado por influencias externas (236).

Para determinar, en términos matemáticos qué cantidad es necesaria para solventar el problema de la optimización existen funciones algorítmicas específicas integradas en modelos experimentales.

Cuando empleamos el término saturación junto al de biopsia prostática de más de 20 cilindros estamos hablando de un esquema que pretende optimizar la tasa de detección de cáncer de próstata. Sin embargo, el término de biopsia de saturación no está hasta el momento claramente definido en la literatura científica.

Algunos estudios han mostrado un incremento en la tasa de detección del cáncer de próstata de más del 25% en esquemas de 21 y 24 cilindros en pacientes sometidos a biopsias repetidas, sin embargo, la detección de cáncer de próstata fue similar cuando se comparan esquemas extendidos (8-19 cilindros) frente a esquemas de saturación (> 20 cilindros).

Jones et al (234), en un estudio demostraron que la biopsia de saturación en pacientes con biopsias previas negativas aumenta considerablemente la tasa de detección de cáncer de próstata. Por ello, se plantearon la realización de un protocolo de biopsia de saturación como estrategia en una biopsia inicial, sin objetivar un aumento estadísticamente significativo de esquemas de biopsia de 24 cilindros frente a 10 cilindros. Sin embargo una limitación importante de este estudio es que los pacientes sometidos a biopsias de saturación fueron comparados con una cohorte histórica de pacientes sometidos a 10 cilindros y que las características clínicas de los pacientes no estaban homogéneamente distribuidas en ambos grupos. En este estudio evidenciaron mayor número de cánceres “clínicamente insignificantes” en el grupo de pacientes sometidos a biopsia de saturación, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las complicaciones en este estudio no fueron significativamente superiores a las de la cohorte sometida a esquema de 10 cilindros.

Haas et al (404) han contribuido a este debate del número ideal de cilindros en la biopsia prostática gracias al análisis exhaustivo de piezas de prostatectomía radical.

Propuso un esquema de 18 cilindros (añadir seis a un esquema de 12 previamente definido) y concluyeron que la mayor parte de los cánceres de próstata clínicamente significativos son identificados con esquemas de 12 cilindros y que la adición de otros 6 cilindros contribuye al incremento de la tasa de cánceres “clínicamente no significativos”. Similares hallazgos fueron obtenidos por Scattoni et al (405), al comparar un esquema de 12 cilindros vs 18 en una biopsia inicial. Las tasas de detección de cáncer de próstata fueron de 39.9% para el esquema de 18 cilindros y de 38.4% para el de 12. Es decir, mayor tasa de diagnóstico cuantos más cilindros obtenidos (en biopsias iniciales) pero sin poder establecer diferencias estadísticamente significativas.

Otro estudio más reciente de Scattoni et al (406), en el que han incluido a 617 pacientes sometidos a biopsia de saturación (24 cilindros) han aportado datos que confirman que al aumentar el número de cilindros aumenta la tasa de diagnóstico pero que este incremento no es estadísticamente superior al que se produce cuando se comparan con esquemas menos extensos de 16 cilindros.

En nuestra cohorte de estudio sólo 137 pacientes (un 3.35%) fueron sometidos a biopsia de saturación. Aquí no se incluyen rebiopsias de pacientes ya diagnosticados de cáncer de próstata, son sólo pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de novo. No podemos distinguir entre el número de pacientes sometidos a biopsias de saturación como estrategia de rebiopsia por una previa negativa o el uso de biopsia de saturación como esquema de biopsia inicial.

De todos los estudios publicados al respecto se deduce que la biopsia prostática de saturación está recomendada en pacientes con biopsias previas negativas, pero no existen suficientes estudios (apenas 3 en la literatura científica), los cuales carecen de la validez de un estudio prospectivo, randomizado y con un considerable número de pacientes, que puedan justificar o desestimar el uso de una biopsia de saturación como estrategia inicial en la biopsia de próstata.

Pepe y Aragona (407) presentaron un estudio de biopsias iniciales de saturación consistentes en la obtención de 29 cilindros y lo compararon frente a otros esquemas de 12 y 18 cilindros. Concluyeron que no existen diferencias estadísticamente

significativas entre las tasas de diagnóstico de la primera biopsia cuando se sigue un esquema de saturación (46.9%) y otro de 12 cilindros (39.8%). Realmente sí aumenta la tasa de detección pero no logran demostrar significación estadística para este aumento en la tasa de detección de cáncer. En este estudio, la tasa de diagnóstico para el esquema de 18 cilindros fue ligeramente superior (49%) a la del esquema de saturación (46.9%).

A pesar de todo lo expuesto debemos de tener en cuenta dos aspectos fundamentales a la hora de realizar un análisis crítico de la literatura al respecto: por una lado la biopsia prostática es un procedimiento operador-dependiente, por tanto, especialistas con mayor entrenamiento y experiencia obtendrán mejores tasas de diagnóstico. En este sentido es importante tener en cuenta que la mayor parte de los centros que han participado en el estudio son centros universitarios y con docencia para médicos internos residentes (MIR), por lo que con toda seguridad muchas de estas biopsias son realizadas por médicos en su periodo de formación.

Otro aspecto importante es que el número de cilindros que se obtienen en una biopsia prostática no es el único factor determinante de dicho procedimiento. En este sentido la localización de los cilindros extraídos juega también un papel crucial, puesto que está ampliamente demostrado que el cáncer de próstata asienta sobre las porciones laterales de la base y apicales anteriores de la glándula prostática (231).

Geométricamente, el apex y la región anterior de la próstata están infrarepresentadas en las biopsias transrectales, pero muy bien representadas en las transperineales. En contraposición, la base prostática está bien representada por la vía transrectal y no por la transperineal. Es decir, la combinación de la vía transrectal con transperineal para la realización de biopsias prostáticas de saturación es la mejor estrategia para optimizar la tasa de detección del cáncer de próstata (figura 126).

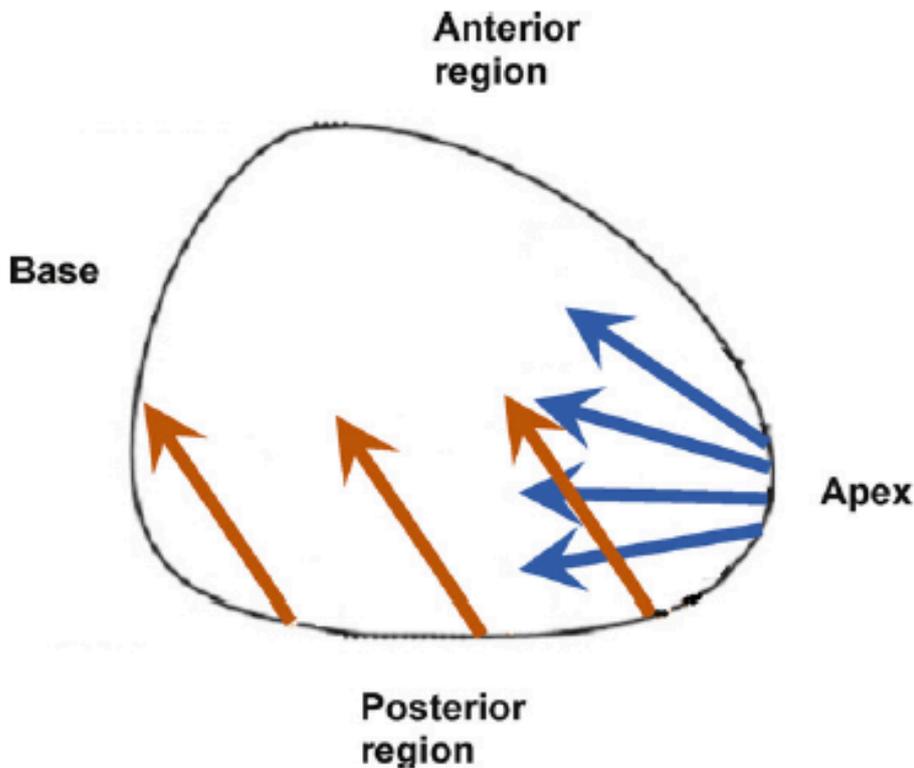


Figura 126. Visión sagital de la próstata y direcciones de la biopsia transrectal (naranja) y transperineal (azul). Se aprecia como cada una de las vías por separado es insuficiente para representar la totalidad de la glándula prostática.

La importancia de la biopsia prostática de saturación radica en que no sólo juega un papel importante en el diagnóstico del cáncer de próstata sino también en la caracterización del mismo, por lo que en la actualidad forma parte del protocolo de vigilancia activa y tratamiento focal de la mayoría de los centros que ofrecen estas estrategias. Se ha demostrado que el incremento del número de cilindros mejora la concordancia con el Gleason final. Las biopsias sextantes infraestiman el grado de Gleason en un 43% de los casos y presentan correlación global con el Gleason de las piezas de prostatectomía radical mala, de un 28-48%. El menor grado de discordancia se aprecia en esquemas de biopsias de saturación propuestos por Numao (26 cilindros) (tabla 42).

La biopsia de saturación por tanto, aporta información cuantitativa y cualitativa de la histología y volumen tumoral para afinar en la categorización de tumores

clínicamente irrelevantes que podrán ser vigilados sin necesidad de someterse a tratamientos radicales.

	Nº cilindros	% discordancia
San Francisco (410)	≤9	37%
	≥10	24%
King (409)	6	38%
	10	37%
Emiliozzi (413)	6	51%
	12	30%
Coogan (414)	6	58.9%
	8	60%
	10	42.5%
Mian (411)	6	52%
	12	32%
Numao (412)	14	15%
	14	17%
	3D26	7.7%
Elabbady (415)	6	50%
	12	24.8%

Tabla 42. Grado de concordancia de Gleason

A pesar de más de 20 años de investigaciones acerca del esquema óptimo de biopsia prostática, se desconoce actualmente el número de cilindros óptimos y los resultados al respecto en la literatura son contradictorios. El uso generalizado de la anestesia local con bloqueo de los nervios periprostáticos ha puesto de manifiesto una

excelente tolerancia por parte de los pacientes a este procedimiento, sin producir un aumento significativo de la morbilidad a pesar de aumentar el número de cilindros. Las discrepancias observadas en la gradación de Gleason con esquemas menos extensos y la mejor exactitud en la clasificación de tumores clínicamente irrelevantes con este esquema augura un futuro prometedor a la biopsia prostática de saturación como estrategia de biopsia inicial en los próximos años.

Uno de los aspectos interesantes de este trabajo es que no sólo nos hemos centrado en el análisis del número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática sino que se ha obtenido información clínica y relativa a variables sociodemográficas de los 4087 pacientes. Se han analizado cada una de ellas, en función del número cilindros obtenidos en la biopsia, con el fin de tratar de identificar aquellas variables que puedan influir o ser determinantes a la hora de realizar un esquema de biopsia u otro.

En la población de nuestro estudio la edad media en el momento del diagnóstico fue de 68.98 años (con un rango variable entre 33-99). La distribución de la edad de diagnóstico en los diferentes grupos fue similar para cada uno de los rangos de edad estudiados, quizás lo único destacable es que en el grupo de pacientes sometidos a esquemas sextantes de biopsia había un mayor porcentaje de varones de más de 75 años (35% en este grupo vs 19.9%, 22.34% y 18.25% en los grupos de 7-12, 13-19 y >20 cilindros respectivamente).

El 98.63% de los varones con cáncer de próstata incluidos en el estudio eran de raza caucásica, siendo su distribución homogénea en los diferentes grupos de estudio.

La media de IMC de estos pacientes fue de 27.49 (con un rango variable de 12.08-47.27). Al igual que en los parámetros anteriores la distribución de los distintos valores de IMC fue homogénea entre los diferentes grupos de estudio.

De los 4087 pacientes sólo el 5.62% (232 pacientes) tenían antecedentes familiares de cáncer de próstata, y de los que tenían algún familiar afecto de cáncer de próstata, más del 92% eran familiares de primer grado. En nuestro estudio apreciamos que, a pesar de la baja incidencia de antecedentes familiares, el grupo con mayor proporción de antecedentes familiares positivos es el sometido a esquemas sextantes.

Es bien conocida la asociación familiar del cáncer de próstata y, algunos estudios han manifestado que los cánceres de próstata con asociación familiar son más

agresivos y de peor pronóstico. Ya que actualmente la presencia de antecedentes familiares se considera un factor de riesgo, nos ha sorprendido que en 72 pacientes de éstos se hallan realizado esquemas sextantes, puesto que es bien conocido el infradiagnóstico que ocasiona este esquema biópsico. Tal vez este grupo de pacientes en el momento del diagnóstico ya presentaban signos de afectación tumoral avanzada o enfermedad palpable al tacto rectal, lo cual podría explicar que los especialistas optasen por esquemas menos agresivos.

Las características clínicas de cada uno de los grupos de estudio también han sido objeto de análisis en este presente trabajo. Sólo un 11.62% del total de pacientes presentaba síntomas asociados al tumor en el momento del diagnóstico de cáncer de próstata. Los pacientes que han presentado síntomas y los tipos de síntomas presentados se han distribuido siguiendo similares proporciones en los 4 grupos de estudios. El grupo con mayor proporción de pacientes con síntomas asociados es el de las biopsias sextantes. Ésto apoya la idea de que tal vez los pacientes sometidos a esquemas sextantes eran tumores que, a priori, eran estadíos clínicos más avanzados, en los cuales tal vez el diagnóstico clínico era claro y la biopsia prostática era un mero trámite de filiación tumoral.

Similares resultados a los anteriores se han obtenido al evaluar la presencia de sintomatología prostática en el momento del diagnóstico, con proporciones similares en cada uno de los grupos de estudio. El 60.44% del total no refirió síntomas relacionados con el tracto urinario en el momento del diagnóstico.

De los 4087 pacientes, 2541 pacientes (62.20%) tenían alguna comorbilidad asociada, siendo la más frecuente las enfermedades cardiovasculares (48.15%) seguida de la diabetes mellitus. En el grupo de pacientes sometidos a biopsias de saturación se aprecia una mayor proporción de enfermedad cardiovascular frente a otras comorbilidades, mientras que en el grupo de extracción de 7-12 cilindros adquieren protagonismo las enfermedades endocrino-metabólicas, aunque siempre en segundo lugar tras las enfermedades cardiovasculares.

El estudio comparativo en función del número de cilindros obtenidos no arroja diferencias en relación al perfil de pacientes que se someten a diferentes esquemas de

biopsias de próstata pero, en general, confirma que pudiese existir una relación estrecha, tal y como se ha sugerido en la literatura científica entre la diabetes mellitus, enfermedades coronarias y el cáncer de próstata.

En relación a las herramientas empleadas para el diagnóstico del cáncer de próstata conviene destacar que la mediana de PSA de los 4087 pacientes fue de 8 ng/mL. Para el análisis de este parámetro hacemos uso de la mediana en lugar de la media por el valor tan extremo del PSA que presentó uno de los pacientes (PSA: 2254 ng/mL) y que ocasiona que la media no sea un reflejo real de los valores del PSA de los 4.087 pacientes. El rango de variabilidad del PSA ha sido de 1.01-2254 ng/mL. De manera homogénea entre el 50-60% de los pacientes pertenecientes a cada grupo presentaban cifras de PSA en torno a 4-10 ng/mL, siendo éste el rango de PSA más frecuentemente evidenciado en estos pacientes.

En el grupo en el que se extrajeron 7-12 cilindros existe una mayor proporción (5.87%) de pacientes con PSA < 4ng/mL, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas respecto a los otros grupos de estudio.

El tacto rectal no evidenció signos de malignidad en el 63.13%, es decir, sólo un tercio de los pacientes tenían tactos rectales patológicos en el momento del diagnóstico. La única diferencia significativa se encontró en el grupo sometido a biopsia sextante en el cual la proporción de pacientes con tacto rectal patológico era superior a los otros esquemas de biopsia. Ésto podría ser una justificación de enfermedad avanzada y, por tanto, ausencia de necesidad de esquemas intensivos en busca de pequeños focos de carcinoma prostático.

El volumen prostático es un elemento crucial a tener en cuenta a la hora de plantear una estrategia de biopsia prostática y, sobre todo a la hora de decidir el número de cilindros que es necesario obtener. Es bien conocido que el volumen prostático es uno de los factores que más influyen en la tasa de detección de cáncer en una biopsia prostática inicial, existiendo una relación inversa entre la tasa de detección de cáncer y el volumen prostático (182). Hay estudios que han demostrado que un esquema de 8 cilindros es apropiado para próstatas de menos de 30 cc. Sin embargo,

para próstatas de > 50 cc se considera más apropiado un esquema de 12-14 cilindros (415). A pesar de ello los autores no se logran poner de acuerdo en cual es el número exacto de cilindros más óptimo para obtener unas tasas adecuadas de detección de cáncer de próstata.

En un estudio de 303 pacientes (402) en los que se han realizado análisis comparativos en el mismo paciente de esquemas de biopsias de 6, 12, 18 y 21 cilindros se ha objetivado que los esquemas de saturación (21 cilindros) son los que mayores tasas de detección aportan. Estos autores han referido un incremento en la tasas de diagnóstico de cáncer de próstata del 25% cuando se comparan esquemas de 12 cilindros vs 6 cilindros y del 11% cuando se comparan esquemas de 21 vs 12 cilindros. Un aspecto importante es que han demostrado que esa mejora en la tasa de diagnóstico que se obtiene gracias al aumento del número de cilindros extraído es tanto mayor cuanto más voluminosa sea la glándula prostática (sobre todo en próstatas > 40 cc).

Parece claro que para próstatas mayores de 40 cc los esquemas de más de 14 cilindros podrían aumentar el índice de detección del cáncer de próstata (416).

Existe una publicación que ha demostrado que los esquemas extendidos de biopsia (14 cilindros) presentan mejores tasas de detección de cáncer respecto a esquemas de 6 y de 8 cilindros tanto en próstatas de pequeño como de gran volumen, sin embargo, estas diferencias se acentúan en el caso de próstatas > 50 cc (417).

En nuestra cohorte de estudio, el volumen prostático fue evaluado tanto por ecografía transrectal como por tacto rectal, con excelente correlación entre ambas medidas. La mediana de volumen prostático medido por ecografía fue de 39 cc y por tacto rectal se objetivó que el 78% de los pacientes tenían próstatas menores de 50 cc.

Al comparar el volumen prostático en función del número de cilindros prostáticos obtenidos en la biopsia, en el grupo de biopsias de saturación y esquemas extendidos la proporción de pacientes con próstatas de mayor volumen es ligeramente superior a la observada en esquema menos extensos (11.68% en el grupo de > 20 cilindros vs 6% en el esquema sextante). En el grupo de biopsias de saturación sólo el 16% presentaban próstatas menores de 30 cc. En cambio, el grupo de biopsia sextante

se ha caracterizado por que casi un 60% presentaban próstatas de pequeño tamaño menores de 50 cc.

Esto indica que el volumen prostático es, en nuestra serie, un factor determinante a la hora de decidir el esquema de biopsia más adecuado. A mayor volumen mayor número de cilindros obtenidos.

Uzzo et al (185), en su estudio concluyeron que, por probabilidad, es más fácil cometer un error de muestreo en próstatas de gran volumen, por lo que en ellas se deberían aumentar el número de cilindros a obtener.

A partir de dicho momento muchos han sido los esfuerzos centrados en individualizar un esquema de biopsia óptimo basado en el volumen prostático, teniendo en cuenta que la evidencia científica revela una mayor tasa de detección de cáncer de próstata a medida que se incrementa el número de cilindros y, que estas diferencias son mayores cuanto mayor volumen presente la glándula prostática.

Remzi et al (307) fueron uno de los primeros en conceptualizar el volumen prostático como un factor determinante en el número de cilindros que se deben extraer en el transcurso de una biopsia de próstata y sugirieron que se debería adaptar el número de cilindros a la edad del paciente y al tamaño prostático. Este concepto fue posteriormente individualizado por Chung et al en un nomograma diagnóstico. Calcularon la relación existente con el tamaño prostático y planearon el número de cilindros que se deberían obtener para conseguir una tasas de diagnóstico adecuadas.

Scattoni et al (406) han realizado una validación interna del modelo "CART", empleado por su grupo en las biopsias de próstata, en el cual recomiendan tomar de 14-16 cilindros si el tacto rectal revela resultados anormales o la próstata es > 60 cc.

De todo lo anterior deducimos que los parámetros sociodemográficos (edad, IMC, antecedentes familiares o comorbilidades) y los parámetros clínicos (PSA, tacto rectal o presencia de síntomas) se han distribuido homogéneamente en los diferentes grupos de estudio y, por tanto, no parecen tener influencia en la realización de uno u otro esquema de biopsia. El volumen prostático, en cambio, parece ser uno de los factores determinantes a la hora de plantear estrategias biópsicas pues, según Freedland et al (418) por sí sólo se considera un factor de riesgo. Este autor identificó

cánceres de mayor grado, mayor índice de enfermedad avanzada y de progresión bioquímica en pacientes con próstatas de mayor volumen. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por Briganti et al (419).

Con anterioridad se ha hecho mención al grado de discordancia entre el Gleason de la biopsia y el Gleason de la pieza quirúrgica. El esquema sextante ofrece, al respecto, un bajo grado de concordancia (28-48%). El uso de esquemas más extendidos de biopsia prostática ayudan en la toma de decisiones pre-tratamiento gracias a que aumentan el grado de concordancia del Gleason. San Francisco et al (409) han objetivado tasas de concordancia del 63% al 72% para esquemas de más de 10 cilindros. Numao et al (411) evidenciaron tras el uso de un protocolo de obtención de 26 cilindros, una mejor concordancia con respecto al esquema de 12 cilindros (7.7% de discordancia frente al 17% respectivamente).

Numerosos autores han concluido que con la toma de más muestras aumenta la precisión diagnóstica, disminuyendo el grado de discordancia entre el Gleason prequirúrgico y postquirúrgico, disminuyendo de esa forma el supraestadiaje e infraestadiaje tumoral.

El 48.16% de los pacientes incluidos en el “Estudio de Estimación de Incidencia de Cáncer de próstata 2010” fueron categorizados como tumores de próstata Gleason 6. Sólo un 25% de los pacientes presentaban Gleason > 7 o < 6 .

Del 26.73% de los pacientes que presentaban Gleason 7, el 57% seguía un patrón (3+4).

El análisis comparativo entre los diferentes esquemas de biopsia puso de manifiesto un mayor porcentaje de Gleason ≤ 6 (60-70%) en los grupos sometidos a esquemas más extensos y de saturación.

En el esquema sextante es de destacar por una parte un mayor número de tumores de alto grado (> 7), lo que viene a corroborar nuestras suposiciones iniciales de que probablemente estos pacientes hayan presentado tumores clínicamente más avanzados, con signos claros de enfermedad tumoral prostática en el momento del diagnóstico, motivo por el cual tal vez la biopsia de próstata simplemente se ha realizado con el fin de filiar la enfermedad. Por otro lado, sorprendentemente hemos

observado que en el esquema de sextante es donde se concentra la mayor proporción de tumores con estadíos de Gleason < 6.

Uno de los aspectos más importantes a la hora de caracterizar el cáncer de próstata es la categorización de cada uno de los pacientes según su estadio clínico, con el fin de poder establecer pronósticos y ofertar las opciones terapéuticas más adecuadas. En nuestra cohorte de estudio el 88.43% (3614 pacientes) son cánceres de próstata localizados, el 5.24% localmente avanzados y menos del 5% presentan afectación linfática o metastásica en el momento del diagnóstico. La distribución de estadíos según el número de cilindros obtenidos en la biopsia de próstata es homogénea y proporcional en los 4 grupos de estudios, con tasas similares en todos los grupos de los diferentes estadíos clínicos.

Según la clasificación D'Amico del riesgo de progresión de los pacientes con cánceres de próstata localizados, el 41.73% (1508 pacientes) presentaban criterios de bajo riesgo de progresión, el 25.68% (928 pacientes) eran de riesgo intermedio y el 31.82% de alto riesgo de progresión (1150 pacientes).

Resulta interesante en este aspecto el análisis de los diferentes esquemas de biopsias empleados, así, en el esquema sextante la proporción de riesgo elevado de progresión era ligeramente superior a la encontrada en los esquemas de 7-12 cilindros y de 13-19 cilindros. Sin embargo, la mayor proporción de pacientes de alto riesgo se evidencia en los esquemas de saturación.

Como era esperable los cánceres de bajo riesgo se encuentra en mayor proporción en esquemas de mayor número de cilindros (>12) en comparación con los esquemas sextantes. Sin embargo la tasa de detección de tumores de próstata localizados de bajo riesgo de progresión no aumenta a medida que se incrementa el número de cilindros (38.16% , 39.35% y 33.58% en los esquemas de 7-12, 13-19 y > 20 cilindros respectivamente). Ésto es, no hemos observado un aumento en la tasa de tumores "clínicamente insignificantes", a priori, con esquemas de saturación. Esto concuerda con los estudios publicados en la literatura científica que señalan que el aumento de cilindros no aumenta significativamente el diagnóstico de cánceres microfocales.

En definitiva el aumento del número de cilindros no implica un aumento en la tasa de detección de tumores clínicamente no significativos en comparación con esquemas menos agresivos y los pacientes sometidos a biopsias sextante presentan un perfil tumoral de peor pronóstico que el resto.

A la hora de analizar críticamente estos datos nos encontramos con la limitación de no disponer del dato de si la biopsia en cuestión era una rebiopsia o una primera biopsia. El hecho de que los pacientes sometidos a una biopsia sextante presenten un perfil tumoral más agresivo a priori podría ser debido a que realmente el tumor de próstata debutó con características de agresividad debido a su propia biología molecular (en caso de tratarse de una biopsia inicial) o a un infraestadiaje de biopsias sextantes previas.

Un aspecto que preocupa siempre en relación a los esquemas más agresivos de biopsia prostática es el sobrediagnóstico, es decir, el diagnóstico de tumores “clínicamente no relevantes”. Es indudable que al aumentar el número de muestras de tejido prostático extraído se aumenta, por un lado el grado de precisión diagnóstica pero, por otro, se corre el riesgo de detectar tumores de pequeño volumen y bajo grado que no afectarán a la supervivencia del individuo. Sin embargo, el miedo al sobrediagnóstico debe sopesarse con el riesgo de no diagnosticar tumores que sí tendrán relevancia clínica para el paciente, pues, incluso con esquemas extensos de 26 cilindros la concordancia con la pieza quirúrgica no es del 100%. El objetivo último de este procedimiento es el diagnóstico y por ende el fin es la disminución de los falsos negativos. Es importante en este aspecto separar el diagnóstico del cáncer de próstata del tratamiento del mismo. No todos los cánceres necesitan tratamiento, pero sí es importante que identifiquemos aquellos tumores que sí requieren tratamiento. Se trata de diagnosticar y caracterizar una enfermedad que no en todos los pacientes requerirá de un tratamiento radical.

7.5. TASA DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA DE PRÓSTATA EN LOS 25 CENTROS PARTICIPANTES EN EL “ESTUDIO DE ESTIMACIÓN DE INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA 2010”.

El rol de la biopsia de próstata en el cáncer de próstata ha cambiado en los últimos años, pues su papel no se centra sólo en la detección del cáncer de próstata sino que también permite despejar dudas y conocer con más detalle características intrínsecas del cáncer de próstata. En la actualidad, la biopsia de próstata forma parte de los protocolos de vigilancia activa, como herramienta de caracterización del tumor.

Está ampliamente demostrado que el aumento del número de cilindros ofrece mayores tasas diagnósticas de cáncer de próstata y una mejor caracterización del mismo y, por tanto, es capaz de plasmar más fielmente la realidad de la enfermedad tumoral y, de ese modo se puede establecer de una manera más adecuada el pronóstico de la enfermedad.

El empleo de esquemas cada vez más extendidos de biopsia prostática ha supuesto una mejora en la tasa diagnóstica de este procedimiento, pasando de tasas diagnósticas del 20% a un 42-47% en series publicadas en la literatura científica para biopsias de saturación.

Como se ha comentado con anterioridad, aunque las evidencias científicas señalan que con el aumento del número de cilindros obtenidos se consigue mejorar el rendimiento de esta técnica diagnóstica, no existe consenso en la actualidad sobre el esquema óptimo de biopsia a realizar. Consideramos que el esquema óptimo es aquel que permite diagnosticar el mayor número de cánceres de próstata clínicamente relevantes, con la mínima morbilidad posible.

Se han publicado varios metanálisis acerca de las diferentes tasas de diagnóstico de los esquemas biópsicos descritos en la literatura, pero a día de hoy se desconoce el rendimiento de la biopsia de próstata en nuestro país y cuales son los esquemas de biopsia prostática que se llevan a cabo.

El análisis al respecto de los 25 centros hospitalarios participantes en el estudio de “Estimación de Incidencia del cáncer de próstata en España 2010” nos ha permitido despejar algunas dudas respecto a estas cuestiones. En dicha cohorte la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata para la biopsia de próstata ha oscilado entre el 10% y el 72%, con una tasa media del 32%. Estos hallazgos son similares a las tasas globales de diagnóstico descritas por multitud de autores (tabla 43).

Técnica	Nº cilindros	Serie	N	Tasa diagnóstica
Cinco regiones	13	Eskew (227)	119	40.3%
Doble sextante	12	Levine (191)	137	31%
11 cilindros	11	Babaian (190)	362	30%
8 cilindros	8	Presti (228)	483	40%
Saturación	14-45	Stewart- Scattoni (232- 407)	224	34%-47%
Nomograma Viena		Remzi (307)	502	36.7%

Tabla 43. Tasa diagnóstica de los diferentes esquemas propuestos en la literatura científica de biopsia prostática

Sin embargo, hay dos centros que se caracterizan por tener una tasa diagnóstica muy superior a la media (72% y 61%). La calidad de los datos aportados por el centro en el que la tasa diagnóstica de la biopsia de próstata es de 72% es discutible puesto

que han comunicado que a lo largo del año 2010 sólo han realizado 50 biopsias prostáticas. Teniendo en cuenta que la población de referencia de dicho centro es similar a la de nuestro centro las posibles explicaciones a este hallazgo son que realmente exista una menor incidencia de cáncer de próstata en dicha zona sanitaria, que realicen escasas biopsias prostáticas, limitándolas a casos con diagnóstico claro de cáncer de próstata o que no se hayan incluido en el estudio a todos los pacientes biopsiados a lo largo del periodo de estudio en dicho centro.

La primera explicación parece poco probable puesto que la incidencia de cáncer de próstata calculada por métodos indirectos para la comunidad autónoma a la cual pertenece dicho centro hospitalario es similar a la media de la incidencia de otras comunidades autónomas. Por lo tanto, todo apunta a que en dicho centro podría existir un infradiagnóstico del cáncer de próstata dado el escaso número de biopsias que se realizan o que la calidad del dato aportado acerca de número total de biopsias realizadas es dudosa.

Al analizar estos datos es inevitable la curiosidad sobre el esquema biopsico que siguen los centros que han tenido mayores tasas de diagnóstico de cáncer de próstata.

Los resultados al respecto han sido completamente heterogéneos entre unos centros y otros. Así, en dos de ellos predominan esquemas sextantes en el diagnóstico del cáncer de próstata mientras que en los otros 3, el cáncer de próstata se diagnostica con mayor frecuencia con esquemas más extensos (con mayor frecuencia de esquemas de 7-12 cilindros). Las biopsias de saturación llevadas a cabo en estos centros son escasas.

Por lo tanto en España se confirma lo que numerosos estudios europeos y americanos han puesto de manifiesto, que es la falta de consenso sobre cual es el esquema de biopsia prostática que maximiza las tasas de diagnóstico de este procedimiento, con una alta heterogeneidad en las tasas de diagnóstico de los distintos centros de referencia españoles.

No cabe duda que el esquema ideal de biopsia prostática está aún por definir, y se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que comparen la efectividad y seguridad de los diferentes esquemas de biopsia de próstata para poder tener resultados fiables y

de alta calidad. A pesar de todo lo expuesto, el mejor esquema de biopsia prostática debería basarse en hallazgos clínicos individualizados del paciente, teniendo en cuenta siempre la mejor evidencia científica disponible al respecto.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

A modo de recapitulación breve de los capítulos de resultados y discusión, se presentan telegráficamente las conclusiones del trabajo:

- En el Hospital Universitario de Canarias (CHUC) se diagnosticaron en el año 2010 un total de 191 pacientes con cáncer de próstata (diagnóstico de novo). La tasa de incidencia de cáncer de próstata en nuestra área sanitaria es de 77.23 casos por 100.000 habitantes, la cual es superior a la calculada para la población española.
- En nuestra área sanitaria el cáncer de próstata asienta sobre varones de edad avanzada. Más de 75% de los pacientes eran mayores de 65 años.
- El perfil del paciente con cáncer de próstata en nuestra área sanitaria es: varón con IMC en sobrepeso (26.69 kg/m²), de raza caucásica (100%), sin antecedentes familiares de cáncer de próstata (87%), asintomático desde el punto de vista urológico (79.5%) y con comorbilidades asociadas (61.26%), fundamentalmente de tipo cardiovascular o diabetes mellitus.
- En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes del Hospital Universitario de Canarias presentan un tacto rectal normal (73.30%), un PSA en torno a 6-7 ng/ml y un volumen prostático en torno a 45 cc.
- En nuestro centro, el diagnóstico de cáncer de próstata se basa en la biopsia prostática (99%) que se realiza siguiendo esquemas extendidos de un mínimo de 14 cilindros (60%).
- El cáncer de próstata que se diagnostica en nuestra área sanitaria es fundamentalmente adenocarcinoma Gleason 6 (73.82%) y la mayoría se

clasifican en T1c (72.77%). Los pacientes con afectación linfática o metastásica son escasos (0.5-1%).

- El 97% de los cánceres diagnosticados en nuestro centro son cánceres de próstata localizados, de los cuales el 59.89% eran de bajo riesgo de progresión (según criterios D'Amico). Sólo el 15% de los cánceres de próstata localizados tenían elevado riesgo de progresión.
- En nuestro centro se realizaron en 2010 un total de 590 biopsias de próstata, con una tasa de complicaciones similares a las descritas en otras series publicadas en la literatura científica.
- El aumento del número de cilindros en la biopsia prostática, no incrementa la tasa de complicaciones ulteriores, en nuestra serie de estudio.
- Las variables sociodemográficas (edad, IMC, raza, comorbilidades, antecedentes familiares) y clínicas (presencia de sintomatología, hallazgos de malignidad en tacto rectal o niveles de PSA) no influyen en el esquema de biopsia a realizar.
- El volumen prostático ha demostrado ser el único factor determinante a la hora de tomar una decisión acerca del esquema óptimo de biopsia a emplear.
- A pesar de que las guías clínicas de las principales sociedades científicas desaconsejan la realización de biopsias sextantes en nuestro país se continúa empleando este esquema en un 12.97%.
- Los esquemas de biopsia extendidos o de saturación no detectan más cánceres “insignificantes” que los esquemas menos extensos.
- En España, la biopsia prostática transrectal proporciona tasas de diagnóstico de cáncer de próstata variables, que oscilan entre 10%-72%, con una tasa media de diagnóstico de 32%.

- El Hospital Universitario de Canarias presenta una tasa de diagnóstico de cáncer de próstata de 32%, similar a la media del resto de centros de referencia españoles.
- Los 5 centros con mayores tasas de diagnóstico de cáncer de próstata en la biopsia siguen esquemas biópsicos heterogéneos, sin poder demostrar la superioridad de uno frente a otro en cuanto a número de cánceres diagnosticados. En dichos centros predominan los esquemas de 7-12 cilindros.
- A día de hoy no es posible definir cual es el esquema de biopsia óptimo que maximice las tasas de diagnóstico de cáncer de próstata.

IX. BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Center M.M, Jemal J, Lortet-Tiulent J, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality rates. *Eur J Urol* 2012; 61:1079-1092.
2. Siegel R, Naishadham D, Jenal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10-29.
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J Cancer* 2013; 132(5):1133-45.
4. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
5. Associazione italiana Registri Tumori, AIRTUM. 2011.
6. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Prostate cancer incidente and newly diagnosed patient profile in Spain 2010. *BJU* 2012;110(11):701-706.
7. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp* 2013;37:12-19.
8. Sociedad Española de Oncología Médica.
http://fecma.vinagrero.es/documentos/EL_CANCER_EN_ESPAÑA_2010.pdf.
9. http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/fde47571-6d60-11df-8eb0-41949c2cd162/Informe_Prostata.pdf.
10. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *BrJCancer* 1991;63: 963-966.
11. Glover FE, Coffey DS, Douglas LL, et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998;159:1984-1987.
12. Osegbe DN. Prostate cancer in Nigerians: facts and nonfacts. *JUrol* 1997; 157:1340-1343.
13. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
14. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE et al. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate* 2011;71:1054-1063.

15. Fedewa SA, Etzioni R, Flanders WD, et al. Association of insurance and race/ethnicity with disease severity among men diagnosed with prostate cancer, National Cancer Database 2004-2006. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2437-2444.
16. Granado S, Saá C, Quintás A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp* 2006; 30(6):574-582.
17. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals Of Oncol*; S3:1130-1136.
18. http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/scs/1/plansalud/psc02/psc02_2b.htm
19. Scher HI, Isaac JT, Zelefsky MJ. Prostate Cancer. *Clinical Oncology*, 2nd ed. Edited by Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, New York: Churchill Livingstone
20. American Cancer Society, Cancer Facts and figures 2007. Disponible en http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp.
21. American Cancer Society (2003). Cancer Facts and figures 2003. Disponible en http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp.
22. Brawley OW. Prostate cancer and Black men. *Semin Urol Oncol* 1998;16:184-186
23. Powell IJ, Bock C, Ruterbisch J, et al. 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; 183:1792-1797.
24. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in Black, White, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995;141:732-740.
25. Hayes RB, Liff JM, Pottern LM et al. Prostate cancer risk in U.S blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer* 1995;60:361-364.
26. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.

27. Gronberg H, Damber L, Damber JE et al. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997;146:552-557.
28. Cui J, Staples MP, Hopper JL, et al. Segregation analyses of 1476 population-based Australian families affected by prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:1207-1218.
29. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML et al. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:1425-1438.
30. Smith JR, Freije D, Carpten JD et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371-1374.
31. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E et al. Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:955-959.
32. Neuhausen SL, Farnham JM, Kort E, et al. Prostate cancer susceptibility locus HPC1 in Utah high-risk population. *Hum Mol Genet* 1999;8:2437-2442.
33. Eeles RA, Durocher F, Edwards S, et al. Linkage analysis of chromosome 1q markers in 136 prostate cancer families. The cancer research Campaign/British prostate Group U.K. Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Am J Hum Genet* 1998;62:653-658.
34. Goode EL, Stanford JL, Chakrabarti L, et al. Linkage analysis of 150 high risk prostate cancer families at 1q24-25. *Genet Epidemiol* 2000;18:251-275.
35. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994;152:1484-7.
36. Page WF, Braun MM, Partin Aw et al. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate* 1997;33:240-45.
37. Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA et al. Polymorphic GGC repeats in the androgen receptor gene are associated with hereditary and sporadic prostate cancer risk. *Hum Genet* 2001;110:122-129.
38. Lange EM, Chen H, Brierley K et al. The polymorphic exon 1 androgen receptor CAG repeat in men with a potential inherited predisposition to prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:439-442.

39. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res* 1997;57:1194-1198.
40. Man RK, Toi A, Vesprini D et al. V89L polymorphism of type-2, 5-alpha reductase enzyme gene predicts prostate cancer presence and progression. *Urology* 2001;57:199-204.
41. Rebbeck TR, Walker AH, Zeigler-Johnson C et al. Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000;67:1014-1019.
42. Xu J, Zheng SL, Carpten JD et al. Evaluation of linkage and association of HPC2/ELAC2 in patients with familial or sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:901-911.
43. Coughlin SS, Hall IJ. A review of genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol* 2001;12:182-196.
44. Valeri A, Fournier G, Morin V, et al. Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *Int J Cancer* 2000; 86:883-887.
45. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72:1-12.
46. Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 2000;60:4513-4518.
47. Jonsson BA, Bergh A, Stattin P, et al. Germline mutations in E-cadherin do not explain association of hereditary prostate cancer, gastric cancer and breast cancer. *Int J Cancer* 2002;98:838-843.
48. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata. *Urología Campbell-Walsh*.2008. 9.edición. Tomo III:2854-2873.
49. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, et al. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847-853.

50. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-224.
51. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995;55:1937-1940.
52. Makridakis N, Ross RK, Pike MC, et al. A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5alpha-reductase. *Cancer Res* 1997;57:1020-1022.
53. Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, et al. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1225-1229.
54. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996;56:4108-4110.
55. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-566.
56. Fleshner N, BagnellPS, Klotz L et al. Dietary fat and prostate cancer. *J Urol* 2004.;171:S19-24.
57. West DW, Slattery ML, Robison LM et al. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes control* 1991;2:85-94.
58. Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, et al. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:64-67.
59. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-518.
60. Cheetham PJ, Katz AE. La dieta y el cáncer de próstata un enfoque holístico a la gestión. *Arch. Esp Urol* 2011;64(8):720-734.
61. Honda GD, Bernstein L, Ross RK, et al. Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. *Br J Cancer* 1988;57(3):326-331.
62. Giles GG, Severi G, English DR, et al. Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):211-216.

63. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, et al. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004;291(13):1578-86.
64. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al. Human prostate cancer risks factors. *Cancer* 2004;101 (S10):2371-2490.
65. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45(1):70-74.
66. Schröder FH, Van der Mass P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1817-1823.
67. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161(3):835-839.
68. Catalona W, Smith D, Ratliff T, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156-1161.
69. Ross, Carter, Pearson, et al. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 2000;284(11):1399-1405.
70. Van Der CRuijsen-Koeter,IW, Vis A, Roobol M, et al. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section rotterdam. *J Urol* 2005;174(1):121-125.
71. Schroeder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and prostate.cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-1328.
72. Andriole G, Crawford E, Grugg RR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-1319.
73. Draisma G, Boer R, Otto S, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):868-878.

74. Placer J, Morote J. Utilidad del antígeno prostático específico (PSA) en el diagnóstico y estadificación de los pacientes con cáncer de próstata. Arch Esp Urol 2011;64(8):659-680.
75. Roehrborn, Mcconnell, Lieber et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology 1999;53(3):473-480.
76. Roehrborn, Mcconnell, Bonilla, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. J Urol 2000;162(1):13-20.
77. Yousef, Diamandis. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function and association to disease. Endocr Rev 2001;22(2):184-204.
78. Young, Andrews, Montgomery, et al. Tissue-specific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. Biochemistry 1992;31(3):818-824.
79. Ablin R, Bronson P, Soanes W, et al. Tissue and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. J Immunol 1970;104(6):1329-1339.
80. Gretzer MB, Partin AW. Marcadores tumorales del cáncer de próstata. Campbell-Walsh Urología. Ed 2008. TIII:2896-2911.
81. Rao A, Motiwala H, Karim O. The Discovery of prostate specific antigen. BJU Int 2008;101(1):5-10.
82. Lilja H, Oldbring J, Rannevick G, et al. Seminal Vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. J Clin Invest 1987;80(2):281-285.
83. Meng F, Shan A, Jin L et al. The expresión of a variant prostate-specific antigen in human prostate. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11(3):305-309.
84. Stamey T, Yang N, Hay A, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987;317(15):909-916.
85. Thompson I, Pauler D, Goodman P, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng/ml. N Engl J Med 2004;350(22):2239-2246.
86. Catalona W, Smith D, Ornstein D. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination.

- Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277(18):1452-1455.
87. Schroeder F, Krane R, Rietbergen J, et al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. *Eur Urol* 1999;35(5-6):539-543.
 88. Heidenreich A, Bastian PJ, Bolla M. EAU Guidelines Prostate cancer. 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf
 89. Catalona, Richie, Dekernion, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6):2031-2036.
 90. Catalona W, Southwick P, Slawin K, et al. Selection of prostate specific antigen cut offs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristics curves. *J Urol* 1994;152(6):2037-2042.
 91. Bazinet M, Meshref A, Trudel C, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994;43(1):44-51.
 92. Rommel F, Augusta V, Breslin J, et al. The use of prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1994;151(1):88-93.
 93. D'Amico A. Global update on defining and treating high-risk localized prostate cancer with leuprorelin: a USA perspective-identifying men at diagnosis who are at high risk of prostate cancer death after surgery or radiation therapy *BJU Int* 2007;99 (suppl1):13-16.
 94. Morgan T, Jacobsen S, McCarthy W, et al. Age-specific referent ranges for prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 1996;335(5):304-310.
 95. Teppo L, Leionnen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344(8937):1594-1598.
 96. Lee C, Scardino P. Percent free prostate-specific antigen for first-time prostate biopsy. *Urology* 2001;57(4):594-598.

97. Luderer A, Chen Y, Soriano T, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostatic-specific antigen. *Urology* 1995;46(2):187-194.
98. Catalona W, Partin A, Slawin K, et al. Percentage of free PSA in Black versus White men for detection and staging of prostate cancer; a prospective multicenter clinical trial. *Urology* 2000;55(3):372-376.
99. Catalona W, Partin AW, Slawin, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-1547.
100. Catalona W, Partin AW, Finlay JA, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 1999;54(2):220-224.
101. Roehl K, Antenor J, Catalona W. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng/ml range. *J Urol* 2002;168(3):922-925.
102. Canto , Singh, Shariat, et al. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):905-10.
103. Watanabe H, Kato H, Kato T, et al. Diagnostic application of the ultrasound tomography for the prostate. *Nippon Hinyokika GAKkai Zasshi* 1968;59(4):273-279.
104. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-74.
105. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volumen by transrectal ultrasound. *J Urol* 1991;145:984-987.
106. Onur R, Littrup, Pontes JE et al. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol* 2004;172:512–514.

107. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990;323(10):621-626.
108. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994;125(5):1506-1509.
109. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;152(6):2304-2307.
110. Ellis WJ, Chetner MP, Presston SD, et al. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152(5):1520-1525.
111. Spajic B, Eupic H, Tomas D et al. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. *Urology*. 2007 Oct;70(4):734-737.
112. Carter HB, Allaf ME, Partin AW. Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata. *Campbell 9ª ed.* 2008:2912-2931.
113. Lorentzen T, Nerstrom H, Iversen P, et al. Local staging of prostate cancer with transrectal ultrasound: a literature review. *Prostate Suppl* 1992;4:11-16.
114. Hardeman SW, Causey JQ, Hickey DP, et al. Transrectal ultrasound for staging prior to radical prostatectomy. *Urology* 1989;34:175-80.
115. Lee HJ, Kim KG, Lee SE, et al. Role of transrectal ultrasonography in the prediction of prostate cancer: artificial neural network analysis. *J Ultrasound Med* 2006;25(7):815-21.
116. Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techniques for prostate cancer: Implications for focal therapy. *Nat Rev Urol* 2009;6(4):191-203.
117. Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeny LA et al. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol*. 2006 Apr;16(4):927-38.
118. Rifkin MD, Alexander AA, Helinek TG et al. Color Doppler as an adjunct to prostate ultrasound. *Scand J Urol Nephrol* 1991 Suppl 137:85-89.
119. Wilson NM, Masoud AM, Barsoum HB et al. Correlation of power Doppler with

- microvessel density in assessing prostate needle biopsy. *Clin Radiol* 2004;59:946–950.
120. Ismail M, Petersen RO, Alexander AA et al. Color Doppler imaging in predicting the biologic behavior of prostate cancer: correlation with disease-free survival. *Urology* 1997;50:906–912.
121. Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, et al. Prostate: high frequency Doppler US Imaging for cancer detection. *Radiology* 2002;225:71-77.
122. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, et al. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology* 2001;220:757-764.
123. Remzi M, Dobrovits M, Reissgl A, et al. Can power Doppler enhanced transrectal ultrasound guided biopsy improve prostate cancer detection on first and repeat prostate biopsy?. *Eur Urol* 2004;46:451-456.
124. Mitterberger M, Pinggera GM; Pallwein L, et al. The value of three dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(1):47-50.
125. Frauscher E, Helweg G, Gotwald TF, et al. The value of contrast-enhanced color Doppler ultrasonography in the diagnosis of the prostate cancer. *Radiology* 1998;209:147.
126. Bree RL, Debreu SE. Contrast enhanced color Doppler of the prostate as an adjunct to gray-scale identification of cancer prior to biopsy. *Radiology* 1998;209:418.
127. König K, Scheipers U, Pesavento A, et al. Initial experience with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005;174(1):115-117.
128. Pallwein L, Aigner F, Faschingbauer R, et al. Prostate cancer diagnosis: value of real-time elastography. *Abdom Imaging* 2008;33(6):729-735.
129. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol*;54:1354-1362.

130. Braeckman J, Autier P, Soviany C, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int*;102(11):1560-1565.
131. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR Imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238:597-603.
132. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. *RadioGraphics* 2004;s4:S167-180.
133. Wang L, Hricak H, Kattan MW et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007;242:182-88.
134. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic, accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238:929-937.
135. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Maler RG, et al. The prostate MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol. Clin North Am* 2000;38:115.
136. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, et al. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. *Urology* 1995;45:459.
137. Seitz M, Scher B, Graser A, et al. Advances in metabolic imaging in patients with elevated PSA. *EAU-EBU Updated series* 2006;4:20.
138. Rincon A, Zudaire B, Rioja J, et al. ¿Cómo contribuye la RMN, el PET-TC y la ecografía transrectal en el diagnóstico y manejo del cáncer de próstata localizado?. *Arch Esp Urol* 2011;64(8):746-764.
139. Miao H, Fukatsu H, Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2007;61:297-302.
140. Hrisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF et al. Non invasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-2499.

141. Cornu JN, Cancel-Tassin G., Ondet V, et al. Olfactory detection of prostate cancer by dogs sniffing urine: a step forward in early diagnosis. *Eur Urol* 2011;59:197-201.
142. Rahman AA, Lopatananon A, Stewart-Brown S, et al. Hand pattern indicates prostate cancer risk. *BJ Cancer* 2011;104:175-177.
143. Madu CO, Lu Y. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Journal of Cancer* 2010;1:150-177.
144. De Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD4 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62:2695.
145. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, Van Oort I, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182.
146. Tinzi M, Marberger M, Horvath S, et al. DD3 PCA3 RNA analysis in urine: a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182.
147. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532.
148. Perdoni S, Cavadas V, Di Lorenzo G, et al. Prostate cancer detection in the "Grey Area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head to head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. *Eur Urol* 2011;59:81-87.
149. Auprich M, Chun F, Ward JF. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the Accuracy of Prostate Cancer Staging. *Eur Urol* 2011;59:96-105.
150. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587.
151. Jiang Z, Woda BA, Chin-Lee W, et al. Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker, α -Methylacyl CoA Racemase. *Am J Clin Pathol* 2004;122:275-289.
152. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopath* 2004;45:218.
153. Tremblay RR, Deperthes D, Têtu B, et al. Immunohistochemical study suggesting a complementary role of kallikreins hK2 and hK3 (prostate-specific

- antigen) in the functional analysis of human prostate tumors. *Am J Pathol* 1997;150(2):455-459.
154. Brawer MK, Chetner MP; Beatie J, et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:841-845.
155. Murphy GP, Kenny GM, Ragde H, et al. Measurement of serum prostate-specific membrane antigen, a new prognostic marker for prostate cancer. *Urology* 1998;51:89-97.
156. Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, et al. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. *J Urol* 2005;174:514-518.
157. Hansel DE, DeMarzo AM, Platz EA, et al. Early prostate cancer antigen expression in predicting presence of prostate cancer in men with histologically negative biopsies. *J Urol* 2007;177:1736-1740.
158. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ; et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology* 2007;69:714-721.
159. Jeronimo C, Varzim G, Henrique R, et al. 1105V polymorphism and promoter methylation of the GSTP1 gene in prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:445-450.
160. Chu DC, Chuang CK, Fu JB, et al. The use of real-time quantitative polymerase chain reaction to detect hypermethylation of the CpG islands in the promoter region flanking the GSTP1 gene to diagnose prostate carcinoma. *J Urol* 2002;167:1854-1858.
161. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, et al. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88:2590-2597.
162. Djavan B, Kazzazi A, Dulabon L, et al. Diagnostic strategies for Prostate Cancer. *European Urology Suppl* 2011;10:26-37.
163. Johansson M, McKay JD, Stattin P, et al. Comprehensive evaluation of genetic variation in the IGF1 gene and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2007;120(3):539-542.
164. Fujita K, Ewing CM, Chan DY, et al. Endoglin (CD105) as an urinary and serum marker of prostate cancer. *Int J Cancer* 2009;124:664.

165. Svatek RS, Karam JA, Roehborn CG, et al. Preoperative plasma endoglin levels predict biochemical progression after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2008;14:3362.
166. An G, Ng AY, Meka CS, et al. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. *Cancer Res* 2000;60(24):7014-7020.
167. Luo J, Duggan DJ, Chen Y, et al. Human prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: molecular dissection by gene expression profiling. *Cancer Res* 2001;61(12):4683-4688.
168. Stephan C, Yousef GM, Scorilas A, et al. Hepsin is highly over expressed in and a new candidate for a prognostic factor indicator in prostate cancer. *J Urol* 2004;171(1):187-191.
169. Mosquera JM, Mehra R, Regan MM et al. Prevalence of TMPRSS2- ERG fusion prostate cancer among men undergoing prostate biopsy in the United States. *Clin Cancer Res* 2009;15:4706-4711.
170. Fradet Y. Biomarkers in prostate cancer diagnosis and prognosis: beyond prostate-specific antigen. *Curr Opin Urol* 2009;19:243-246.
171. Alibhai SMH, Leach M, Tomlinson G et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J NCI* 2005;97:1525-1532.
172. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM et al. Metabolic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature* 2009;457:799-800.
173. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutan Rev* 1937;41:421-427.
174. Colby FH. Carcinoma of the prostate: results of the total prostatectomy. *J Urol* 1953:797-861.
175. Martinez C, Martínez JI, Carballido JA. Biopsia prostática: responsabilidad diagnóstica y cambios recientes. *Arch Esp Urol* 2011;64(8):735-745.
176. Ramirez M, Trassierra M, Arlandis S, et al. Estrategias para la biopsia de próstata. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2007;31(19):1089-1099.

177. Herranz F, Díez JM, Cabello R, et al. Evolución de le técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. Arch Esp Urol 2006;59(4):361-375.
178. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. CA Cancer J Clin. 1989;39(6):337-360.
179. Hodge KK, Macneal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsy of the palpably abnormal prostate. J Urol. 1989;142(1):66-70.
180. Radge H, Aldape HC, Bagley CM, et al. Ultrasound guided prostate biopsy: biopsy gun superior to aspiration. Urology 1988;32(6):503-506.
181. Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, Burgos Revilla FJ, et al. Resultados de una serie de 6000 pacientes con biopsia transrectal ecodirigida de próstata. Parte I; Anatomía Patológica, Tacto rectal, Ecografía transrectal y PSA. Arch Esp Urol. 2005;58(7):623-634.
182. Djavan B. Prostate biopsies and the Vienna nomograms. Eur Urol 2006;S5:500-510.
183. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, et al. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. J Urol 1998;160:2111-2114.
184. Presti JR, Chang JJ, Bhargava V, et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol 2000;163:163-67.
185. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS. The influence of prostate size on cancer detection. Urology 1995;46:831-836.
186. Letran JL, Meyer GE, Loberiza FR. The effect of prostate volumen on the yield of needle biopsy. J Urol 1998;160:1718-1721.
187. Terris MK, Pham TQ, Issa MM. Routine transition zone and seminal Vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. J Urol 1997;157:204-206.
188. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG. Value systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. J Urol 1996;155:605-606.
189. Fleshner NE, Fair WR. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. J Urol 1997;157:556-558.

190. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K et al. A comparative analysis of sextante and 11-core multisite directed gipsy strategy. *J Urol* 2000;163(1):152-157.
191. Levine MA, Itman M, Melamed J et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextante biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(2):471-475.
192. Applewhite JC, Matlaga BR, Mc Cullogh DL, et al. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002;168(2):500-503.
193. Singh H, Canto EI, Shariat SF, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004;171(3):1089-1092.
194. Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, et al. Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol* 1991;146(5):1308-1312.
195. Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications?. *J Urol* 2001;166(1):82-85.
196. Brown RW, Warner JJ, Turner BI, et al. Bacteriemia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. *Urology* 1981;18(2):145-148.
197. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteriemia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000;164(1):76-80.
198. Silva B, Hidalgo JP, Aroca P, et al. ¿Es necesario el enema rectal en la biopsia de próstata?. *Rev Chi Urol* 2007;72(3):250-253.
199. Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol*. 2002;167(2Pt1):566-570.
200. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998;52:552-558.
201. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85:682-685.

202. Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(S1):S17-23.
203. Muñoz D, Vicens A, Ozonas M. Profilaxis antibiótica en la biopsia transrectal de próstata. *Actas Urol Esp* 2009;33(8):853-859.
204. Puig J, Darnell A, Bermúdez P, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary?. *Eur Radiol* 2006;16:939-943.
205. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, et al. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54:1270-1286.
206. Enlund A, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. *BJU Int* 1997;79:777-780.
207. Loeb S, Van den Heuvel S, Zhu X, et al. Infectious Complications and Hospital Admissions alter prostate biopsy in a European Randomized Trial. *Eur Urol* 2012;61:1110-1114.
208. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, et al. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: Time to reassess antimicrobial prophylaxis?. *Eur Urol* 2012;62: 453-459.
209. Zani EL, Clark OA, Rodrigues N. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006576.
210. Crawford ED, Haynes AL, Story MW, et al. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *Urology* 1981;18:145-148.
211. Isen K, Kupeli B, Sinik Z, et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimetoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol* 1999;31:491-495.
212. Cormio L, Barardi B, Callea A, et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int* 2002;90:700-702.
213. Petteffi L, Toniazzo GP, Sander GB; et al. Efficiency of short and long term antimicrobial therapy in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *J Urol* 2002;28:526-532.

214. Wammack R, Djavan B, Remzi M, et al. Morbidity of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy in patients receiving immunosuppression. *Urology* 2001;58:1004-1007.
215. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, et al. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996;155:607-609.
216. Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, et al. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. *J Urol* 2005;174(6):2091-2097.
217. Ragavan N, Philip J, Balasubramanian SP, et al. A randomized, controlled trial comparing lidocaine periprostatic nerve block, diclofenaco suppository and both for transrectal ultrasound guided biopsy of prostate. *J Urol* 2005;174(2):510-513.
218. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, et al. Risk of prostate cancer on first-rebiopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the Lumber of cores sampled. *J urol*2006;175(1):121-124.
219. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical focio suspicious for carcinoma: implications for patients care. *J Urol* 2006;175:820-834.
220. Campos-Fernandez JL, Bastien L, Nicolaiew N, et al. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur Urol* 2009;55:600-609.
221. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Monofocal and plurifocal High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004;63(6):1105-1110.
222. Schoenfield L, Jones JS, Zippe CD, et al. The incidente of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int* 2007;99(4):770-774.

223. De Nunzio C, Truccho A, Miano R, et al. The number of cores positive for high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial biopsy is associated with prostate cancer on second biopsy. *J Urol* 2009;181(3):1069-1074.
224. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2435-2439.
225. Djavan B, Ravery V, Zlotta A et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001;166(5):1679-83.
226. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45(1):2-12.
227. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199-202.
228. Presti JC, O'Dowd GJ, Miller MC et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increases cancer detection and minimizes variance in prostate specific antigen and age-related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2000;164:393-396.
229. Singh H, Canto EI, Shariat SF, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004;171(3): 1089-1092.
230. Borboroglu, P.G., Comer, S. W., Riffenburgh, R. H. And Amling, C.L. Extensive repeat ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*, 2000;163: 158.
231. Jones J.S. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2007;99:1340-4.
232. Stewart C.S., Leibovich B.C., Weaver A.L., Lieber M.M. Prostate cancer diagnosis using saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166:86-92.
233. Rabets. J.C., Jones, J.S., Patel, A. and Zippe, C.D.: Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol*, 2004;172: 94.

234. Jones, J.S., Patel, A., Schoenfield, L., Rabets, et al. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*, 2006; 175: 485.
235. Editors of the American Heritage Dictionaries. *The American Heritage Stedman's Medical Dictionary*. Boston.M.A.: Houghton Mifflin;1995.
236. Giannarini G., Autorino R., Di Lorenzo G. *Saturation biopsy of the prostate: Why saturation does not saturate*. *Eur Urol* 2009, 56: 619-21.
237. Albertsen, P.C., Hanley, J.A. and Fine, J.: *20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer*. *JAMA*, 2005;293:2095.
238. Scattoni V., Zlotta A., Montironi R, et al. *Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature*. *Eur Urol* 2007;52:1309-22.
239. Meng, M.V., Elkin, E.P., DuChane, and the CAPSURE investigators. *Impact of increased number of biopsies on the nature prostate identified*. *J Urol*, 2006;176:63-8.
240. Siu W., Dunn R.L, Shah R.B, Wei J.T. *Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy*. *J Urol* 2005;174:505-9.
241. Jones, J.S., Oder, M. and Zippe, C.D.. *Saturation biopsy with periprostatic block can be performed in the office*. *J Urol*, 2002;168:2108.
242. Jones, J.S., Ulchaker, J.C., Nelson, D., Kursh, E.D., Kitay, R., Angie, S. et al. *Periprostatic local anesthesia eliminates pain of office-based transrectal prostate biopsy*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2003;6:53.
243. Boccon-Gibod L.M., de Longchamps N.B., Toublanc M., et al. *Prostate saturation biopsy in the reevaluation of microfocal prostate cancer*. *J Urol* 2006;176:961-3.
244. Epstein J.I., Sanderson H., Carter H.B., Schafstein D.O. *Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy*. *Urology* 2005;66:356-60.
245. Crawford ED, Shandra S, Wilson SS, et al. *Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy*. *BJU Int* 2005;96(7):999-1004.

246. Galfano A, Novara G, Iafrate M, et al. Prostate biopsy: The transperineal approach. *Eur Urol* 2007;55:241-249.
247. Furuno T, Demura T, Kaneta T, et al. Difference of cancer core distribution between first and repeat biopsy: in patients diagnosed by extensive transperineal ultrasound guided template prostate biopsy. *Prostate* 2004;58(1):76-81.
248. Chen ME, Troncoso P, Johnston D et al. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. *Urology*. 1999 Apr;53(4):764-8.
249. Ravery V, Goldblatt, Roger B: Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J. Urol.* 2000;164:393-397.
250. Naughton CK, Miller DC, Mager DE et al. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol.* 2000;164(2):388-392.
251. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, et al. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volumen. *J Urol* 1998;159(3):920-924.
252. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol.* 2005 Oct;174:1256-60.
253. Ung JO, San Francisco F, Regan MM et al. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J Urol* 2003;169:130-5.
254. Gleason DF, Mellinger GT, and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.
255. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):995-1000.
256. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005;216:20-33.

257. Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland: a basis for checklists. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med. 2000 Jul;124(7):1034-9.
258. Grignon M.D., Srigley M.D., Amin MB et al. Gleason Grading of Prostate Cancer: A Contemporary Approach. Publ. Sept 2003.
259. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference.
260. Mellinger GT. Prognosis of prostatic carcinoma. Recent Results Cancer Res. 1977;(60):61-72.
261. Pann CC, Potter SR, Partin AW, et al. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason Trading system. Am J Surg Pathol 2000;24(4): 563-569.
262. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993;71(11):3582-3593.
263. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, et al. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology 2000;56(5):823-827.
264. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA et al. Patterns of progression in prostate cancer. Lancet. 1986 Jan 11;1(8472):60-3.
265. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. JAMA. 1999 Apr 21;281(15):1395-400.
266. Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, et al. Gleason Grading of prostate cancer: a predictor of survival. Urology 1985;25(3):223-227.
267. Sobin LH, GospodariwiczM, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell 2009; 243-248.
268. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993;150:110-114.
269. Spiegelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume

- determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. J Urol 1986;136:1228-1230.
270. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, et al. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: Characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. J Urol 1999;161:1192-1198.
271. Partin AW, Carter HB, Chan DW et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 1990;143:747-752.
272. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2011.
[http://www.uroweb.org/gls/pdf/08 Prostate Cancer%20September%2022nd%202011.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer%20September%2022nd%202011.pdf)
273. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. Urology 2001;58:843-848.
274. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP et al. The role of transrectal ultrasound guided biopsy based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. Urology 1995;46:205-212.
275. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. J Urol 2002;167:516-520.
276. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. Cancer 2003;97:1884-1893.
277. Allepuz CA, Sans JI, Gil MJ, et al. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. J Urol 1995;154:1407-1411.
278. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate term

- results. *J Urol* 1998;160:2428-2434.
279. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B et al. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assesment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990;31:597-600.
280. Zalesky M, Urban M, Smerhovsky Z et al. Value of power doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localizad prostate cancer. *Int J Urol* 2008;15(1):68-75.
281. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157:902-906.
282. Salo JO, Kivisaari L, Ramnikko S, et al. Computerized tomography and transrectal ultrasound in the assessment of local extensión of prostatic cancer before radical retropubical prostatectomy. *J Urol* 1987;137:435-438.
283. May F, Treumann T, Dettmar P, et al. Limited value of endorectal magnetic resonance Imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localizad prostate cancer. *BJU Int* 2001;87:66-69.
284. D'Amico AV, WhittingtonR, Malkowicz B, et al. Endorectal magnetic resonance as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localizad prostate cancer. *J Urol* 2000;164:759-763.
285. Harris RD, Schned AR, Heaney JA. Staging of prostate cancer with endorectal MR Imaging: lessons from a learning curve. *Radiographics* 1995;15:813-829.
286. Oyama N, Akino H, Kanamaru H et al. 11C-Acetate PET Imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2002;43:181-186.
287. Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lumph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998;160:1722-1726.
288. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF et al. Non invasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-2499.
289. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.

290. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, et al. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1000 patients. *J Urol* 2007;177:916-920.
291. Lin K, Szabo Z, Chin BB, et al. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med* 1999;24:579-582.
292. Freedman GM, Negendank WG, Hudes GR et al. Preliminary results of a bone narrow resonante Imaging protocol for patients with high risk prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 118-123.
293. Alapont JM, Montaner MJ, Pontones JM, et al. Carcinoma prostático de células pequeñas. *Actas Urol Esp* 2002;26:585-588.
294. Segarra J, Millán F, Palou J, et al. Factores pronósticos y tablas predictivas del cáncer de próstata clínicamente localizado. *Actas Urol Esp* 2006;30:567-573.
295. Gómez F, Diaz Reixa J, Pértega S, et al. Impacto de los modelos predictivos y la toma de decisiones en cáncer de próstata: un debate integral. *Arch Esp Urol* 2011;64(8):765-782.
296. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Prostate cancer nomograms: an update. *Eur Urol* 2006;50:914-926.
297. Lowrance WT, Scardino PT. Predictive models for newly diagnosed prostate cancer patients. *Rev Urol* 2009;11:117-126.
298. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
299. Dotan ZA, Ramon J. Nomograms as a tool in predicting prostate cancer prognosis. *Eur Supp* 2009;8:721-724.
300. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality alter radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-4305.
301. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology alter radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:388-396.
302. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalogo f prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165:1562-1568.

303. Yanke BV, Gonen M, Scardino PT et al. Validation of a nomogram for predicting positive repeat biopsy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:421.
304. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, et al. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol*. 1998;159(3):920-924.
305. Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, et al. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *JAMA*. 1996;275(4):288-294.
306. Bostwick DG, Graham SD Jr, Napalkov P, et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index. *Urology*. 1993;41(5):403-411.
307. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, et al. The vienna nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005;174(4Pt1):1256-1261.
308. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1445.
309. Partin AW, Mongold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millenium. *Urology* 2001;58:843.
310. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
311. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural Networks, classification and regression-tree models, look up tables and risk-group stratification models for prostate cancer. *BJU Int* 2007;99:794.
312. Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2003;13:111-116.
313. Dayhoff J, Deleo J. Artificial neural Networks: opening the Black box. *Cancer* 2001;91:1615.

314. Calle ML, Sánchez-Espigares JA. Classification trees and regression in biomedical research. *Med Clin* 2007;129:702.
315. Garzotto M, Beer T, Hudson R, et al. Improved detection of prostate cancer using classification and regression trees analysis. *J Clin Oncol* 2005;24:4322.
316. Spurgeon S, Hsieh Y, Rivadineria A, et al. Classification and regression tree analysis for the prediction of aggressive prostate cancer on biopsy. *J Urol* 2005;175:918.
317. Freedland SJ. Screening, risk, assessment, and the approach to therapy in patients with prostate cancer. *Cancer* 2011;117(6):1123-1135.
318. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-249
319. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection. V.2.2010. www.nccn.org.
320. Abrahamsson PA, Artibani W, Chappel C, et al. European Association of Urology Position Statement on screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-878.
321. Andriole GL Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Eng J Med* 2009;360:1310-1319.
322. Schoröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Eng J Med* 2009;360:1320-1328.
323. Morote J. Editorial: Impacto del cribado del cáncer de próstata sobre la mortalidad. *Actas Urol Esp* 2009;33(6):619-620.
324. Cooperberg MR, D.P. Lubeck, S.S. Mehta, et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003;170:S21- S27.
325. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. National Cancer Institute Bethesda. 2011. MD. 15-11-2011.
326. Porten SP, Cooperberg MR, Konety BR, et al. The example of CaPSURE: lessons learned from a national disease registry. *World J Urol*. 2011;29:265-271.
327. Pruthi RS, Swords K, Schultz H, et al. The impact of obesity in the diagnosis of prostate cancer using a modern extended biopsy scheme. *J Urol* 2009;181(2):574-577.

328. Freedland SJ, Wen J, Wuerstle M, et al. Obesity is a significant risk factor for prostate cancer at the time of biopsy. *Urology* 2008;72(5):1102-1105.
329. Amling CL. Relationship between obesity and prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2005;15(3):161-171.
330. Bañez LL, Trock BJ, Han M, et al. Body mass index and prostate specific antigen as predictors of adverse pathology and biochemical recurrence after prostatectomy. *J Urol* 2009;182(2): 491-496.
331. Ho T, Gerber L, Aronson WJ, et al. Obesity, prostate specific antigen nadir, and biochemical recurrence after radical prostatectomy: biology or technique? Results from the SEARCH database. *Eur Urol* 2012;62(5):910-916.
332. Freedland SJ, Terris Mk, Platz EA, et al. Body mass index as a predictor of prostate cancer: development versus detection on biopsy. *Urology* 2005;66(1):108-113.
333. Población e inmigración en Canarias. Comité de Expertos sobre población e inmigración en Canarias. 2002. Gobierno de Canarias. (<http://www.eldia.es/documentos/borradorcomitedeexpertos/borrador.pdf>).
334. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002;168(3):906-913.
335. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97:1894-1903.
336. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107:797-803.
337. Gosselaar C, Roobol MJ, Schroder FH. Prevalence and characteristics of screen detected prostate carcinomas at low prostate-specific antigen levels: aggressive or insignificant? *BJU Int.* 2005;95:231-237.
338. Thomas JA, Gerber L, Bañez LL, et al. Prostate cancer risk in men with baseline history of coronary artery disease: results from the REDUCE study. *Cancer Epid Biomarkers Prev* 2012;21(4):576-581.
339. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer. *Diabetes care* 2010;33(7):1674-1685.

340. Moreira DM, Anderson T, Gerber L, et al. The association of diabetes mellitus and high-grade prostate cancer in a multiethnic biopsy series. *Cancer Causes Control* 2011;22:977-983.
341. Gudmunsson J, Sulem P, Steinhorsdottir V, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nature Gen* 2007;39:977-983.
342. Herranz Amo F, Diez Cordero JM, Verdu Tartajo F, et al. Evolution of the clinical, echographic and pathological characteristics of patients with indication of transrectal ultrasound and prostate biopsy between 1994 and 2003. *Actas Urol Esp.* 2005;29(1):55-63.
343. Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeny LA, et al. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol* 2006;16:927-938.
344. Kabalin JN, Hodge KK, McNeal JE, et al. Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J Urol* 1989;142:326-331.
345. Terris MK, Mc Neal JE, Stamey TA. Transrectal ultrasound Imaging and ultrasound guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical stage A carcinoma of the prostate. *J. Urol* 1992;147:864-869.
346. Parra RO, Wolf RM, Huben RP. The use of transrectal ultrasound in the detection and evaluation of local pelvic recurrentes after a radical urological pelvic operation. *J Urol* 1990;144:707-709.
347. Blasko JC, Ragde H, Grimm PD: transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol* 1991;137:113-118.
348. Wieder J, Schmidt JD, Casola G, et al. Transrectal ultrasound-guided transperineal cryoablation in the treatment of prostate-carcinoma: preliminary results. *J Urol* 1995;154:435-441.
349. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol* 1996;29:174-183.
350. Herranz F, Verdú F, Martínez Salamanca JI. Cáncer de próstata y ecografía

- transrectal. Arch Esp Urol 2006;59(4):361-375.
351. Trilla E, Morote J. Cáncer de próstata: nuevas técnicas diagnósticas. Estado actual de la biopsia de próstata. Arch Esp Urol 2006;59(10):945-952.
352. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. CA Cancer J Clin 1989;39(6):337-360.
353. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsy of the palpably abnormal prostate. J Urol 1989;142(1):66-70.
354. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. Eur Urol. 2005 Dec;48(6):916-21.
355. Inahara M, Suzuki H, Kojima S, et al. Improved prostate cancer detection using systematic 14-core biopsy for large prostate glands with normal digital rectal examination findings. Urology. 2006 Oct;68(4):815-9.
356. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, et al. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol. 2006 Feb;175(2):485-8
357. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. J Urol. 2003 Jan;169(1):125-129.
358. Decazeaud A, Rubin MA, Allory Y, et al. What information are urologist extracting from prostate needle biopsy reports and what do they need for clinical management of prostate cancer? Eur Urol 2005;48(6):911-915.
359. Collins MM, Ransohoff DF, Barry MJ. Early detection of prostate cancer: serendipity strikes again. JAMA 1997;278.
360. Narain V, Bianco FJ Jr, Grignon DJ, et al. How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathologic findings and disease free survival?. Prostate 2001;49:185-90.
361. Fenley MR, Partin AW. Indicators of pathologic stage of prostate cancer and their use in clinical practice. Urol Clin North Am 2001; 28: 443-58.
362. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzi C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy

- specimens. *Urol Oncol* 2004;22: 300-6.
363. Stamey T, Caldwell M, Mcneal J, Molley R, Hernandez M, Downs J. The Prostate Specific Antigen era in the United States is over for Prostate Cancer: What happened in the last 20 years? *J Urol* 2002;172:1297-301.
364. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic carcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
365. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157:559-62.
366. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, et al. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1998;33:261-270.
367. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemoter Rep* 1966; 50: 125-128.
368. Scherr D, Swindle PW, Scardino PT and National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for the Management of Prostate Cancer. *Urology Suppl* 2003;61:14-24.
369. D'amico V, Whittington R, Schultz D. Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1977; 158: 1422-1425.
370. Badalamnt RA, Millaer MC, Peller PA. An algorithm for predicting organ confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 1996; 56:1375-1379.
371. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B. Las puntuaciones de Gleason obtenidas en biopsia por punción muestran poca correlación con la pieza de prostatectomía radical. *Eur Urol* 1999;6:369-72.
372. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2011.
373. Porten SP, Cooperberg MR, Konety BR, et al. The example of CaPSURE: lessons learned from a nacional disease registry. *World J Urol* 2011;29: 265-271.
374. Miller J, Perumalla C, Heap G. Complications of transrectal vs transperineal prostate biopsy. *ANZ J Surg* 2005;75:48-50.
375. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy

- in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ* 2012;344:7894.
376. Rodriguez–Patron R, Mayayo T, Burgos FJ, et al. Tolerancia y complicaciones de la biopsia transrectal ecodirigida ampliada a diez cilindros. Papel del bloqueo de haces neurovasculares con lidocaína. *Arch Esp Urol* 2005(19):989-1001.
377. Djavan B, Waldert M, Zlotta A et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a Prospective European Prostate Cancer Detection Study. *J Urol* 20901;166:856-860.
378. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M et al. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993;71:460-463.
379. Rietbergen JB, Kruger AE, Karnse R et al. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology* 1997;49:875-880.
380. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998;160:2115-2120.
381. Roberts RO, Bergstralh EJ, Besse JA, et al. Trends and risk factors for prostate biopsy complications in the pre-PSA and PSA eras, 1980 to 1997.
382. Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, et al. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology* 2011;77(4):910-14.
383. Nam RK, Saskin R, Lee Y et al. Increasing hospital admissions rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010;183:963-968.
384. Loeb S, Carter HB, Berndt SI et al. Complications after prostate biopsy. *J Urol* 2010;183:963-968.
385. Wagenlehner F, Van Ostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study On Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011. A prospective Multinational Multicentre Prostate Biopsy Study. *Eur Urol* 2013;63:521-527.

386. Noldus J, Graefen M, Haese A, et al. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:74–78.
387. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529–34.
388. Gallina A, Chun FK, Suardi N, et al. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2008;101:1513–1518.
389. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68–80.
390. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081–1088.
391. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, et al. Prostate cancer gene 3(PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol* 2009;56:659–668.
392. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587–1592.
393. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089–95.
394. Marks LS, Bostwick DG. Prostate cancer specificity of PCA3 gene testing: examples from clinical practice. *Rev Urol* 2008;10:175–181.
395. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532–535.
396. Chun FK-H, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007;52:436–445.
397. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, et al. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997;50:562.
398. Patel H, Lee F, Arya M, et al. A nacional Surrey of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies: time for a nacional guideline. *Int J Clin Pract* 2003;57:773.
399. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound

- guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004;171:1478–1480.
400. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001;165:1554–1559.
401. Meng MV, Franks JH, Presti Jr, et al. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. *Urol Oncol* 2003;21:361-365.
402. De la Taille A, Antiphon P, Salomon I et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003;61:1181-1186.
403. Guichard G, Larre´ S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007;52:430–435.
404. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1484–1489.
405. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, et al. Initial extended transrectal prostate biopsy—are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J Urol* 2008;179:1327–1331.
406. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, et al. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol* 2010;57:1–8.
407. Pepe P, Aragona F. Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Urology* 2007;70:1131–1135.
408. King CR, McNeal JE, Gill H, Presti Jr JC. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:386–91.
409. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169:136–140.
410. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006;67:379–383.

411. Numao N, Kawakami S, Yokoyama M, et al. Improved accuracy in predicting the presence of Gleason pattern 4/5 prostate cancer by three-dimensional 26-core systematic biopsy. *Eur Urol*. In press. doi:10.1016/j.eururo.2007.01.025.
412. Emiliozzi P, Maymone S, Paterno A, et al. Increased accuracy of biopsy Gleason score obtained by extended needle biopsy. *J Urol* 2004;172:2224–2226.
413. Coogan CL, Latchamsetty KC, Greenfield J, et al. Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score. *BJU Int* 2005;96:324–327.
414. Elabbady A, Khedr MM. Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol* 2006;49:49–53
415. Ficarra V, Novella G, Novara G et al. The potencial impact of prostate volumen in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. *Eur Urol* 2005;48:932-937.
416. Inhara M, Suzuki H, Kojima S et al. Improved prostate cancer detection using systematic 14-core biopsy for large prostate glands with normal glands with normal digital rectal examination findings. *Urology* 2006;68:815-819.
417. Damiano R, Autorino R, Perdoni S, et al. Are extended biopsies really necessary to improve prostate cancer detection?. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:250-255.
418. Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J Clin Oncol* 2005;23:7546–54
419. Briganti A, Chun FK, Suardi N, et al. Prostate volume and adverse prostate cancer features: fact not artifact. *Eur J Cancer* 20.

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

INDICE DE TABLAS

T1. Series publicadas de elastografía prostática	79
T2. Complicaciones de biopsia prostática.....	110
T3. Indicaciones rebiopsia en HGPIN (NCCN).....	113
T4. Indicaciones de rebiopsia en ASAP (NCCN).....	114
T5. Biopsia prostática transrectal vs transperineal.....	124
T6. Gradación de Gleason.....	129
T7. TNM cáncer de próstata.....	123
T8. Estadíos de cáncer de próstata.....	123
T9 . Nomogramas para biopsia inicial.....	145
T10. Nomogramas para biopsia repetida.....	146
T11. Nomogramas biopsia de saturación.....	146
T12. Nomogramas predicción cáncer de próstata localizado.....	147
T13. Predicción de recidiva bioquímica tras cirugía.....	148
T14. Predicción de recidiva bioquímica tras radioterapia.....	148
T15. Predicción de metástasis.....	149
T16. Predicción esperanza de vida en cáncer de próstata.....	149
T17. Correlación hipótesis-objetivos.....	165
T18. Variables sociodemográficas de los pacientes del CHUC.....	180
T19. Comorbilidades en pacientes del CHUC.....	184
T20. Resultados ecografía prostática en pacientes del CHUC.....	186
T21. Resultados séricos PSA en pacientes del CHUC.....	187
T22. Clasificación TNM: “N” en CHUC.....	191
T23. Clasificación TNM: “M” en CHUC.....	192
T24. Estadios cáncer de próstata en CHUC.....	193
T25. Riesgo de progresión de cáncer de próstata localizado en CHUC.....	195
T26. Tasa incidencia cáncer de próstata en CHUC.....	197
T27. Complicaciones de biopsia en CHUC.....	201
T28. Clasificación de Clavien-Dindo modificada.....	202

T29. Clasificación Clavien complicaciones biopsia en CHUC.....	203
T30. Porcentaje de esquemas de biopsias empleados a nivel nacional.....	207
T31. Distribución edades en los diferentes esquemas de biopsia.....	209
T32. Distribución PSA en los diferentes esquemas de biopsia.....	224
T33. Distribución Gleason en los diferentes esquemas de biopsia.....	226
T34. Distribución TNM: “T” en los diferentes esquemas de biopsia.....	230
T35. Distribución TNM: “N” en los diferentes esquemas de biopsia.....	233
T36. Distribución TNM: “M” en los diferentes esquemas de biopsia.....	234
T37. Distribución según estadios clínicos a nivel nacional.....	237
T38. Riesgo de progresión de cáncer localizado a nivel nacional.....	240
T39. Rendimiento de la biopsia prostática.....	242
T40. Riesgo cáncer de próstata en función de PSA.....	268
T41. Comparativa complicaciones biopsia prostática.....	284
T.42 Grado de concordancia de Gleason.....	295
T43. Tasas diagnósticas de biopsia prostática.....	305

INDICE DE FIGURAS

F1. Incidencia de cáncer de próstata en el mundo.....	24
F2. Variaciones internacionales de incidencia de cáncer de próstata.....	24
F3. Cáncer de próstata en EEUU.....	25
F4. Incidencia neoplasias en EEUU.....	26
F5. Epidemiología del cáncer en Europa.....	27
F6. Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en Europa (I).....	28
F7. Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en Europa (II).....	28
F8. Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en Europa (III).....	29
F9. Incidencia prevista cáncer de próstata en España 2015.....	30
F10. Incidencia cáncer de próstata en Canarias.....	31
F11. Variaciones étnicas de cáncer de próstata en EEUU.....	33
F12. Incidencia por edades de cáncer de próstata.....	34
F13. Mortalidad por edades de cáncer de próstata.....	35
F14. Tasa mortalidad de cáncer de próstata en el mundo.....	36
F15. Mortalidad por cáncer de próstata en EEUU.....	37
F16. Variaciones étnicas en mortalidad por cáncer de próstata en EEUU.....	38
F17. Mortalidad por cáncer de próstata en España.....	39
F18. Mortalidad por cáncer de regiones en regiones españolas.....	40
F19. Tasas de mortalidad en provincias españolas.....	41
F20. Factores genéticos y cáncer de próstata (I).....	45
F21. Factores genéticos y cáncer de próstata (II).....	48
F22. Biosíntesis de PSA.....	62
F23. Riesgo de cáncer de próstata en niveles bajos de PSA.....	64
F24. Rangos de valores de PSA en función de la edad.....	66
F25. Ecografía prostática.....	70
F26. Ecografía doppler en cáncer de próstata.....	73
F27. Contrastes ecográficos en cáncer de próstata (I).....	75
F28. Contrastes ecográficos en cáncer de próstata (II).....	75

F29. Elastografía y cáncer de próstata (I).....	76
F30. Elastografía y cáncer de próstata (II).....	77
F31. Elastografía y cáncer de próstata (III).....	77
F32. Elastografía y cáncer de próstata (IV).....	78
F33. Histoescanning en cáncer de próstata.....	80
F34. RNM y afectación extracapsular.....	81
F35. Espectroscopia (I).....	82
F36. Espectroscopia (II).....	83
F37. Espectroscopia (III).....	83
F38. RNM dinámica en cáncer de próstata (difusión).....	84
F39. Belgian Malinois Sepherd.....	86
F40. Patrón anatómico de la mano y cáncer de próstata.....	87
F41. PCA3 en el diagnóstico de cáncer de próstata (I).....	89
F42. PCA3 en el diagnóstico de cáncer de próstata (II).....	89
F43. PCA3 en la predicción de biopsias positivas.....	90
F44. AMACR en cáncer de próstata.....	91
F45. PSMA en cáncer de próstata.....	93
F46. Biopsia transrectal ecodirigida (BTR).....	99
F47. Transductores transrectales.....	100
F48. Trucut en biopsias prostáticas.....	100
F49. Esquema sextante de biopsia.....	101
F50. Bacteriuria y biopsia prostática.....	106
F51. Complicaciones infecciosas tras biopsia prostática.....	106
F52. Anestesia y biopsia prostática (I).....	108
F53. Anestesia y biopsia prostática (II).....	109
F54. Anestesia y biopsia prostática (III).....	109
F55. Esquema propuesto por Hodge-6 cilindros.....	115
F56. Esquema de biopsia de las 5 regiones.....	116
F57. Esquema de biopsia doble sextante.....	117
F58. Esquema de biopsia de 11 cilindros.....	117
F59. Esquema de biopsia de 10 cilindros.....	118
F60. Esquema de biopsia de 12 cilindros.....	119

F61. Esquema de biopsia de saturación.....	120
F62. Rendimiento diagnóstico esquema de saturación.....	121
F63. Biopsia transperineal prostática.....	123
F64. Esquema de biopsia transperineal.....	123
F65. Impacto del volumen prostático en el esquema sextante.....	125
F66. Impacto del volumen prostático en el esquema extendido.....	126
F67. Nomograma de Viena.....	126
F68. Gradación de Gleason.....	128
F69. Linfadenectomía ampliada por cáncer de próstata.....	138
F70. Metástasis óseas por cáncer de próstata.....	140
F71. Metástasis pulmonares por cáncer de próstata.....	140
F72. Metástasis cutáneas por cáncer de próstata.....	141
F73. Metástasis cerebrales por cáncer de próstata.....	141
F74. Edad y cáncer de próstata en el CHUC.....	180
F75. Etnia y cáncer de próstata en el CHUC.....	181
F76. Antecedentes familiares de cáncer de próstata en el CHUC.....	181
F77. Síntomas clínicos y cáncer de próstata en el CHUC.....	182
F78. Síntomas más frecuentes y cáncer de próstata en el CHUC.....	182
F79. Síntomas prostáticos y cáncer de próstata en el CHUC.....	183
F80. Comorbilidades en pacientes con cáncer de próstata en el CHUC.....	184
F81. Tacto rectal y cáncer de próstata en el CHUC (I).....	185
F82. Tacto rectal y cáncer de próstata en el CHUC (II).....	186
F83. PSA y cáncer de próstata en el CHUC.....	187
F84. Esquemas de biopsia prostática en el CHUC.....	188
F85. Gleason y cáncer de próstata en el CHUC.....	189
F86. Clasificación TNM:T de cáncer de próstata en el CHUC.....	190
F87. Clasificación TNM:N de cáncer de próstata en el CHUC.....	191
F88. Clasificación TNM:M de cáncer de próstata en el CHUC.....	192
F89. Estadios clínicos de cáncer de próstata en el CHUC.....	194
F90. Riesgo de progresión de cáncer de próstata localizado en el CHUC.....	196
F91. Esquemas de biopsias realizadas en el año 2010 en CHUC.....	199
F92. Complicaciones biopsia en CHUC (Clavien-Dindo).....	203

F93. Esquemas de biopsias prostáticas en España.....	208
F94. Relación edad-esquemas de biopsia prostática.....	210
F95. Relación etnia-esquemas de biopsia prostática.....	211
F96. Relación IMC-esquemas de biopsia prostática.....	212
F97. Relación antecedentes familiares-esquemas de biopsia prostática.....	213
F98. Relación grado de familiaridad-esquemas de biopsia prostática.....	214
F99. Relación sintomatología-esquemas de biopsia prostática (I).....	216
F100. Relación sintomatología-esquemas de biopsia prostática (II).....	216
F101. Relación sintomatología-esquemas de biopsia prostática (III).....	217
F102. Relación comorbilidades-esquemas de biopsia prostática (I).....	219
F103. Relación comorbilidades-esquemas de biopsia prostática (II).....	219
F104. Relación tacto rectal- esquemas de biopsia prostática (I).....	221
F105. Relación tacto rectal- esquemas de biopsia prostática (II)	222
F106. Relación ecografía prostática- esquemas de biopsia prostática	223
F107. Relación PSA- esquemas de biopsia prostática.....	225
F108. Relación Gleason- esquemas de biopsia prostática (I).....	228
F109. Relación Gleason- esquemas de biopsia prostática (II).....	229
F110. Relación TNM:T-esquemas de biopsia prostática.....	232
F111. Relación TNM:N-esquemas de biopsia prostática.....	234
F112. Relación TNM:M-esquemas de biopsia prostática.....	236
F113. Relación estadios clínicos -esquemas de biopsia.....	239
F114. Relación riesgo de progresión-esquemas de biopsia.....	241
F115. Rendimiento diagnóstico de la biopsia en España.....	244
F116. Esquemas de biopsia empleados en los centros con mayor tasa diagnóstica....	246
F117. Incidencia de neoplasias en Canarias por sexo.....	253
F118. Localizaciones tumorales más frecuentes en Canarias (1993-97).....	254
F119. Localizaciones tumorales más frecuentes en Canarias (1998-02).....	255
F120. Localizaciones tumorales más frecuentes en Canarias (2003-04).....	256
F121. Incidencia cáncer de próstata según edad.....	258
F122. Incidencia cáncer de próstata según edad en CHUC.....	259
F123. Tasa de variación de población extranjera en Canarias.....	263
F124. Porcentaje de pacientes con cáncer de próstata y PSA<4ng/ml.....	269

F125 Imagen histológica de localización de cáncer de próstata.....	289
F126. Esquema de biopsia transrectal y transperineal.....	294