

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
FOLIO: 285.2012**

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE

**EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO
PARA LA PREDICCIÓN DE CANCER DE PROSTATA EN PACIENTES QUE
ACUDEN AL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN UROLOGIA**

**P R E S E N T A
Dr. ERIC ROBERTO SAENZ MARRUFO**

**D I R E C T O R D E T E S I S
Dr. ALEJANDRO ALIAS MELGAR**

MÉXICO, D.F JULIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO
PARA LA PREDICCIÓN DE CANCER DE PROSTATA EN PACIENTES QUE
ACUDEN AL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

TESISTA

Dr. Eric Roberto Saenz Marrufo

Médico Residente de Urología

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” México D.F.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina, División de estudios de postgrado.

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Alejandro Alias Melgar

Profesor Adjunto del curso de Urología

Jefe de Servicio de Urología

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” México D.F.

ASESOR DE TESIS

Dr. Fernando Carreño de la Rosa

Médico Adscrito del servicio de Urología

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” México D.F.

SEDE DE LA INVESTIGACIÓN

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” México D.F.

Servicio de Urología

México D.F.

COLABORADORES.

Dr. Fernando Carreño de la Rosa CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

México D.F.

Agradecimientos:

A Dios nuestro Señor que me permitió llegar hasta el final de este difícil camino.

A ti papá que siempre fuiste un ejemplo y guía en mi vida, por el apoyo que siempre me brindaste en todos los aspectos, por todos tus consejos, que sin ellos no hubiera podido llegar hasta aquí, por educarme para siempre querer ser siempre mejor en todos los aspectos de mi vida. Siempre serás mi único Maestro

A ti mamá que siempre fuiste la fuerza e impulso en cada una de las etapas de mi vida, gracias a todos tus esfuerzos, tus plegarias, y por siempre creer en mí, gracias por ayudar a levantarme de los golpes de la vida y siempre estar a mi lado. Sin ti nunca lo hubiera logrado

A mi hermana, mis tíos, tías, primos, y abuelos que creyeron en mí, y especial dedicatoria a mi abuelo Florentino que le hubiera gustado verme terminar mis estudios.

Maricarmen, tu marcaste esta etapa de mi vida, y la llenaste de alegría y bellos recuerdos, estuviste a mi lado en los momentos más difíciles y decisivos de mi residencia, para apoyarme y aconsejarme, y sin ti nunca los hubiera superado. Gracias a ti, este texto está terminado.

A cada uno de los médicos que se tomaron el tiempo y dedicación de enseñarme, ya sea con conocimientos o pasándome sus valiosas experiencias.

A todos aquellos amigos y compañeros que estuvieron conmigo en este camino.

Gracias a cada una de las personas que confiaron y creyeron en mí

APROBACION DE TESIS

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CMN “20 DE NOVIEMBRE”

DR. ROBERTO CORTEZ BETANCOURT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN UROLOGIA
CMN “20 DE NOVIEMBRE”

DR. ALEJANDRO ALIAS MELGAR
DIRECTOR DE TESIS

DR. FERNANDO CARREÑO DE LA ROSA
ASESOR DE TESIS

DR. ERIC ROBERTO SAENZ MARRUFO
AUTOR DE TESIS

**EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO
PARA LA PREDICCIÓN DE CANCER DE PROSTATA EN PACIENTES QUE
ACUDEN AL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	MARCO TEORICO	3
	1. Epidemiologia	3
	2. Clasificación	5
	2.1 Clasificación TNM	5
	2.2 Clasificación de Gleason	6
	2.3 Clasificación Según estadio clínico o patológico	6
	2.3.1 Cáncer de Próstata localizado	6
	2.3.2 Cáncer de Próstata localmente avanzado	7
	2.3.3 Cáncer de Próstata diseminado	7
	2.4 Clasificación según riesgo	7
	2.4.1 Clasificación de D'Amico	7
	2.5 Grupos Pronósticos	8
	3. Factores de Riesgo	8
	4. Screening y Detección oportuna	10
	5. Diagnostico	11
	5.1 Tacto Rectal	11
	5.2 Antígeno Prostático Específico	12
	5.2.1 Velocidad del PSA	13
	5.2.2 Densidad del PSA	14
	5.2.3 Fracción libre del PSA	14
	5.3 Técnicas de Imagen	15
	5.4 Biopsia Prostática	16
	5.4.1 Historia de la Biopsia Prostática	17
	5.4.2 Equipamiento	17
	5.4.2. A Equipo de ultrasonido	17
	5.4.2. B Equipo de Biopsia	18
	5.4.3 Técnicas	18
	5.4.4 Numero de Biopsias	20
	5.4.5 Preparación del Paciente	21
	5.4.6 Complicaciones	22
III.	JUSTIFICACION	24
IV.	HIPOTESIS	25
V.	OBJETIVO GENERAL	25
VI.	OJETIVOS ESPECIFICOS	25

VII.	MATERIAL Y METODOS	26
	1. Diseño	26
	2. Universo de Estudio	26
	3. Unidades Observacionales	26
	4. Criterios de Inclusión	27
	5. Criterios de Exclusión	27
	6. Criterios de Eliminación	27
	7. Unidades de Medida de las Variables	28
	8. Proceso de Recolección de Datos	29
	9. Consideraciones Éticas	29
	10. Consideraciones de Bioseguridad	29
	11. Recursos Humanos	30
	12. Recursos Materiales	30
VIII.	RESULTADOS	31
	1. Edades	31
	2. Tacto Rectal	32
	3. Tacto Rectal sospechoso	33
	4. Biopsia	34
	5. Resultados histopatológicos y grado de diferenciación	35
	6. Hiperplasia Fibromuscular y Tacto rectal sospechoso	36
	7. Adenocarcinoma y Tacto rectal sospechoso	37
	8. Antígeno prostático específico	38
	9. Hiperplasia fibromuscular y PSA > 10ng/dl	39
	10. Adenocarcinoma y PSA > 10ng/dl	40
	11. Coeficiente de correlación	41
	12. Valores predictivos	41
	13. Exactitud Diagnóstica del PSA	42
IX.	DISCUSION	43
X.	CONCLUSIONES	45
XI.	BIBLIOGRAFIA	46
XII.	ANEXOS	49

ABSTRACT

DIAGNOCTIC ACCURACY OF PSA FOR THE PREDICTION OF PROSTATE CANCER IN PATIENTS ATTENDING TO CMN 20 NOVEMBER ISSSTE

INTRODUCTION: Prostate cancer (PCa) is now recognized as one of the most important medical problems facing the male population. Moreover, PCa is currently the second most common cause of cancer death in men worldwide, the 87.6% of deaths occurred in people over 65. In Mexico Prostate cancer ranked second in the post-productive age group, with a rate of 71.7 per 100 000 inhabitants. PSA is a serine protease produced by epithelial cells of the prostate gland. Like other serine proteases PSA exists mainly as inactive complex and yet a small portion remains in free form but inactive. THE PSA eventually metabolized in the liver with an average of 2.2 to 3.2 days half-life in serum. Although PSA is not cancer-specific test for prostate PPV is is 30%, even in asymptomatic men. Using the PSA test combined with the TR results are significantly better in a previous study reported a European population increases in the detection of up to 75%.

OBJECTIVE: To determine the diagnostic accuracy of PSA biochemical marker for diagnosis of PCa in patients referred to the urology department at the NMC on November 20

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional, descriptive, observational, retrospective study. The study population includes all patients assigned to heirs ISSSTE November 20 CMN treated at the outpatient department of urology with suspected diagnosis of PCa who underwent serum PSA determination and noninvasive procedure for the detection of PCa and prostate biopsy underwent confirmatory during the period May 2010 to May 2012. Was taken as the cutoff because of the high percentage 4ng/dl irrigation PCa, we will take as positive patients who have PSA confirmed in the second measurement with higher levels of 4 ng / dL and negative to those who are below this figure . They review the pathology service reports to assess the results of the biopsy, which are performed by a pathologist who specializes in PCa, in which the compilation if it was positive or negative for PCa, should be positive histological type was classified and the degree of differentiation of the Gleason score. .

RESULTS: A total of 138 patients with a mean age of 67.23 years, range (48 to 88 years), with a standard deviation of ± 9 years. Was diagnosed by histopathologic report of prostate biopsy 98 patients with fibromuscular hyperplasia (71.01%) and 40 patients with adenocarcinoma (28.98%). Of all patients with adenocarcinoma 15% (n = 6) was well differentiated, 47.5% (n = 19) Moderately differentiated and poorly differentiated 37.5% (n = 15). Prostate-specific antigen: the mean PSA was 17.28ng/ml with a minimal of 4ng/ml and up to 100ng/ml, standard error of 3.8 ng / ml. We qualified patients among those with PSA greater than 10mg/dL and those with smaller numbers of 10ng/dL. Of the 138 patients, 48.55% (n = 67) had PSA greater than or equal to 51.44% 10ng/dL and figures presented PSA 4 - 9.9 ng / dL. Of the 98 patients with fibromuscular hyperplasia, 45% had PSA > 10 ng / dL and 55% had PSA levels of 4 to 9.9ng/dL. For patients with adenocarcinoma of the 57.50% showed PSA > or = 10 ng / dL and 42.5% had PSA levels between 4 and 9.9ng/dL. with a p value (p = 0.006).

CONCLUSION: In the case of PSA for diagnosing prostate cancer remains controversial, international studies have documented that has a sensitivity of 30-90% Specificity 36% PPV 30% and NPV 63%. In our studies we reported for total PSA values over 4ng/dL sensitivity was 57%, Specificity 55% PPV 49% NPV 76%. Reflecting a PSA (<4ng/dL) has a 76% chance of not having adenocarcinoma. The detection of prostate cancer will be a major medical challenge in the coming years because of increased density of population considered elderly. The limitations of prostate biopsy, as the risk of complications and cost, makes the development of diagnostic tests noninvasive, easily accessible and easy to perform, are built. This study shows the potential utility of biochemical marker PSA for predicting prostate cancer in patients suspect. In our study sample, the determination of serum PSA as a marker for noninvasive prostate adenocarcinoma had a higher sensitivity for patients with higher levels of 10ng/dL on those with PSA levels between 4 and 9.9 ng / dL with a diagnostic accuracy of 0.55. Early detection of PCa is the first step in initiating early treatment and reduce future complications. Similar studies should be conducted in our country to select the most appropriate screening methods and more accurate diagnoses for our population in order to standardize models of scrutiny applicable to the general population

RESUMEN

EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO PARA LA PREDICCIÓN DE CANCER DE PROSTATA EN PACIENTES QUE ACUDEN AL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

ANTECEDENTES: El cáncer de la próstata (PCa) es ahora reconocido como uno de los problemas médicos más importantes que enfrenta la población masculina. Por otra parte, el PCa es actualmente la segunda causa más común de muerte por cáncer en hombres a nivel mundial; el 87.6% de las defunciones se registraron en la población mayor de 65 años. En México el cáncer de próstata se ubicó en segundo lugar en el grupo de edad pos productivo, con una tasa de 71.7 por 100 mil habitantes. El PSA es una proteasa de serina producida por las células epiteliales de la glándula prostática. Como otras proteasas de serina el PSA existe sobre todo en forma compleja e inactiva sin embargo una pequeña porción permanece en forma libre pero inactiva. EL PSA finalmente se metaboliza en el hígado con un promedio de 2.2 a 3.2 días de vida media en suero. A pesar de que el PSA no es una prueba cáncer-específica el VPP para el CaP es de es del 30%; incluso en varones asintomáticos. Utilizando la prueba del PSA combinado con el TR los resultados son significativamente mejores un estudio previo en población europea reporto un aumentos en la detección de hasta un 75%.

OBJETIVO: Determinar la exactitud diagnóstica del marcador bioquímico PSA para el diagnóstico de CaP en los pacientes referidos al Servicio de Urología en el CMN 20 de Noviembre.

MATERIAL Y METODOS: Es un estudio transversal, descriptivo, observacional, retrospectivo. La población estudiada comprende todos los pacientes derechohabientes del ISSSTE adscritos al CMN 20 de Noviembre atendidos en la consulta externa del servicio de urología con diagnóstico de sospecha de PCa a los cuales se le realizó determinación sérica de PSA como procedimiento no invasivo para la detección de PCa y fueron sometidos a biopsia prostática confirmatoria durante el periodo de tiempo de mayo 2010 a mayo del 2012. Se tomara como punto de corte 4ng/dl debido al alto porcentaje de riesgo de PCa, tomaremos como positivo aquellos pacientes que tengan PSA confirmado en la segunda determinación con niveles mayores de 4 ng/dL y negativo a aquellos que estén por debajo de esta cifra. Se revisaran los reportes del servicio de patología para valorar los resultados de la biopsia, los cuales se realizan por un patólogo especializado en PCa, en los cuales se recopilara si fue positiva o negativa para CaP, en caso de resultar positiva se clasificara el tipo histológico y el grado de diferenciación de la clasificación de Gleason.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 138 pacientes, con una edad promedio de 67.23 años, con un rango (48 a 88 años), con una desviación estándar de ± 9 años. Se diagnóstico por el reporte histopatológico de la biopsia prostática 98 pacientes con hiperplasia fibromuscular (71.01%) y 40 pacientes con Adenocarcinoma (28.98%). Del total de pacientes con adenocarcinoma el 15% (n=6) fue bien diferenciado; 47.5% (n=19) Moderadamente diferenciado y 37.5% mal diferenciado (n=15). Antígeno prostático específico: la media del antígeno prostático específico fue de 17.28ng/ml, con mínimo de 4ng/ml y un máximo de 100ng/ml, error estándar de 3.8 ng/ml. Se clasifico a los pacientes entre aquellos que tenían PSA mayor a 10mg/dL y los que presentaban cifras menores de 10ng/dL. De los 138 pacientes el 48.55% (n=67) presentaron PSA mayor o igual a 10ng/dL y el 51.44% presentaban PSA con cifras de 4-9.9 ng/dL. De los 98 pacientes con hiperplasia fibromuscular el 45% presentaron PSA > 10 ng/dL y el 55% presentaron cifras de PSA de 4 a 9.9ng/dL. En el caso de los pacientes con adenocarcinoma el 57.50% presento PSA > o igual a 10 ng/dL y el 42.5% presentaron cifras de PSA entre 4 y 9.9ng/dL. Con un valor de p de (p= 0.006).

CONCLUSIONES: En el caso de PSA total para el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata se mantiene en controversia, en estudios internacionales se ha documentado que tiene una sensibilidad del 30-90% Especificidad de 36% VPP 30% y VPN 63%. En nuestro estudios nosotros reportamos para el PSA total con valores superiores a 4ng/dL una sensibilidad fue de 57%, Especificidad 55% VPP 49% VPN 76%. Lo cual refleja que un PSA (< 4ng/dL) tiene un 76% de posibilidades de no tener adenocarcinoma. La detección del adenocarcinoma de próstata será un reto médico importante en los próximos años a causa del incremento en la densidad de población considerada como adultos mayores. Las limitaciones de la biopsia prostática, como el riesgo de complicaciones y su costo, hace que el desarrollo de pruebas diagnósticas no invasivas, de fácil acceso y fáciles de realizar, sean una realidad. Este estudio muestra la utilidad potencial del marcador bioquímico PSA para la predicción de PCa en pacientes sospechoso. En nuestra muestra de estudio, la determinación de PSA como marcador sérico no invasivo de Adenocarcinoma prostático presento una mayor sensibilidad para aquellos pacientes con niveles mayores de 10ng/dL sobre aquellos que tienen niveles de PSA entre 4 y 9.9 ng/dL con una exactitud diagnóstica de 0.55. La detección temprana de CaP es el primer paso para iniciar tratamiento oportuno y reducir las futuras complicaciones relacionadas. Estudios similares deben realizarse en nuestro país para seleccionar los métodos de escrutinio más adecuados y con mayor exactitud diagnóstica para nuestra población con la finalidad de estandarizar modelos de escrutinio aplicables a la población general.

I.-INTRODUCCION

El cáncer de próstata (PCa) es ahora reconocido como uno de los problemas médicos más importantes en la población masculina. En Europa, el PCa es la neoplasia sólida más frecuente, con una tasa de incidencia de 214 casos por cada 1000 hombres, superando en número al cáncer de pulmón y el cáncer color rectal.¹

Por otra parte, el PCa es actualmente es la segunda causa más común de muerte por cáncer en los hombres². Además, desde 1985, ha habido un ligero aumento en la mayoría de los países en el número de muertes por PCa, incluso en países o regiones donde PCa no es común.³

En comparación con otros tumores sólidos, el cáncer de próstata es bastante único en sus características epidemiológicas y las variaciones marcadas en la progresión para los pacientes con diagnóstico clínico de la enfermedad.^{6, 7}

El cáncer de próstata afecta a los hombres de edad avanzada con más frecuencia que los hombres jóvenes^{1, 2}. Por consiguiente, es un problema de salud más grande en los países desarrollados con la mayor proporción de hombres de edad avanzada. Así, aproximadamente el 15% de los cánceres masculinos son PCa en los países desarrollados en comparación con 4% de los cánceres masculinos en países subdesarrollados.³

Casi todos los hombres desarrollan cáncer de próstata, aunque depende de la edad. Iniciando con el 8% de los hombres en sus 20's, el cáncer de próstata aumenta con cada década de vida hasta el 80% de los hombres a los 70 años tiene un cáncer de próstata invasivo.⁴

A pesar de esta sorprendente ubicuidad en el cáncer de próstata, la tasa de mortalidad es extraordinariamente pequeña con 226 por 100.000 en hombres mayores de 65 años, que es aproximadamente 0,002%.⁵ Este pequeño riesgo de morir por cáncer de próstata se debe explicar y hacer hincapié en todos los hombres antes de la biopsia próstata.

En las últimas década, el debate sobre el cáncer de próstata se centraron principalmente en los aspectos de la detección precoz, enfocados principalmente en términos de la definición de los niveles séricos “anormales” de antígeno prostático específico (PSA) para la indicación más precisa de una biopsia, y más recientemente, en el número y la ubicación de las biopsias con agua, para establecer un diagnóstico patológico de cáncer de próstata.

Las tasas de biopsia positiva para cáncer de próstata son en gran parte determinado por la edad del paciente en el momento de la biopsia, el numero de biopsias tomadas por el urólogo y si el cáncer era palpable en el tacto rectal de la de próstata.

II. MARCO TEORICO

1. Epidemiologia

El cáncer de próstata es uno de los cánceres más importantes en los hombres. Con una incidencia de 25,3 en todo el mundo por 100.000 habitantes, es el segundo cáncer más común en los hombres, con grandes diferencias entre países.⁸

Las pistas importantes sobre los factores de riesgo se mantienen aun sin ser dilucidadas. La edad, factores genéticos y ambientales son las influencias que más se han estudiado. La incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas, debido en gran parte a los procedimientos de detección precoz.⁸

La tasa de mortalidad de 8,1 por 100.000, afecta principalmente a hombres en edad avanzada, el aumento de esta tasa en el tiempo y las diferencias entre los países son notablemente de menor importancia para la incidencia.⁸

En el año 2010, las estimaciones es que 10,9 millones de nuevos casos de cáncer se detectaron en todo el mundo, 6,7 millones de personas murieron de cáncer y 24,6 millones de personas estaban vivos con el cáncer (a menos de 5 años del diagnóstico).⁸

En México el cáncer de próstata se ubicó en segundo lugar en el grupo de edad pos productivo, con una tasa de 71.7 por 100 mil habitantes En México la incidencia de PCa es de 23/100 000 con un estimado de nuevos casos por año de 9.635 con un estimado de muertes al año de 4785¹.

Para el futuro, el cáncer de próstata seguirá siendo; a través de la evolución en la incidencia cada vez mayor y la demografía, un problema de salud importante a nivel mundial.⁸

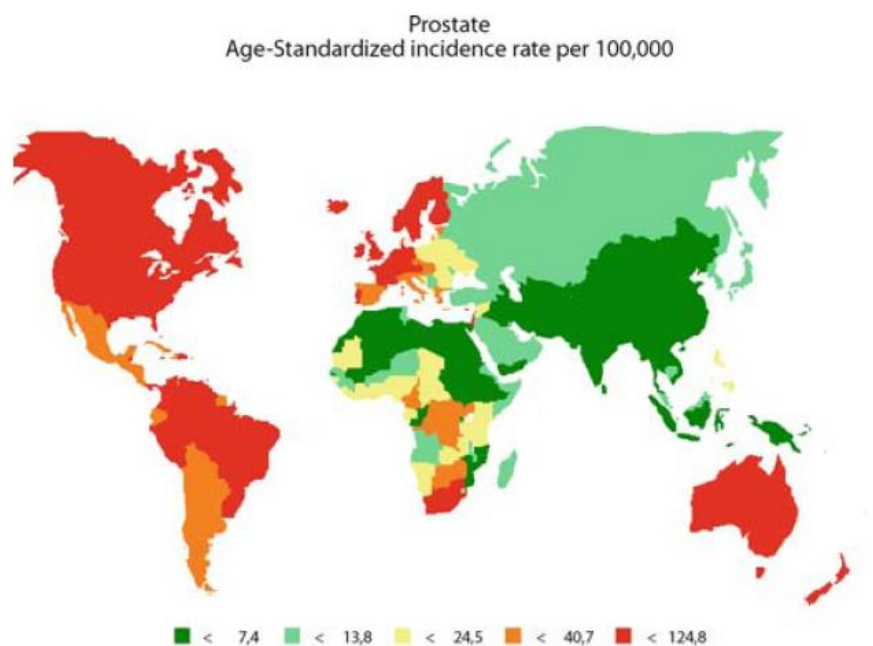


Fig. 1. La incidencia mundial de cáncer de próstata, Globocan 2010

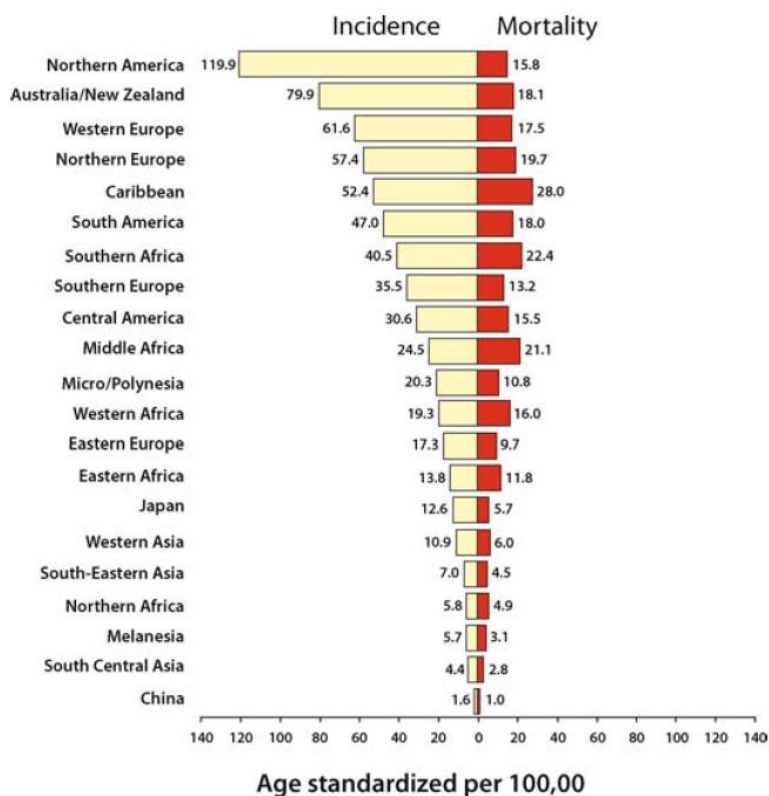


Fig. 2. La incidencia de cáncer de próstata ajustada por edad y tasas de mortalidad por 100,000.

2. Clasificación

Existen distintas formas de clasificar al paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason), su estadio clínico o histopatológico, su riesgo y pronostico.

2.1 Clasificación TNM

T: Tumor primario

Tx No se puede evaluar el tumor primario.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

T1 Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.

T1a Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido reseado.

T1b Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido reseado.

T1c Tumor identificado mediante punción biopsia (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).

T2 Tumor confinado en la próstata.

T2a El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.

T2b El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

T2c El tumor abarca ambos lóbulos.

T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.

T3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral.

T3b Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.

T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

N: Ganglios linfáticos regionales

Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M: Metástasis a distancia

Mx No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

M1a Ganglio/s linfático/s no regionales.

M1b Hueso/s.

M1c Otra/s localización/es.

2.2. Clasificación de Gleason

El sistema de gradación propuesto por Gleason *et al.* está reconocido internacionalmente; se basa en la realización de un examen, por parte de un anatomopatólogo, de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10. La clasificación según Gleason es la siguiente:

GX No se puede evaluar el grado de diferenciación.

G1 Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2–4.

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5–6.

G3–4 Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7–10.

En el año 2005, la International Society of Urological Pathology (ISUP) estableció un consenso internacional acerca del diagnóstico de un Gleason 2–4, estableciendo que tal puntuación debería ser excepcional (sólo en tumores de zona transicional), por lo que habría que contrastarla siempre con otro experto.⁹

2.3. Clasificación según el estadio clínico o patológico

En el cáncer de próstata, la fase en la que se encuentra el paciente se define de forma *clínica* (estadio que se sospecha antes de extraer la próstata, teniendo en cuenta la información clínica y analítica de la que se dispone en ese momento, que puede ser inexacta o incompleta: (cT1 a cT4) o *patológica* (estadio que se define a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica extraída con la prostatectomía radical: (pT1 apT4)

2.3.1 Cáncer de próstata localizado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata localizado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática (pT1-pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata *clínicamente* localizado se corresponde con un estadio cT1–cT2, N0–Nx, M0–Mx.

2.3.2 Cáncer de próstata localmente avanzado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata *en estadio clínico* localmente avanzado se corresponde con un estadio cT3, N0–Nx, M0–Mx.

2.3.3 Cáncer de próstata diseminado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata diseminado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1) y/o un tumor primario fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales (pT4).

El paciente con cáncer de próstata *clínicamente* diseminado se corresponde con un estadio N1 o M1 o cT4.

2.4. Clasificación según el riesgo

El estadio clínico TNM es insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en estadios clínicos localizado o localmente avanzado pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos, fundamentalmente PSA y Gleason.

2.4.1 Clasificación de D'Amico:

- Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA <10 ng/ml.
- Riesgo intermedio: cT2b ó Gleason = 7 ó PSA >10 y <20 ng/ml
- Alto riesgo: cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7

2.5. Grupos Pronóstico

Group I	T1a-c	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
Group IIA	T1a-c	N0	M0 PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0 PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a, b	N0	M0 PSA < 20	Gleason ≤ 7
Group IIb	T2c	N0	M0 Any PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0 PSA ≥ 20	Any Gleason
	T1-2	N0	M0 Any PSA	Gleason ≥ 8
Group III	T3a, b	N0	M0 Any PSA	Any Gleason
Group IV	T4	N0	M0 Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0 Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1 Any PSA	Any Gleason

Tabla 1. Grupos pronósticos según TNM, nivel PSA y diferenciación histopatológica

3. Factores de Riesgo

Los factores que determinan el riesgo de desarrollar PCa clínico no son bien conocidos, aunque algunos han sido identificados. Hay tres factores bien establecidos de riesgo de PCa:

- Aumento de la edad
- Origen étnico
- La herencia

Si un familiar de primer grado tiene PCa, el riesgo es por lo menos se duplicó. Si dos o más familiares de primer grado están afectados, el riesgo se incrementa en 5 a 11 veces.¹¹ Una pequeña subpoblación de pacientes con PCa (alrededor del 9%) tiene una verdadera forma hereditaria de PCa. Esta se define como tres o más familiares afectados, o por lo menos dos familiares que han desarrollado de manera temprana la enfermedad, es decir, antes de los 55.¹² Los pacientes con PCa hereditario suele tener un inicio de 6-7 años antes de los casos espontáneos, pero no difieren de otras maneras.¹²

La frecuencia de los cánceres detectados en la autopsia es más o menos lo mismo en diferentes partes del mundo.¹³ La búsqueda está en agudo contraste con la incidencia de PCa clínico, que difiere ampliamente entre los diferentes ámbitos geográficos áreas, siendo alta en los EE.UU. y el norte de Europa y bajas en el sudeste de Asia.¹⁴ Sin embargo, si los hombres japoneses pasar de Japón a Hawai, el riesgo de aumentos de PCa, si se trasladan a California, su riesgo aumenta aún más próxima a la de los hombres estadounidenses.¹⁵

Estos hallazgos indican que los factores exógenos afectan el riesgo de progresión de llamado PCa latente para PCa clínicamente evidente. Factores tales como el consumo de alimentos, el patrón de comportamiento sexual, consumo de alcohol, la exposición a la radiación ultravioleta inflamación crónica¹⁶ y la exposición ocupacional han sido discutidos como etiológicamente importante.¹⁷

El cáncer de próstata es un candidato ideal para exógenos medidas preventivas, tales como la prevención dietética y farmacológica, debido a algunas características específicas: alta prevalencia, larga latencia, dependencia endocrina, la disponibilidad de los marcadores séricos (PSA), e histológico las lesiones precursoras (proliferación acinar pequeña atípica [ASAP] o neoplasia intraepitelial prostática [PIN]).¹⁶

En resumen, los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de desarrollar PCA clínico, mientras que factores exógenos pueden tener un impacto importante en el riesgo. La pregunta clave es si hay suficiente evidencia para recomendar cambios de estilo de vida (ingesta baja de grasas animales y una mayor ingesta de frutas, cereales, y hortalizas) con el fin de disminuir el riesgo.¹⁸ Hay algunas pruebas para apoyar una recomendación y esta información se puede dar a los parientes masculinos de pacientes con PCa que preguntan sobre el impacto de la dieta.¹⁸

4. Screening y Detección Oportuna

El screening de la población en masa se define como el examen de hombres asintomáticos (en riesgo). Por lo general toma lugar como parte de un ensayo o estudio y se inicia por el evaluador. En contraste, la detección temprana o evaluación oportunista comprende los hallazgos de casos individuales, que son iniciados por la persona que está siendo examinado (el paciente) y / o su médico.

El objetivo principal de ambos tipos de evaluación tiene dos aspectos:

Reducción de la mortalidad por PCa. El objetivo no es para detectar más carcinomas, ni es la supervivencia al punto de corte, porque la supervivencia está fuertemente influenciada por el tiempo desde el diagnóstico.

La calidad de vida es importante, ya expresada por el aumento de la calidad de vida ajustada en años de vida (QUALYS)

El screening de cáncer de próstata sigue siendo controvertido. En algunos países, la selección es política asistencial para todos, en los Estados Unidos se recomienda que los hombres mayores de 50 años de edad (40 años para los afro-americanos o los parientes de primer grado de afectados) tengan una prueba de PSA y tacto rectal al menos una vez cada 1-3 años, siempre y cuando su esperanza de vida supere los 10 años.¹⁹

En otros países, no hay políticas de selección debido a falta de evidencia sólida para apoyar la eficacia del screening y el tratamiento precoz en términos de mejora de la mortalidad.¹⁹

La Asociación Americana de Urología y la Sociedad Americana del Cáncer recomienda la detección de cáncer de próstata cada año, tanto PSA y DRE desde la edad de 50 años para los hombres que tienen por lo menos 10 años la esperanza de vida, y más joven los que están en alto riesgo.

Por otro lado, de acuerdo a la declaración de la Asociación Europea de Urología, actualmente hay una falta de evidencia para apoyar o hacer caso omiso a los programas de screening para la detección precoz de cáncer de próstata dirigida a todos los hombres en una población. El uso del PSA en combinación con el TR como una ayuda para el diagnóstico precoz en pacientes bien informados es menos controvertido y ampliamente utilizado en la práctica clínica.

5. Diagnostico

Las principales herramientas de diagnóstico para obtener evidencia de PCa son el tacto rectal, la concentración sérica de PSA y la ecografía transrectal (TRUS). Su diagnóstico definitivo depende de la comprobación histopatológica de adenocarcinoma en los cilindros de la biopsia de próstata o especímenes quirúrgicos.

5.1 Tacto Rectal (TR)

El tacto rectal sigue siendo la base en el diagnóstico de cáncer de próstata el cáncer debido a su pronta disponibilidad, bajo costo y el riesgo, y su contribución a detectar el cáncer en los varones con niveles de PSA normales o mínimamente altos.

La localización de la próstata permite un fácil acceso debido a su anatomía y posición en la pelvis, por debajo del cuello de la vejiga para la palpación con el dedo colocado por el recto. El TR también debe utilizarse para diagnosticar hiperplasia benigna de la próstata, y prostatitis. En general, el TR es útil para detectar el cáncer de próstata porque la mayoría de los cánceres surgen de la zona periférica de la próstata. y puede ser detectada por TR cuando el volumen es de aproximadamente 0,2 ml o mayor. En aproximadamente el 18% de los pacientes, el PCa es detectado por un solo sospechoso TR, independientemente del nivel de PSA.²⁰

Sin embargo, el TR es moderadamente sensible en el diagnóstico de cánceres pequeños, en estadio temprano y no es sensible para identificar enfermedad mínimamente extendida más allá de la capsula de próstata.

De hecho, los primeros estudios indican que sólo el 26% al 34% de los hombres con resultados sospechosos con TR tienen histología positiva después de la biopsia para el cáncer. El promedio para el valor predictivo positivo es del 28.0%.²¹

Un TR sospechoso en pacientes con un nivel de PSA de hasta 2 ng / ml tiene un valor predictivo positivo de 30.5%. Un TR sospechoso es una fuerte indicación de la biopsia de próstata, ya que es predictivo para un cáncer más agresivo (puntaje de Gleason > 7) de la próstata.^{22, 23}

5.2 Antígeno Prostático Específico

El antígeno prostático específico (PSA) fue descrito inicialmente en medicina forense como un marcador para el semen humano y, por lo tanto, inicialmente se llamó gammaseminoproteína.²⁴ Se reconoció después como un marcador para enfermedades de la próstata. Wang et al purificaron el PSA en el año 1979 y desarrollaron el PSA en suero para subsecuentes investigaciones.²⁵

Estudios adicionales sugieren la presencia de PSA en altas concentraciones en el suero de la próstata de los pacientes con cáncer, pero no en las de los controles sanos, lo que lleva a sugerir que este antígeno de próstata, aunque un componente eutópico de la próstata, pueda jugar un papel en la detección de cáncer de próstata.²⁴

Durante las últimas dos décadas, se realizaron considerable número de investigaciones para dilucidar las propiedades de PSA.

PSA es un miembro de la familia de las proteínas calicreínas humanas.^{26, 27} Es una proteasa de serina producida por el acino prostático y el epitelio ductal. La función biológica de la PSA se cree que es para licuar el coagulo del semen.²⁷

En condiciones fisiológicas normales, el PSA se secreta en una forma polar lejos de la membrana basal de los acinos, casi en su totalidad en la luz acinar en concentraciones de hasta 1.000.000 ng / ml o más, con absorción mínima a la circulación sistémica (aproximadamente 1 ng / ml).

Sin embargo, el nivel sérico de PSA puede verse aumentado en enfermedades clínicas y con la manipulación de la glándula de la próstata, incluyendo cáncer de próstata, HPB, prostatitis, después de la eyaculación, y la manipulación clínica o instrumentación de la glándula prostática, como el cateterismo uretral, cistoscopia, la ecografía transrectal (TRUS), y el tacto rectal (TR).²⁸

Como otras proteasas de serina, el PSA existe sobre todo en una forma compleja e inactiva, sin embargo, una pequeña proporción permanece en una forma libre pero inactiva. PSA finalmente se metaboliza en el hígado con un 2.2 a 3,2 días de vida media en suero.

A pesar del hecho de que el PSA no es específico del cáncer, el valor predictivo positivo para el cáncer de próstata, incluso en varones asintomáticos es de aproximadamente 30%. Utilizando la prueba del PSA combinado con DRE los resultados son significativamente mejores. En un ensayo de screening, Catalana combino las mediciones seriadas de PSA en combinación con el TR y se encontro que aumentaron las tasas de tumor confinado a la próstata a 75% en comparación con 50% o menos cuando se realizó con TR solo.²⁹

5.2.1 Velocidad del PSA (PSAV)

La velocidad del PSA (PSAV) se define como un cambio en la velocidad del PSA dentro de un rango determinado de tiempo. Se observó más de una década que el PSA seguirá aumentando con mayor rapidez en los hombres con cáncer de manera significativa que en los varones con hipertrofia benigna de la próstata.

La tasa aceptable de la pendiente no puede ser precisamente determinada. Carter et al sugieren un valor de 0,75 ng / ml como un indicador de la presencia de el cáncer de próstata.²⁹

Con el uso del PSAV, 10% -30% de las biopsias se puede evitar entre los hombres con valores elevados de PSA con una biopsia negativa previa. La especificidad diagnóstica aumenta a más del 90% con 72% de sensibilidad en la predicción de cáncer de próstata oculto en hombres con PSA menos de 10,0 ng / ml. Para obtener el máximo beneficio el uso del PSAV, por lo menos tres deberán de ser tomadas tres mediciones con intervalos de 1.7 a 2.0 años.

D'Amico et al han demostrado que los hombres cuyo PSAV aumenta el nivel de más de 2,0 ng / ml durante el años antes del diagnóstico de cáncer de próstata puede tienen un riesgo relativamente elevado de muerte por cáncer de próstata.³⁰

5.2.2 Densidad del PSA (PSAD)

La densidad del PSA (PSAD) es la relación del PSA en suero y el volumen de la glándula prostática medida por TRUS

Ha habido varios informes en mejora de la diferenciación entre pacientes con HBP y cáncer de próstata

Pacientes con una PSAD de 0,1 o mayor, el 97% de tener cáncer de próstata

Si fuera utilizado un punto de corte de 0,15 PSAD en un grupo de hombres con un rango de PSA 4 a 10 ng / ml, 47% de los cánceres sería omitido. La aplicación de PSAD puede lograr una mayor especificidad y evitar hasta 37% de las biopsias.

5.2.3 Fracción Libre del PSA

PSA existe en numerosos molecular diferente se forma en el suero o en fluido seminal

Una gran proporción de PSA se encuentra en forma compleja e inactiva, sin embargo, una fracción menor se encuentra en una forma libre, pero de igual manera inactiva.

Este PSA libre puede medirse por los anticuerpos monoclonales. Stenman et al. postulo que los hombres con cáncer de próstata tienden a tener una mayor proporción de PSA complejo /total que los hombres sin cáncer de próstata.³¹

Varios estudios han demostrado una significativa diferencia a la baja del cociente PSA libre/total en el cáncer en comparación con BPH.

La tasa representativa de la tasa PSA libre fue de 15% -18% en pacientes con cáncer, que diferían significativamente de la media de PSA libre proporción de 28% -30% en pacientes con HBP.

PSA libre tiene una correlación inversa con la agresividad del tumor, un menor cociente PSA libre se asocia con una forma más agresiva de cáncer de próstata. La capacidad de esta forma molecular de diferenciar entre el cáncer de próstata y condiciones benignas ha demostrado ser el más útil para aumentar el rendimiento de las pruebas de PSA.

5.3 Técnicas de Imagen

Aunque los estudios de imagen no tienen una base en la detección precoz del cáncer de próstata, las técnicas de imagen juegan un papel en el diagnóstico de la enfermedad.

La ecografía transrectal se usa para guiar las biopsias de la glándula prostática en los pacientes con un tacto rectal anormal o valores elevados de PSA.

La próstata puede ser fotografiada con un abordaje transrectal. En hombres jóvenes y sanos, las zonas de la próstata no son sonográficamente diferenciables.

La zona de transición por lo general se distingue en pacientes con hiperplasia benigna. El cáncer de próstata situado en la zona periférica puede ser observado por ecografía de manera consistente.

El cáncer de próstata con mayor frecuencia aparece en la zona hipoecoica en comparación con el normal circundante.³²

Sin embargo, hasta el 40% de las lesiones son isoecoicas, por lo que no son detectables por ecografía.

El hallazgo de una lesión hipoecoica en la ecografía transrectal no se puede considerar definitiva para diagnóstico de adenocarcinoma.

El valor predictivo positivo bajo de la ecografía transrectal (20% -50%) para el diagnóstico de cáncer de próstata lo hace inadecuado como una herramienta de screening en el nivel tecnológico actual.

5.4 Biopsia de Próstata

El cáncer de próstata sigue siendo el cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres. La American Cancer Society estima que habría 230.000 casos nuevos diagnosticados y 29.900 muertes por cáncer de próstata en 2008. Una disminución significativa en la mortalidad por cáncer de próstata se han logrado, es probable esto sea debido a los esfuerzos de evaluación que incluye pruebas de sangre y los esfuerzos de detección por medio de biopsia de próstata guiada por ecografía.

La biopsia de la próstata con aguja guiada por ecografía transrectal (TRUS) es el estándar de oro actual para la detección del cáncer de próstata.

Biopsia de próstata ha progresado durante el siglo pasado de una época de importantes morbilidad hasta el punto donde se puede realizar en el consultorio con una baja morbilidad. La descripción original de la biopsia de próstata, era como parte de la primera etapa de una prostatectomía perineal.

Por el contrario, complicaciones mayores son infrecuentes y la biopsia de próstata es uno de los procedimientos más comunes realizadas por los urólogos. El interés en el tema se ha incrementado dramáticamente en los últimos años como lo demuestra por el número de publicaciones en la literatura mundial.

Lo cual supone que el tema de la biopsia prostática continuará creciendo a medida que la prevalencia del cáncer de próstata incrementa en la población adulta, gran parte de este reciente interés indica que se deben incrementar los esfuerzos para aumentar la detección del cáncer, sin embargo no hay mayor énfasis en la mejora de la instrumentación y tecnología. Además, la biopsia es ahora el instrumento más utilizado para mejorar la evaluación del cáncer así como es de utilidad en la vigilancia activa de los pacientes en el tratamiento.

5.4.1 Historia de la Biopsia de Próstata

La biopsia de próstata fue descrita por primera vez en 1930, cuando Ferguson obtuvo con éxito células cancerosas mediante la aspiración de tejido de la próstata a través de un abordaje transperineal introduciendo una aguja de calibre 18 gauge.³⁴

En 1937, Astraldi describe la primera biopsia transrectal de la próstata mediante una aguja gruesa.³⁵

A finales de 1980, la biopsia de próstata guiada por TRUS con una aguja de calibre 18 cargada en un dispositivo con un resorte de acción fue introducida por primera vez.³⁶

Desde entonces, la biopsia de próstata guiada con ultrasonido usando un dispositivo automático se ha convertido en un procedimiento estándar.

En 1989, Hodge propuso el modelo moderno de la realización de biopsias en áreas definidas de la próstata, nombrándolo método de biopsias en "sexantes".³⁷

Desarrollos tecnológicos que han mejorado la biopsia de próstata y su papel en la detección de cáncer de próstata incluyen un dispositivo automatizado de resorte, imágenes planas multiaxial, y una mejor comprensión anatomía por zonas de la próstata.³⁸

5.4.2 Equipamiento

5.4.2. A Equipo de Ultrasonido

La ecografía transrectal es actualmente el estándar de oro para la biopsia prostática guiada por imagen. Esta modalidad de imagen no sólo guía a la aguja en el área designada de la próstata, pero también ofrece información sobre la próstata; tamaño y forma, localización de la lesión, la extensión del tumor, patología de la vesícula seminal.

En la actualidad, ya sea un transductor biplano o un extremo de tiro de fuego, la frecuencia variable de 5-10 MHz se utiliza para la biopsia transrectal de próstata. Dependiendo del tipo de transductor, las imágenes obtenidas son ligeramente diferentes, y ecografistas deben estar familiarizados con las diferencias.

5.4.2. B Equipo de biopsia

Para la biopsia de próstata, se utiliza frecuentemente una aguja de calibre 18 cargada en un resorte de acción automatizado. Cuando el botón del gatillo de dispositivo es empujado, la aguja interior avanza 23 mm, seguido por la aguja exterior la cual avanza la misma distancia. El tejido de la próstata se captura entre la aguja interior y exterior. Está diseñado para obtener aproximadamente 15 a 17mm de longitud de tejido de la punta de la aguja antes de la activación.

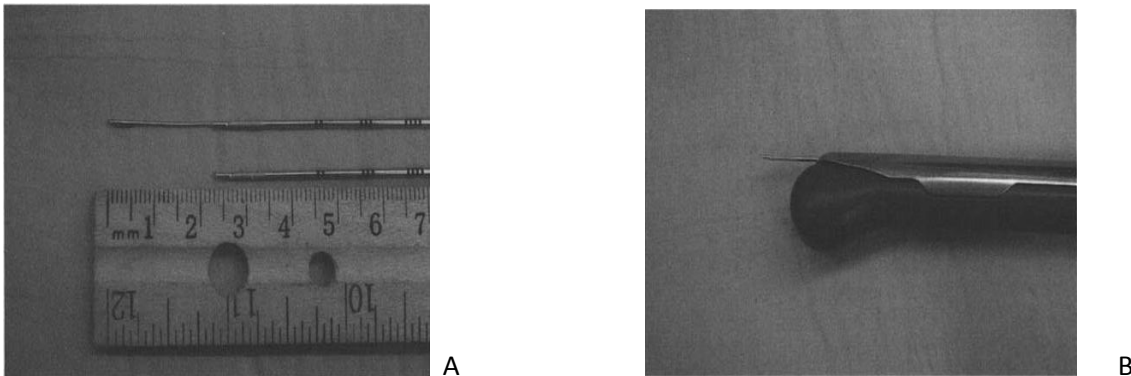


Fig. 3. A La biopsia con aguja automatizada está diseñado para obtener un 15mm longitud de muestra de tejido de la punta de la aguja. El avance total de la aguja es de 23 mm. B Transductor con la guía de biopsia adjunta en el transductor. Una aguja de biopsia se hace avanzar paralelamente a la sonda.

Por lo tanto, la punta de la aguja debe ser justa en el blanco antes de la activación del dispositivo. En la ecografía transrectal, un trayecto de la aguja puede aparecer, más largo de la biopsia que se toma realmente.

5.4.3 Técnicas

Después de la introducción inicial de la técnica en sextantes de biopsia de próstata propuesta por Hodge, poco refinamiento de la técnica se hizo hasta la fecha. Stamey sugirió trasladar las biopsias más lateralmente a una mejor muestra de los cuernos anteriores de la zona periférica y evitar el error del muestreo.³⁹

La biopsia por sextante extendida se obtienen dos muestras de cada sextante, dando un total de 12 muestras, es ahora la técnica más común. Dentro de cada uno de los sextantes, una muestra se obtiene de la parte medial, cerca del surco de la parte media de la glándula, y el otro de la parte lateral, cerca del borde lateral de la glándula

Cada sitio de entrada de biopsia tienen que ser bien separados con el fin de cubrir la glándula de manera adecuada. Sin embargo, con frecuencia las biopsias de él ápex y la base se obtienen cerca de la porción media de la glándula. Esto se traduce en las tres biopsias, el ápice, parte media, y la base provenga de la misma área.

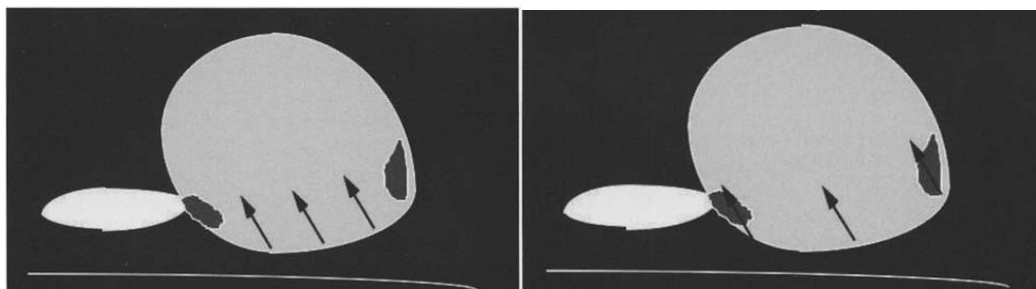


Fig.4 Diagrama que muestra el error común en la toma de biopsia de la zona del ápex y la base y la biopsia demasiado cerca de la mitad de la glándula, dejando los tejidos en el ápice y la base. El sitio de entrada de la aguja de biopsia debe ser ampliamente separado para cubrir la próstata homogéneamente

Cuando se hace avanzar la aguja a través de la línea guía de biopsia, la primera resistencia advertida es de la pared rectal. Con un mayor avance de la aguja, la segunda resistencia de la cápsula prostática.

En este punto, la imagen en el TRUS debería mostrar la punta de la aguja ligeramente incidida en la cápsula prostática. Si la punta de la aguja aun no logra observarse e la cápsula o la punta ya está en el parénquima prostática, probablemente no se logre una biopsia satisfactoria.

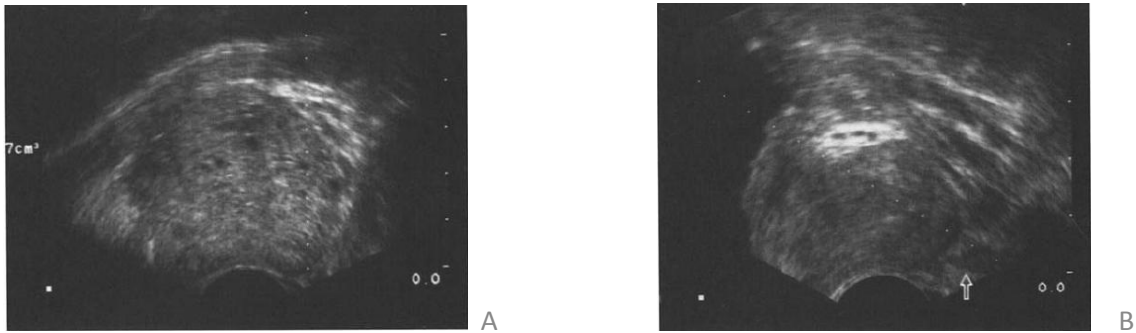


Fig. 5 A: Imagen con transductor con un extremo en escopeta, la biopsia se hace fácilmente, sin comprometer el canal anal Usando un transductor biplano con una función de guía. La línea de puntos en ambas imágenes indica la trayectoria de la aguja.

5.4.4 Numero de Biopsias

La necesidad de una biopsia de próstata se debe determinar sobre la base del nivel de PSA y/o un tacto rectal sospechoso.

La edad biológica del paciente, el potencial de co-morbilidades (ASA y el índice de comorbilidad de Charlson) y las consecuencias terapéuticas también deben ser considerados.⁴¹ La estratificación de riesgo se está convirtiendo en una herramienta importante para reducir las biopsias de próstata innecesarias.

El primer nivel de PSA elevado no debe conducir a una biopsia inmediata. El nivel de PSA debe ser verificado después de unas semanas en condiciones estándar (es decir, sin eyaculación y sin manipulaciones, tales como cateterización, cistoscopia o TR, y sin datos de infecciones del tracto urinario) en el mismo laboratorio de diagnóstico, utilizando los mismos métodos.^{42, 43}

Actualmente, realizar biopsias de próstata guiadas por ultrasonido, se considera el estándar de atención para la mayoría de las biopsias de próstata. Sin embargo algunos urólogos prefieren utilizar un abordaje perineal.

Las tasas de detección de cáncer de las biopsias prostáticas perineales son comparables a los obtenidos para las biopsias transrectales.

En la práctica actual, la biopsia inicial, se utilizan sistemas extendidos de biopsia (10-13 muestras), incluyendo biopsias dirigidas lateralmente ha, reducido significativamente las tasas de falsos negativos, en comparación con el sistema anterior en sextantes.

Las indicaciones para una repetición de la biopsia son: 1 el aumento y / o persistentemente elevado de PSA, 2 tacto rectal sospechoso; 3 la proliferación acinar atípica pequeña (ASAP), y 4 Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) en varios sitios de la biopsia de próstata.^{44, 45}

PIN de alto grado como un hallazgo aislado ya no se considera una indicación para repetir la biopsia. Para repetir la biopsia por lo tanto, debe ser justificada por otras características clínicas, como al tacto rectal y PSA. Si el hallazgo de PIN es muy extenso (es decir, en múltiples sitios de la biopsia), esto podría ser una razón para la repetición de principios de la biopsia, ya que el riesgo de posterior PCa aumenta ligeramente.⁴⁶

Biopsias extendidas o "saturación" ha sido recomendada por algunos investigadores para maximizar las tasas de detección de cáncer en pacientes con criterios clínicos que los ponen en alto riesgo de cáncer de próstata a pesar de una biopsia previa benigna. En general, independientemente del anestésico utilizado, estos protocolos de biopsias por saturación se obtienen de 22-24 muestras por paciente.⁴⁰

5.4.5 Preparación del Paciente

Con la aplicación generalizada de biopsias de próstata guiadas por TRUS se hizo evidente que la anestesia y / o analgesia mejora la tolerancia y comodidad del paciente durante el procedimiento. El procedimiento puede ser doloroso .Especialmente con la introducción de sistemas extendidos en la primera biopsia y biopsias repetidas, la aplicación de la anestesia la práctica y analgesia se hizo el estándar de oro en la práctica clínica.

De los varios métodos descritos, el bloqueo del nervio periprostático solo o con gel de lidocaína ha demostrado que ser seguro, fácil de realizar, y muy eficaz.

La instilación de gel no debe reemplazar el bloqueo del nervio periprostático, como lo demuestran múltiples estudios aleatorizados que compararon los dos métodos demostrado claramente la superioridad de la última.

El uso de profilaxis antibiótica para la biopsia trasrectal de próstata reduce significativamente la incidencia de complicaciones infecciosas. Taylor y Bingham en una revisión sistemática de la literatura y se encontraron que los antibióticos orales son baratos, bien tolerados y eficaz para reducir la incidencia de infección del tracto urinario y fiebre después de biopsia transrectal de próstata.

Sus recomendaciones, que son ampliamente practicados, deben utilizar las quinolonas orales como la ciprofloxacina o norfloxacina.

La duración del tratamiento varía entre los diferentes instituciones y se ha demostrado puede ser eficaz incluso con el uso de levofloxacino a 600 mg durante 1 día como profilaxis.

Datos similares en un estudio prospectivo y aleatorizado en Canadá que no hay diferencia clínica ni estadísticamente entre un 1 día y 3 días de régimen de profilaxis antibiótica para los pacientes sometidos a biopsias guiadas por ecografía transrectal.

La aplicación de enemas de limpieza antes de que el procedimiento se recomienda para facilitar la transmisión de imágenes de la próstata y para reducir las complicaciones infecciosas, aunque no hay pruebas sustentadas para demostrarlo.

5.4.6 Complicaciones

Las complicaciones incluyen macrohematuria y hematospermia . Graves infecciones post-procedimiento que fueron inicialmente reportados en <1% de los casos, este porcentaje se ha incrementado en los últimos años como consecuencia de la evolución de cepas resistentes a los antibióticos, con más reportes de hospitalizaciones después de las biopsias por complicaciones infecciosas, mientras que la tasa de complicaciones no infecciosas se ha mantenido estable.⁴⁷

Complications	% of biopsies
Haematospermia	37.4
Haematuria > 1 day	14.5
Rectal bleeding < 2 days	2.2
Prostatitis	1.0
Fever > 38.5°C (101.3°F)	0.8
Epididymitis	0.7
Rectal bleeding > 2 days ± requiring surgical intervention	0.7
Urinary retention	0.2
Other complications requiring hospitalization	0.3

Tabla. 2 Porcentaje de complicaciones, independientemente del número de muestras

III. JUSTIFICACION

En México la incidencia de PCa es de 23/100 000 con un estimado de nuevos casos por año de 9.635 con un estimado de muertes al año de 4785.⁴⁸ Debido a que el índice de mortalidad estandarizado para la edad es de 16/100 000 es necesario la correcta identificación de los datos clínicos y los marcadores bioquímicos utilizados como medidas de detección oportuna tales como el tacto rectal y el PSA⁴⁸.

Debido a la creciente prevalencia del PCa y a que la detección oportuna mediante técnicas invasivas y no invasivas permite establecer diagnostico temprano y el tratamiento oportuno⁴⁸

En el servicio de UROLOGIA del CMN 20 de Noviembre, se empezó con el programa de detección oportuna de PCa, desde el mes de mayo 2010 hasta la fecha en curso. Con la realización de tacto rectal y determinación del PSA así como la realización de biopsia prostática a pacientes con alta sospecha de PCa

En el presente estudio consideramos importante determinar la exactitud diagnostica de los niveles de PSA en la detección de PCa comparado con el estándar de oro que es la biopsia prostática, en los pacientes referidos al Servicio de Urología del CMN 20 de Noviembre durante el periodo de mayo del 2010 a mayo de 2012 para establecer la predicción diagnostica de PCa en los pacientes con niveles elevados de PSA (mayor de 4 ng/dL) con la finalidad de evaluar este método diagnóstico no invasivos y su utilidad en la detección de PCa.

Debido a la que la detección temprana mediante métodos no invasivos podrá contribuir a la adecuada selección de pacientes con alta sospecha de PCa que deberán ser sometidos a biopsia y con ello es posible disminuir los costos, el número de procedimiento invasivos y las complicaciones asociadas al procedimiento en los pacientes con sospecha de PCa.

IV.HIPOTESIS

H 1 Existe asociación entre los niveles de PSA y la presencia de PCa por biopsia prostática

H 2: La exactitud diagnostica del PSA mayor de 4 ng/dL es similar a la exactitud diagnostica de la biopsia prostática en la detección de PCa

H 3: La exactitud diagnostica de los niveles elevados del PSA determinados en el CMN 20 de Noviembre es similar a la exactitud diagnostica de los niveles de PSA en otros centros de referencia

V.OBJETIVO GENERAL

Determinar la exactitud diagnostica del marcador bioquímico PSA para el diagnostico de PCa en los pacientes referidos al Servicio de Urología en el CMN 20 de Noviembre.

VI.OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Determinar la prevalencia de PCa en pacientes con PSA elevado que son referidos al servicio de Urología del CMN 20 de Noviembre

2.- Determinar la sensibilidad y especificidad para el marcador bioquímico PSA en la predicción de PCa

3.-Determinar el valor predictivo positivo y negativo para el marcador bioquímico PSA en la predicción de PCa

VII.MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO

Estudio transversal, descriptivo, observacional, retrospectivo

2. UNIVERSO DE ESTUDIO

La población estudiada comprende todos los pacientes derechohabientes del ISSSTE adscritos al CMN 20 de Noviembre atendidos en la consulta externa del servicio de urología con diagnóstico de sospecha de PCa a los cuales se le realizó determinación sérica de PSA como procedimiento no invasivo para la detección de PCa y fueron sometidos a biopsia prostática confirmatoria durante el periodo de tiempo de mayo 2010 a mayo del 2012.

3. UNIDADES DE OBSERVACION Y DEFINICION DE VARIABLES

ANTIGENO PROSTATICO: (PSA) es una proteasa de serina parecida a las calicreínas producido casi exclusivamente por las células epiteliales de la próstata. Se tomaran la segunda determinación de PSA efectuada en el laboratorio del CMN 20 de noviembre reportada en ng/dL. (Todos los pacientes deben de tener dos determinaciones de PSA)

Medición: Se tomara como punto de corte 4ng/ml debido al alto porcentaje de riesgo de PCa

CANCER DE PROSTATA /BIOPSIA: Se revisaran los reportes del servicio de patología para valorar los resultados de la biopsia , en los cuales se recopilara si fue POSITIVA O NEGATIVA para PCa, en caso de resultar positiva se clasificara el TIPO HISTOLOGICO y EL GRADO DE DIFERENCIACION DE LA CLASIFICACION DE GLEASON

EXACTITUD DIAGNOSTICA: Métodos matemáticos para el análisis estadístico de los datos: Se determinará la prevalencia (Pr), sensibilidad (SE), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN), para determinar la exactitud diagnóstica del antígeno prostático específico PSA para la predicción de PCa comparado con el estándar de oro que es la biopsia prostática.

4. CRITERIOS DE INCLUSION

Hombres derechohabientes del CMN 20 de Noviembre referidos al Servicio de Urología

Edad: mayores de 18

Hombres que presenten antígeno prostático elevado ($>4\text{ng/dl}$) en dos determinaciones,

Confirmado por el laboratorio del CMN 20 de Noviembre ISSSTE

Durante el periodo de mayo de 2010 a mayo de 2012.

5. CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con prostatitis crónica

Pacientes con biopsias sub óptimas

Pacientes a los cuales no se realizaron biopsias por cualquier motivo

6. CRITERIOS DE ELIMINACION

No aplica

7. UNIDADES DE MEDIDA DE LAS VARIABLES

ANTIGENO PROSTATICO SOSPECHOSO: Los pacientes deben contar con al menos 2 determinaciones previas de PSA efectuada en un laboratorio certificado para tal procedimiento como lo es el laboratorio del CMN 20 de Noviembre

Medida: Se tomara como PSA elevado o POSITIVO aquellos pacientes que tengan cifras de más de 4 ng/dL en 2 determinaciones y NEGATIVO aquellos pacientes cuyos niveles sean inferiores a 4ng/dl en 2 determinaciones.

BIOPSIA: Se revisaran los reportes del servicio de patología para valorar los resultados de la biopsia. Los cuales deben haber sido revisados por un patólogo especializado en PCa.

Medición: recopilara si fue POSITIVA O NEGATIVA para PCa, en caso de resultar positiva se clasificara el TIPO HISTOLOGICO y EL GRADO DE DIFERENCIACION DE LA CLASIFICACION DE GLEASON

CLASIFICACION DE GLEASON	
Bien diferenciado	(2-4)
Moderadamente Diferenciado	(5-6)
Mal Diferenciado	(7-10)

Tabla 3. Clasificación de Gleason

Análisis de datos: Para el análisis descriptivo los resultados se expresaran en términos de frecuencias absolutas (porcentajes), frecuencias relativas, desviación estándar y medianas valor mínimo y máximo)

EXACTITU DIAGNOSTICA: Métodos matemáticos para el análisis estadístico de los datos:

Medición: Se determinara la prevalencia (Pr), sensibilidad (SE), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN), del PSA comparado con la biopsia prostática

8. PROCESO DE RECOLECCION DE DATOS

Se revisaran los expedientes médicos de cada uno de los pacientes sometidos a biopsia prostática atendidos en el Servicio de Urología en el CMN 20 de Noviembre durante el periodo de mayo de 2010 a mayo de 2012, de igual forma se obtendrán los reportes del servicio de patología para obtener los resultados de la biopsia, en caso de resultar positiva, tipo y grado histológico.

Niveles de PSA: De acuerdo al Programa De detección oportuna de PCa planteado por el Servicio de urología y que inicio en marzo de 2010 la determinación de los niveles séricos de PSA las cuales son efectuados por la misma persona y con la misma técnica en el laboratorio del CMN 20 de Noviembre, para evitar variaciones en el operador y la técnica. Tomaremos como positivo aquellos pacientes que tengan PSA confirmado en la segunda determinación con niveles mayores de 4 ng/dL y negativo a aquellos que estén por debajo de esta cifra.

Biopsia: Se considera Positivo o negativo para PCa. La revisión de patología desde el inicio del programa de detección oportuna de PCa por el servicio de Urología (marzo de 2010) se realiza por un patólogo especializado en PCa,

Las variables a evaluar son: Niveles de PSA, reporte histológico de la biopsia

9. CONSIDERACIONES ETICAS

No aplica ya que se realizo revisión de expedientes

10. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica

11. RECURSOS HUMANOS

Residente de 5° año de la sub especialidad de urología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE

Asesor de tesis: Medico Adscrito del CMN 20 de noviembre

Personal del Archivo Clínico del CMN 20 de noviembre

12. RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos

Cedulas de recolección de datos

Equipo de cómputo

Material de papelería

VIII. RESULTADOS

1. Edad

Se estudiaron un total de 138 pacientes, con una edad promedio de 67.23 años, con un rango (48 a 88 años), con una desviación estándar de ± 9 años, con un error estándar de 0.76 años.

Grafico 1

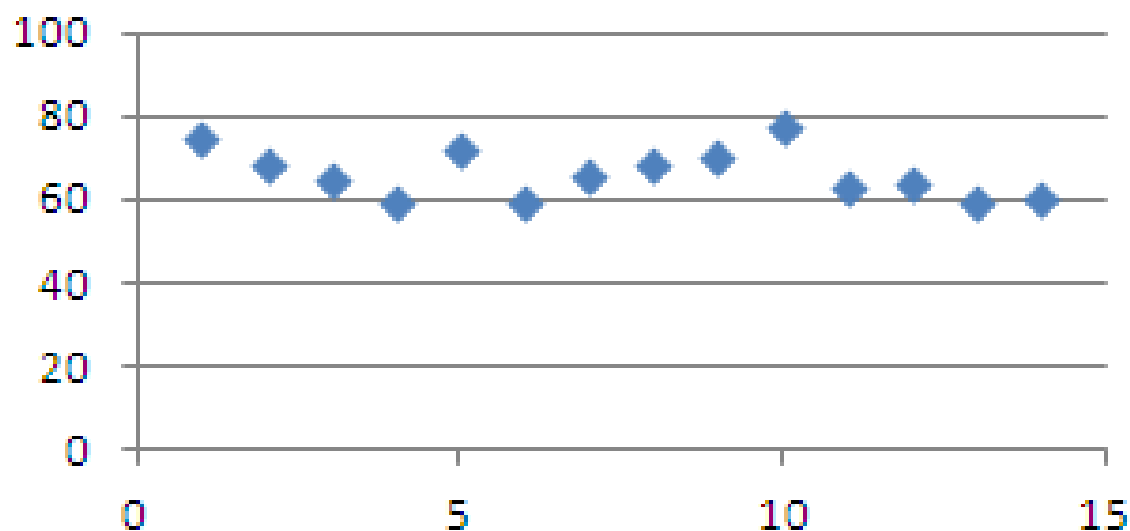


Grafico 1. Distribución por edad de la población de estudio (n=138)
Grupos de 5 años.

2. Tacto Rectal

Del total de 138 pacientes se documento mediante tacto rectal 53 (38.41%) pacientes con sospecha de PCa y 85 pacientes con tacto rectal de características normales lo que corresponde al 61.59% del total de la población estudiada.

Gráfico 2

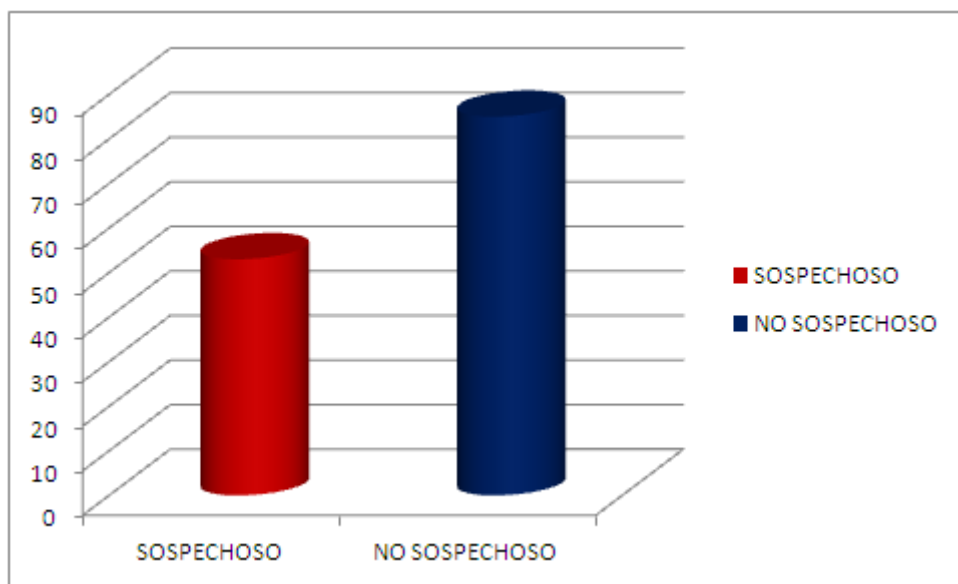


Gráfico 2. Tacto sospechoso (n=138)
Pacientes con tacto sospechoso 38.41% (n=53) Pacientes con tacto no sospechoso 61.59% (n=85)

3. Tacto Rectal Sospechoso

Las características encontradas en los pacientes con tacto rectal sospechoso (n=53), fueron aumento de la consistencia en 22.64% (n=12), presencia de nódulos en el 22.64% (n=12) y zonas de induración en el 54.71% (n=29).

Gráfico 3

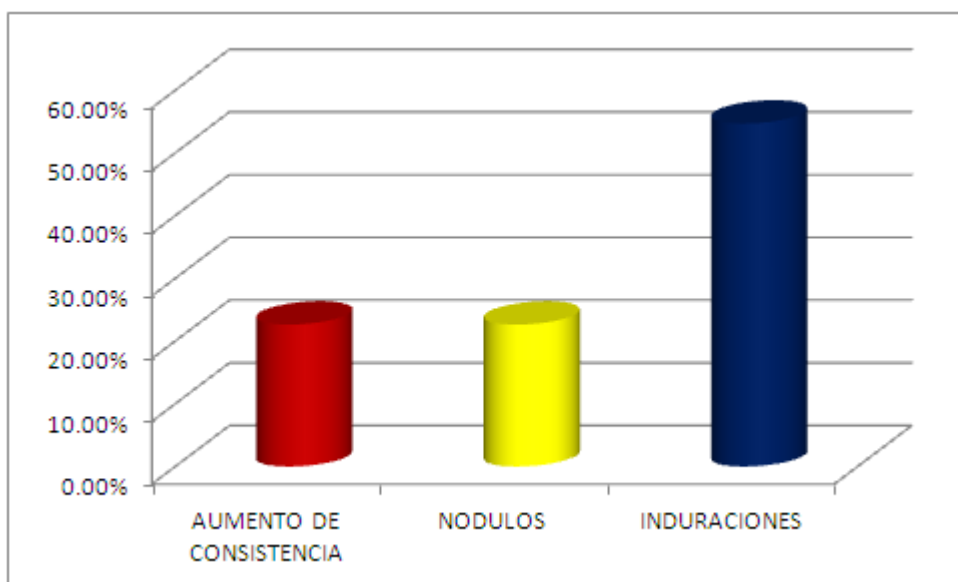


Gráfico 3. Características de Tacto rectal sospechoso (n=53).

4. Biopsia

Del total de pacientes referidos al Servicio de Urología del CMN 20 de Noviembre sometidos a escrutinio diagnostico de PCa durante el periodo comprendido de mayo 2010 a mayo 2012 (n=138) Se diagnostico por el reporte histopatológico de la biopsia prostática 98 pacientes con hiperplasia fibromuscular (71.01%) y 40 pacientes con Adenocarcinoma (28.98%).

Gráfico 4

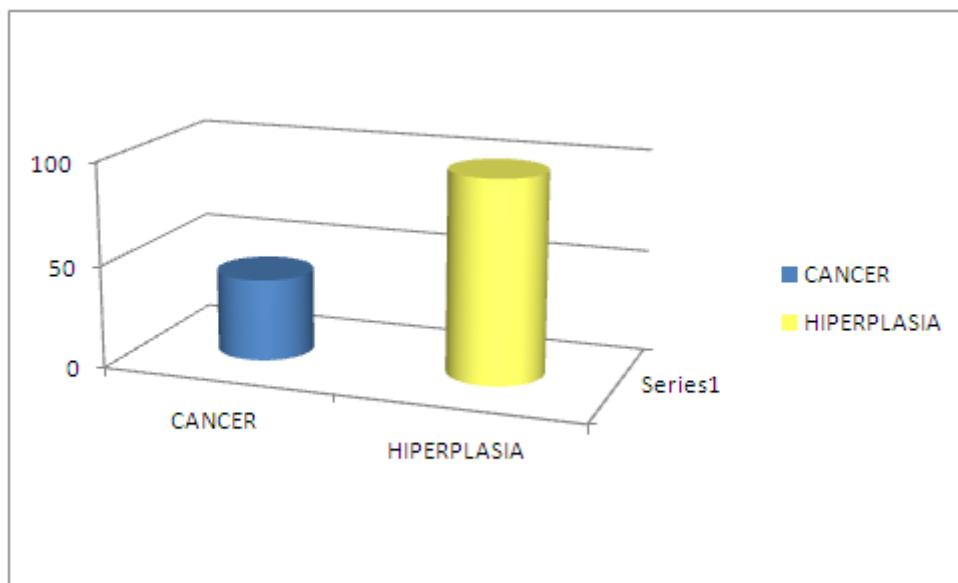


Gráfico 4. Resultados histopatológicos de las biopsias (n=138)
Hiperplasia fibromuscular 71% (n=98), Adenocarcinoma 29% (n=40)

5. Grado de Diferenciación

De acuerdo a los reportes histológicos se clasifico a los pacientes con adenocarcinoma de acuerdo a la clasificación de Gleason. Del total de pacientes con adenocarcinoma el 15% (n=6) fue bien diferenciado; 47.5% (n=19) Moderadamente diferenciado y 37.5% mal diferenciado (n=15).

Grafico 5

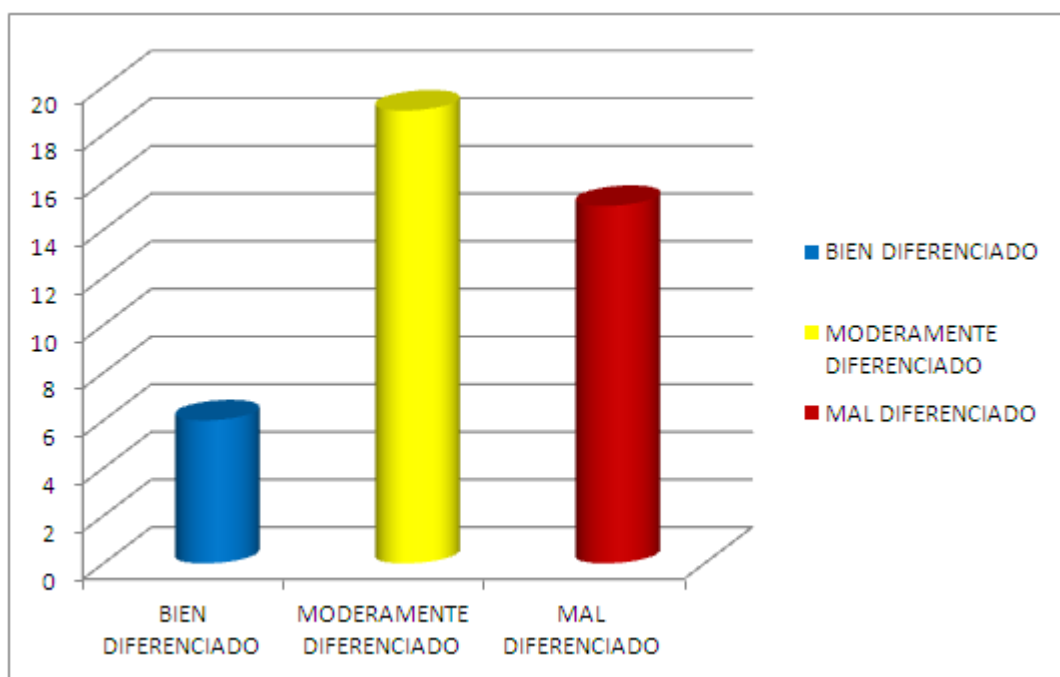


Grafico 5. Resultados según grado de diferenciación (n= 40)

6. Hiperplasia fibromuscular y Tacto Rectal sospechoso

98 pacientes con reporte histológico de hiperplasia fibromuscular obtenido por biopsia 26.53% (n=26) fueron reportados como pacientes con tacto rectal sospechoso (aumento de consistencia, modularidad o induración durante la exploración clínica) y 73.47 pacientes se reportaron como pacientes con tacto rectal normal o no sospechoso (n=72) con un valor de p no estadísticamente significativo ($p=0.93$)

Grafico 6

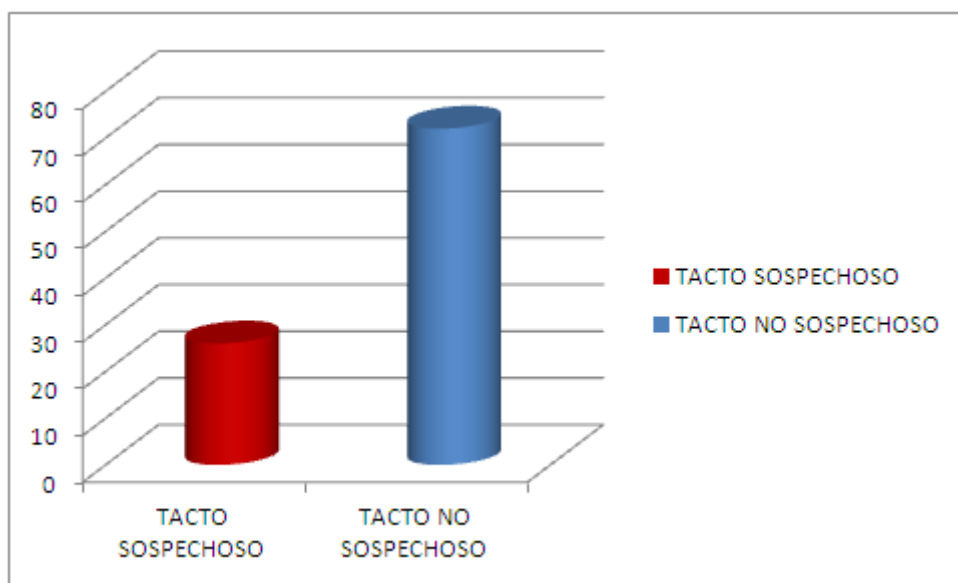


Grafico 6. Hiperplasia Fibromuscular y su correlación con tacto rectal sospechoso (n= 98). 26.53% del total presentaron tacto rectal sospechoso en la exploración,

7. Adenocarcinoma y Tacto rectal sospechoso

En el 67.5% de los pacientes con reporte histológico de Adenocarcinoma se reportaron anomalías durante el tacto rectal (n=27). De igual manera se reportaron 13 pacientes sin aparentes alteraciones durante la exploración rectal y que tuvieron adenocarcinoma por reporte histológico lo que corresponde al 32.5% del total de pacientes con CaP. Obteniendo un análisis de p, al análisis cruzado de (p= 0.043). con una exactitud diagnóstica de 0.717 (71%)

Gráfico 7

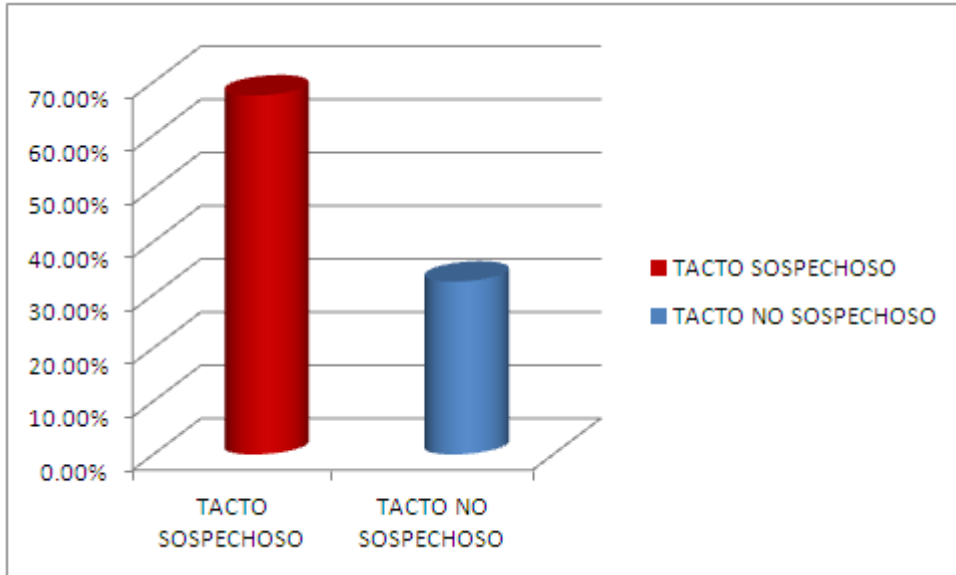


Gráfico 7. Adenocarcinoma y su correlación con tacto rectal sospechoso

8. Antígeno Prostático Especifico

Antígeno prostático específico: la media del antígeno prostático específico fue de 17.28ng/ml, con minino de 4ng/ml y un máximo de 100ng/ml, error estándar de 3.8 ng/ml.

Se clasifico a los pacientes entre aquellos que tenían PSA mayor a 10mg/dL y los que presentaban cifras menores de 10ng/dL. De los 138 pacientes el 48.55% (n=67) presentaron PSA mayor o igual a 10ng/dL y el 51.44% presentaban PSA con cifras de 4-9.9 ng/dL.

Grafico 8

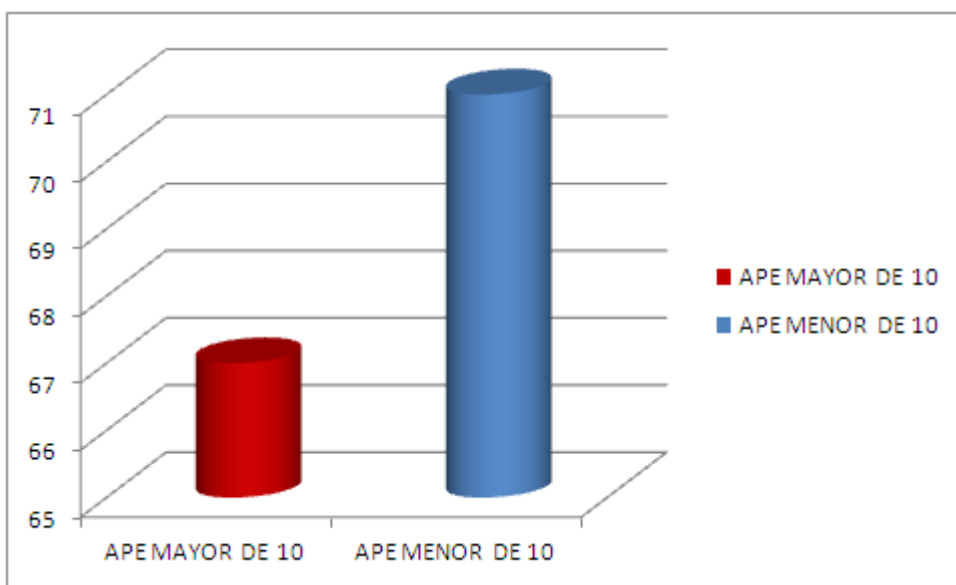


Grafico 8. Pacientes con PSA > 10ng/dl 49% (n=67) de una muestra total de 138 pacientes

9. Hiperplasia y PSA > 10ng/dL

De los 98 pacientes con hiperplasia fibromuscular el 45% presentaron PSA > 10 ng/dL y el 55% presentaron cifras de PSA de 4 a 9.9ng/dL

Gráfico 9

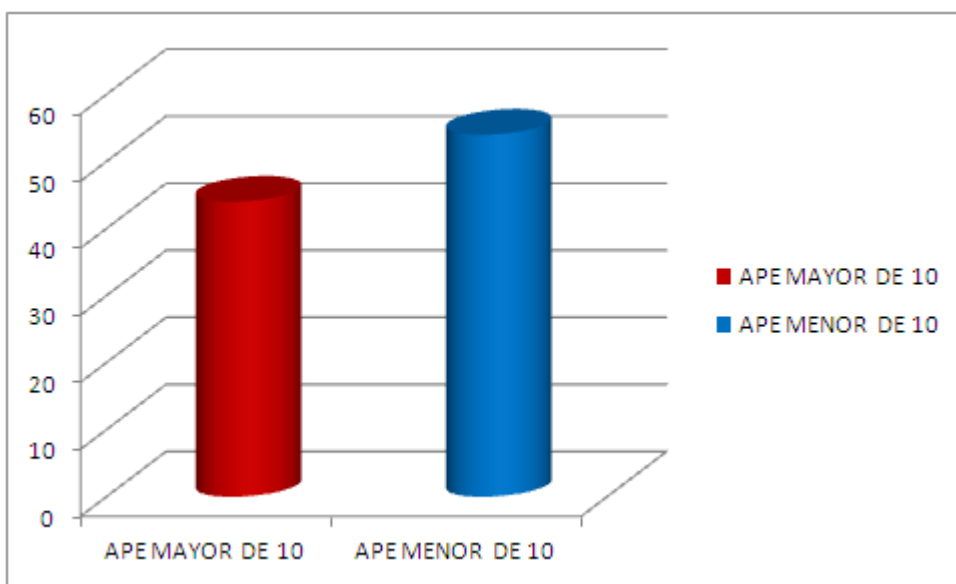


Gráfico 9. Relación de pacientes con hiperplasia fibromuscular y PSA > 10ng/dl

10. Adenocarcinoma y PSA > 10ng/ml

En el caso de los pacientes con adenocarcinoma el 57.50% presento PSA > o igual a 10 ng/dL y el 42.5% presentaron cifras de PSA entre 4 y 9.9ng/dL. Con una valor de p de ($p= 0.006$). Exactitud 0.557 (55%)

Gráfico 10

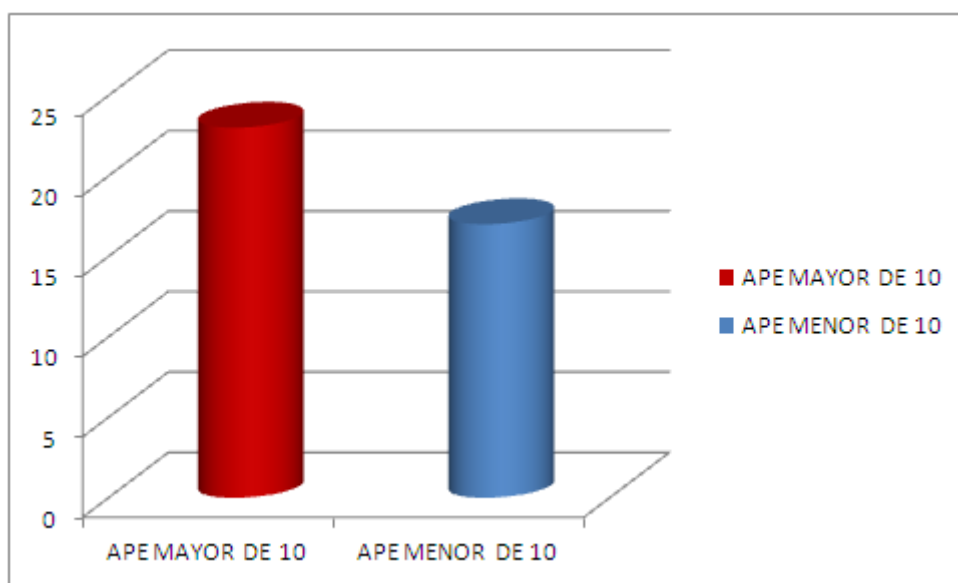


Gráfico 10. Relación de pacientes con adenocarcinoma y PSA > 10ng /ml

11. Coeficiente de correlación

Se realizo Coeficiente de correlación de Pearson para el tacto sospechoso y la presencia de Adenocarcinoma por biopsia obteniendo una P de 0.04 aquellos que presentan alteraciones durante la exploración clínica mediante tacto rectal. Siendo estadísticamente significativo.

12. Valores predictivos.

Variable	SE	E	VVP	VPN	Pr
APE	0.575	0.551	0.4893	0.760	0.557
Tacto sospechoso	0.675	0.734	0.509	0.847	0.717

Tabla 4. Pruebas Diagnosticas

13. Exactitud Diagnostica del PSA

La exactitud diagnostica del estudio de PSA > de 4ng/dl con sospecha de cáncer de próstata en el servicio de urología del CMN 20 de Noviembre fue de 0.514 (51%)

IX.DISCUSIÓN

La biopsia prostática es el único método que puede diferenciar la hiperplasia fibromuscular del adenocarcinoma, además permite excluir otras causas de enfermedad prostática, estima el grado de diferenciación histológica y establece un pronóstico.

Establecer el diagnóstico oportuno de PCa permite instituir un plan de atención apropiado y esto incluye el proveer tratamiento efectivo para la enfermedad y disminuir las complicaciones.

En el momento actual, desafortunadamente la biopsia prostática tiene limitaciones; como son su naturaleza invasiva, el riesgo de sepsis y hemorragia, los costos y problemas de interpretación, ya que las lesiones con diversos grados de diferenciación tienen un patrón de distribución irregular, lo que agrega un problema de variabilidad inter observador.

Por estas razones hay considerable interés en realizar el diagnóstico por métodos no invasivos como el PSA; tacto rectal; ultrasonido transrectal y recientemente el PCA3 que si bien no tienen como finalidad sustituir al estándar de oro que es la biopsia prostática, si contribuyen como criterios de selección previos a la misma para evitar procedimientos invasivos en pacientes con pocas posibilidades de presentar cáncer prostático.

Sin embargo debe evaluarse la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los métodos no invasivos utilizados en los diversos sistemas de salud de nuestro país para el diagnóstico oportuno de PCa con el fin de usar el que proporcione la mayor exactitud diagnostica en nuestros pacientes con ello incrementaremos el número de verdaderos positivos en las biopsias y se reducirá el número de complicaciones y los costos asociados a procesos de biopsia prostática.

En el caso de PSA total para el diagnostico de adenocarcinoma de próstata se mantiene en controversia en estudios internacionales se ha documentado que tiene una sensibilidad del 30-90% Especificidad de 36% VPP 30% y VPN 63%.

En nuestro estudios nosotros reportamos para el PSA total con valores superiores a 4ng/dL una sensibilidad fue de 57%, Especificidad 55% VPP 49% VPN 76%. Lo cual refleja que un PSA (< 4ng/dL) tiene un 76% de posibilidades de no tener adenocarcinoma.

Por esta razón y debido a la controversia mundial sobre la exactitud de los niveles de PSA, sería conveniente sugerir a los pacientes con PSA mayor de 10 ng/dL y/o tacto rectal sospechoso como candidatos a biopsia de manera inmediata, en comparación a aquellos con niveles inferiores (<4 ng/dL) ya que existen múltiples reportes de estudios en donde la exactitud diagnostica en aquellos pacientes con niveles mayores de 10 ng/dL es mayor. En cuanto a los pacientes que se encuentran en cifras de PSA entre 4 – 9.9 ng/dl, en nuestro estudio 55% presento resultados de hiperplasia fibromuscular y el 42.5% positivos a adenocarcinoma, lo que nos arroja cifras no muy discrepantes entre ellas y a las obtenidas a nivel mundial en otros estudios y centros de investigación.

En el caso del tacto rectal la sensibilidad reportada a nivel mundial es de 56% con una especificidad del 82% VPP 28% y VPN 71% en nuestro estudio nosotros encontramos valores similares a lo reportado a nivel mundial. A pesar de las variaciones inter observador nuestra prevalencia de tacto rectal sospechoso y la exactitud diagnostica del mismo es similar a los reportes de otros grandes centro de referencia.

Por lo cual debe considerarse que aunque el tacto rectal y el PSA son pruebas inespecíficas para el diagnostico de PCa deben considerarse de manera unánime en los protocolos hospitalarios de nuestro país como métodos de escrutinio diagnostico teniendo en cuenta los niveles mayores de 10 ng/dL como alta sospecha que amerita confirmación con biopsia oportuna.

X.CONCLUSIÓN

La detección del adenocarcinoma de próstata será un reto médico importante en los próximos años a causa del incremento en la densidad de población considerada como adultos mayores. Las limitaciones de la biopsia prostática, como el riesgo de complicaciones y su costo, hace que el desarrollo de pruebas diagnosticas no invasivos, de fácil acceso y fáciles de realizar, sean una realidad. Este estudio muestra la utilidad potencial del marcador bioquimico PSA para la predicción de PCa en pacientes sospechoso.

En nuestra muestra de estudio, la determinación de PSA como marcador sérico no invasivo de Adenocarcinoma prostático presento una mayor sensibilidad para aquellos pacientes con niveles mayores de 10ng/dL sobre aquellos que tienen niveles de PSA entre 4 y 9.9 ng/dL. Con un valor de p de ($p= 0.006$)

Mientras que para la predicción de PCa el tacto rectal tuvo valores muy similares a la literatura mundial con una limitada sensibilidad y especificidad alrededor del 50-60%. Con una exactitud diagnostica de 0.71.

Las características demográficas de nuestros pacientes, incluyendo la edad, las características del tacto rectal, prevalencia de Adenocarcinoma e Hiperplasia fibromuscular, fueron similares a los reportados en otros estudios de pacientes con PCa.

La detección temprana de PCa es el primer paso para iniciar tratamiento oportuno y reducir las futuras complicaciones relacionadas.

Estudios similares deben realizarse en nuestro país para seleccionar los métodos de escrutinio mas adecuados y con mayor exactitud diagnostica para nuestra población con la finalidad de estandarizar modelos de escrutinio aplicables a la población general.

XI.BIBLIOGRAFIA

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
4. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:138-144.
5. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
6. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30
7. Nelen V. Epidemiology of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007; 175:1-8.
8. Recent Results in Cancer Research, Vol. 175c Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
9. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
10. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.
11. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996 Jan;77(1):138-43.
12. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002 Sep;168(3):906-13.
13. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov 15;20(5):680-8.
- 14.- Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
15. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984 Feb 15;33(2):223-30.
16. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul 24;349(4):366-81
17. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul;4(7):519-27
18. Schulman CC, Zlotta AR, Denis L, et al. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000;(205):50-61.
19. Goldenberg SL, Thompson IM (2001) Prostate cancer: all you need to know to take an active part in your treatment. *Intelligent Patient Guide*, Vancouver, pp 1-269
20. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.

21. Mettlin C, Lee F, Draep J, Murphy GP (1991) The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 67:2949–2958
22. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20.
23. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):581-8. Epub 2008 Apr 8
24. Hara M, et al. [Immunoelectrophoretic studies of the protein components in human seminal plasma (especially its specific component). (Forensic immunological study of body fluids and secretions. VI)]. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1969;23(2):117-22.
25. Wang MC, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17(2):159-63
26. Kwiatkowski MK, et al. In prostatism patients the ratio of human glandular kallikrein to free PSA improves the discrimination between prostate cancer and benign hyperplasia within the diagnostic "gray zone" of total PSA 4 to 10 ng/mL. *Urology* 1998;52(3):360-5.
27. Black MH, et al. Development of an ultrasensitive immunoassay for human glandular kallikrein with no cross-reactivity from prostate-specific antigen. *Clin Chem* 1999;45(6 Pt 1):790-9.
28. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76(5):1899-903.
29. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD (1996) Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 276:1309–1315.
30. Lee AK, D'Amico AV (2005) Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. *J Clin Oncol* 23:8192–8197
31. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al (1991) A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 51:222–226
32. Ellis WJ, Brawer MK (1994) The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* 152:2304–2307
33. SEER cancer statistics review 1975-2001.
34. Ferguson RS. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration. *Am J Surg* 1930;9:507-11.
35. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutan Rev* 1937;41:421.
36. Torp-Pedersen S, Lee F, Littrup PI, et al. Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal US: longitudinal and multiplanar scanning. *Radiology* 1989;170(1 Pt 1):23-7.
37. Hodge KK, McNeal IE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-4; discussion 74-5.
38. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PI, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 1989;170(3 Pt 1):609-15.
39. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2111-14

40. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000;163(1):158-62.
41. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):79-85.
42. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May 28;289(20):2695-700.
43. Stephan C, Klaas M, Muller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006 Jan;52(1):59-64.
44. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-834.
45. Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485-90.
46. Moore CK, Karikhalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan;173(1):70-2.
47. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-medicare. *J Urol* 2011 Nov;186(5):1830-4.
48. Programa de Acción: Cáncer de Próstata, Primera Edición, 2001, D.R. © Secretaría de Salud

XII.ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Registre a continuación la información solicitada o bien marque con in círculo la opción correspondiente (SI/NO) a la información de cada paciente.

FECHA DE CAPTURA _____

FOLIO _____

1. DATOS DEL PACIENTE

ID PACIENTE _____

REGISTRO _____

EDAD _____

2. DATOS CLINICOS Y BIOQUIMICOS

CARACTERISTICAS DEL TACTO RECTAL:

CONCISTENCIA _____

VOLUMEN _____

NODULO SI _____ NO _____

LOCALIZACION _____ TAMAÑO _____ CM

APE INICIAL _____

APE CONFIRMATORIO _____

3.- CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

REPORTE HISTOPATOLOGICO _____

POSITIVO A CANCER SI _____ NO _____

GLEASON _____

GRADO DE DIFERENCIACION _____

Nombre y Firma de quien captura los datos

Exactitud Diagnóstica del PSA para PCa

Definición operacional de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Definición operacional	Estadístico
APE elevado (>4 ng/dL)	Independiente	Nominal	POSITIVO NEGATIVO	Descriptivo Frecuencias
PRESENCIA DE CANCER DE PROSTATA EN RHP	Dependiente	Nominal	POSITIVO NEGATIVO	Frecuencias