



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**“CORRELACIÓN ENTRE EL VALOR DEL ANTÍGENO
PROSTÁTICO Y LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN
BIOPSIAS DE PRÓSTATA POSTERIORES A
CRIOABLACIÓN, EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD DE PEMEX EN EL PERIODO DEL 2010 AL
2016”**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

P R E S E N T A:

DR. EDUARDO MORA TINAJERO

**TUTORA DE TESIS:
DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO**

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Dra. Ana Elena Limón Rojas

Directora del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos



Dr. Jesús Reyna Figueroa

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos



Dra. María Irene Rivera Salgado

Jefa del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos



Dra. María Irene Rivera Salgado

Tutora de Tesis

Agradecimientos

Agradezco a la vida y a Dios por haberme colocado en el camino correcto. Quizá en ciertos momentos de angustia y desesperación pude haber desistido, sin embargo, con el apoyo de mi familia, amigos, compañeros y maestros éste pequeño trayecto recorrido se convirtió en una gran experiencia de vida que estará siempre presente en mis mejores recuerdos.

A mis padres Rogelio Mora Martínez y Rosa María Tinajero González por haberme dado la vida, por su amor, sus enseñanzas y consejos, por su apoyo, cariño y paciencia.

A mis hermanas Ana, Josefina, Amalia, Verónica, y a mi hermano Rogelio por nunca dejarme solo, por levantarme y animarme a seguir luchando por mis sueños, aunque éstos parecieran inalcanzables.

A mis sobrinos Luis, Alan, Diego, Jhonatan, Hannia y Axel por siempre iluminarme con su alegría y ganas de vivir, por recordarme que los sueños se vuelven realidad.

A mis mejores amigos Esthela Olivares y Alejandro Marín por haberlos conocido y por haber compartido tantas alegrías y tristezas, que a pesar de todo, han forjado nuestro carácter y nuestra manera de comprender la vida.

A mis compañeros de la especialidad Denisse Fuentes, Christian López, Gabriel Díaz, Alejandra Toledo, Viridiana Chávez y Alejandro Martínez por haber compartido esta etapa en mi formación, por su apoyo y enseñanzas.

A mis maestras y maestros por compartirme sus experiencias, aciertos, desaciertos, así como su valioso conocimiento acerca de este maravilloso mundo de la Patología.

Resumen

La criocirugía es una técnica de tratamiento mínimamente invasivo para el cáncer de próstata localizado. Entre los hallazgos histológicos que se encuentran con mayor frecuencia, posterior al procedimiento, incluyen tejido de granulación, fibrosis e hiperplasia glandular, incluso recurrencia del Adenocarcinoma. Actualmente no existe una definición validada del éxito bioquímico después de la crioablación prostática, sin embargo se utiliza la determinación del Antígeno Prostático Específico (APE) como parte del seguimiento. **Objetivo:** Estudiar la correlación entre el APE y los hallazgos histopatológicos en biopsias de próstata posteriores a crioablación, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. **Hipótesis:** Habrá mayor correlación entre el APE y los casos con recurrencia en las biopsias de seguimiento posteriores a crioablación, por lo que será útil en el seguimiento del Adenocarcinoma. **Diseño:** Se realizó un estudio observacional analítico, transversal retrospectivo en el cual se estudió la evolución que tienen los casos tratados con crioablación, su correlación entre el APE y los hallazgos histopatológicos, así como el estudio del APE relacionándolo con la recidiva del cáncer en las biopsias posteriores a crioablación. **Resultados:** De los 66 casos estudiados, 11 presentaron recurrencia, en estos casos el APE de control se encontraba en valores bajos. Así mismo se realizaron curvas ROC en las cuales el APE (diagnóstico y pre biopsia de control) no logró significancia estadística para la detección de recurrencia ($p > 0,05$). **Discusión:** Al analizar el desempeño de la determinación del APE no se encontró correlación alguna entre éste y su capacidad para detectar casos con recurrencia del Adenocarcinoma. **Conclusiones:** El valor del APE como parte del seguimiento de los casos con crioablación prostática, no se correlaciona con la recurrencia del Adenocarcinoma por lo cual es necesario auxiliarse de otros métodos para su detección.

Palabras clave: Adenocarcinoma de próstata, crioablación prostática, Antígeno Prostático específico.

Índice

	Página
Introducción	7
Cáncer de próstata	7
Marco de referencia	8
Crioterapia como tratamiento para cáncer de próstata	8
Complicaciones	9
Cambios postcrioablación	9
El valor del Antígeno prostático	9
Reglas de Vancouver para progresión bioquímica	10
Planteamiento del problema	11
Justificación	11
Objetivo	11
Hipótesis	11
Diseño	12
Material y métodos	12
Análisis estadístico	14
Resultados	15
Discusión	26
Conclusiones	28
Fotomicrografías	33
Anexos	33
Referencias bibliográficas	34

Introducción

En la actualidad el cáncer es considerado una enfermedad genética multifactorial, además de un problema de salud pública mundial que afecta mayormente a naciones industrializadas¹.

Es una afección clínica de carácter maligno cuyas características son la alteración morfológica y funcional, seguida de la proliferación descontrolada de las células de un tejido que invaden, desplazan y destruyen localmente y a distancia, otros tejidos del organismo². Ocupa la primera causa de mortalidad a nivel mundial. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estiman 7.6 millones de defunciones en el 2008. Además, se considera que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta patología entre 2005 y 2015².

Según datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, de 1922 a 2001 la mortalidad aumentó de un 0.60% a un 13% (tercera causa en la Ciudad de México)³. Por otro lado, en 2006 el Reporte Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM) present. una tasa global de morbilidad por cáncer de 10 por cada 100,000 habitantes (106,238 casos), con mayor incidencia en el estado de Nuevo León y la Ciudad de México. Así mismo se estimaron tres de las principales causas de muerte en hombres, entre las cuales destaca, como primer causa en México, el cáncer de próstata (8.9 x cada 100,000 habitantes)³. Seguido por el cáncer de pulmón y de estómago.

Cáncer de próstata

El Consejo Nacional de Población (CONAPO) en el 2010, refiere que las tasas de incidencia de tumores malignos de la próstata aumentaron significativamente entre los grupos de edad de 45 a 64 años, pasando de 4.7 a 6.4 decesos por cada 100,000 hombres durante el periodo comprendido del año 1980 al 2007^{4, 5}.

De acuerdo a los parámetros que menciona la Guía de práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de próstata como medidas de prevención y diagnóstico oportuno, propone realizar tacto rectal y determinación sérica de APE a pacientes masculinos mayores de 40 años con antecedentes familiares de línea directa de cáncer de próstata; esto como medidas para un diagnóstico oportuno^{6, 7}. Además mencionan pruebas de detección específica, por ejemplo la determinación sérica del Antígeno Prostático Específico (APE).

El APE es una glicoproteína producida por las células epiteliales de la próstata; sus niveles pueden estar elevados en sujetos con cáncer de próstata debido a un aumento en la producción del mismo, así como por ruptura las barreras de tejido entre el lumen de la glándula de la próstata y los capilares provocando la liberación de más APE en el suero.

Varios estudios han estimado que las elevaciones de APE pueden preceder a la enfermedad clínica por 5 a 10 años o incluso más tiempo. Sin embargo, el APE también se eleva en una serie de condiciones benignas, como la hiperplasia y prostatitis (Anexo 1).

El nivel del APE como una variable independiente es el mejor predictor de Cáncer, ante la sospecha por hallazgos en el examen al tacto rectal⁷. Así mismo a todo paciente con hallazgos anormales al tacto rectal, aún sin alteración en los niveles de APE, es necesario la realización de biopsia transrectal de próstata^{4,7,8}.

Marco de Referencia

Crioterapia como tratamiento para cáncer de próstata

La criocirugía es una opción de tratamiento mínimamente invasiva, cuyo uso se ha incrementado marcadamente en la última década^{11,12}. La Asociación Americana de Urología, en el año 1996, reconoció a la crioablación como una opción terapéutica para cáncer de próstata localizado; dejando éste de ser un tratamiento experimental.

La crioablación consiste en la utilización de técnicas de congelación, las cuales inducen muerte celular por una serie de procesos de deshidratación y desnaturalización de las proteínas; dando como resultado la ruptura directa de la membrana celular por los cristales de hielo. Es así que se produce una disminución en el flujo sanguíneo, con la consecuente formación de micro trombos; generando así estasis de la microcirculación, isquemia secundaria y apoptosis^{8,9,13}. El frío, a temperaturas de congelación, puede causar un daño irreparable de la estructura tisular y celular del órgano sometido a bajas temperaturas.

La respuesta tisular al frío varía según la intensidad del daño producido, es por ello que cuando el daño criogénico es leve (bajas temperaturas de congelación) solamente se produce una reacción inflamatoria, mientras que si el daño criogénico es severo (altas temperaturas de congelación) se consigue la destrucción tisular, siendo éste último el principal objetivo que persigue la criocirugía¹³. Es necesario conseguir temperaturas de -40 ó -50 grados centígrados para que se produzca la muerte celular^{13,14}.

Por otra parte hay ciertas características de las lesiones inducidas por la congelación en las cuales si se somete a una hipotermia subletal, se induce la expresión de determinados genes que regulan la producción de proteínas que intervienen en el crecimiento celular y la apoptosis¹³, por ejemplo, el Factor de Crecimiento endotelio-vascular (VEGF) y fibroblástico (B-FGF), Interleucina-8 (IL-8), entre otras citocinas¹⁵. Estos mecanismos explicarían la destrucción tisular que ocurre en la periferia del área de congelación, donde no se alcanzan temperaturas tan bajas como en la zona central (donde hay necrosis)^{14,15,16}.

Los pacientes candidatos ideales a este procedimiento son aquellos con cáncer de próstata órgano confinado, con volumen prostático menor a 40 ml, APE menor a 20 ng/ml, y Gleason menor de 7⁸. En cuanto otras de las indicaciones para la realización de ésta terapia destacan principalmente tras fracaso bioquímico post-prostatectomía o post-radioterapia (externa o braquiterapia), así como control de complicaciones locales (hematuria u obstrucción) en pacientes con enfermedad diseminada¹³.

Complicaciones

En cuanto a las complicaciones que se refieren tras la realización de la crioterapia destaca en gran medida la disfunción eréctil, necrosis tisular, incontinencia, dolor pélvico, retención urinaria, fístulas uretero-rectales e incontinencia urinaria, éstas últimas son poco comunes^{9,17}.

Cambios postcrioablación

El tiempo promedio del proceso de daño post-crioablación no es bien conocido¹⁸. Sin embargo se mencionan diferentes cambios primarios posteriores a la crioterapia como tratamiento para el cáncer de próstata. Estos incluyen, necrosis, edema e inflamación²¹. Siendo más cercanos al primer mes posterior a la intervención. Después del tercer mes los hallazgos histológicos incluyen tejido de granulación, fibrosis y proliferación de los elementos del epitelio glandular (hiperplasia glandular), histiocitos, atipia estromal¹⁸, también se mencionan cambios mixoides, depósitos de hemosiderina, fibrosis estromal, necrosis, calcificaciones, inflamación aguda, granulomas, metaplasia escamosa y engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos^{19,20}.

El valor del Antígeno Prostático Específico

Actualmente no hay criterios bien establecidos para el seguimiento de los pacientes tratados con crioblación primaria o de rescate²⁶. Aunque se recomienda realizarlo en la semana 2, 4 y 6 después de la crioterapia, donde se incluya el cultivo de orina y de la determinación del APE en intervalos de cada 3 ó 6 meses durante 18 meses²⁹. Sin embargo no existe una definición validada del éxito bioquímico después de la crioblación prostática.

Después de la crioblación a la totalidad de la glándula prostática, el nadir del APE es de gran valor pronóstico para sobrevivida libre de enfermedad. Niveles de APE de 0.6 ng/mL o mayores se han asociado con una tasa de falla bioquímica significativa a los 24 meses a pesar del riesgo de estratificación, y los individuos con estos niveles requieren un seguimiento estrecho²⁶. Es así que un nadir del APE menor 0.6 ng/ml y los hallazgos en las biopsias de control, son el predictor más importante de los resultados de criocirugía identificados a la fecha²⁷.

Si el APE sérico nunca cae a niveles indetectables o está aumentando rápidamente, la enfermedad sistémica es más probable que la enfermedad residual en el lecho prostático; en contraste, si

el APE se eleva gradualmente después de permanecer indetectable durante dos o más años, es más probable una recurrencia local aislada en el lecho prostático²⁸.

La recidiva bioquímica fue definida, de acuerdo con la definición del Consejo de Administración de la Sociedad estadounidense de Radiología Terapéutica y Oncología (ASTRO), como tres aumentos consecutivos de los niveles de APE sérico durante más de 6 meses, después de la radioterapia. La fecha de recurrencia se considera que es el punto medio entre el nadir de APE y el primer aumento del mismo²⁸.

Se han utilizado varias definiciones diferentes del fracaso bioquímico, lo que ha dado lugar a dificultades para decidir cuándo se ha producido un fallo bioquímico en un paciente.

En septiembre de 1996, un grupo de investigadores que habían contribuido a la literatura sobre la radiación para el carcinoma de próstata se reunieron en San Antonio, Texas (coincidiendo con la reunión anual del Colegio Americano de Radiología)²⁵, en la cual consultaron cuatro directrices:

Fracaso bioquímico no es una justificación por sí misma para iniciar el tratamiento adicional. No equivale a fracaso clínico.

Tres aumentos consecutivos en el APE es una definición razonable de fracaso bioquímico después de la radioterapia²⁵.

El uso de tres, en lugar de dos valores consecutivos reduce el riesgo de declarar falsamente un fracaso bioquímico debido al "rebote". Este fenómeno se produce cuando las determinaciones secuenciales del APE muestran una o dos elevaciones, seguido de una caída²⁵.

Reglas de Vancouver para progresión bioquímica²⁵

- a) El verdadero nadir es el valor más bajo del APE después de la terapia.
- b) El nadir de referencia es la lectura más baja.
- c) Debe haber al menos dos aumentos consecutivos por encima del punto más bajo de referencia, medida al menos con un mes de diferencia.
- d) Se requiere un nivel del APE de al menos 1,5 ng/dL, en cualquier momento después del nadir de referencia, antes de catalogarlo como recaída bioquímica.
- e) La recaída se mide a partir del tiempo entre el punto más bajo de referencia y la primera lectura post-nadir.

Planteamiento del problema

¿Hay correlación entre el Antígeno Prostático Específico y los hallazgos histopatológicos en biopsias de próstata posteriores a crioablación?

Justificación

La terapia de crioablación es una alternativa de tratamiento relativamente reciente y es considerada como un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo. Tiene como finalidad conseguir la erradicación de la enfermedad con la menor morbilidad posible, permitiendo la conservación de la función de la próstata. En los casos de Adenocarcinoma prostático, posterior al tratamiento con crioablación, no siempre se correlaciona el valor elevado del APE y la recidiva del carcinoma. En la literatura no está estandarizado el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata sometidos a crioablación prostática, ni tampoco están descritos los cambios más comunes que se encuentran en el tejido posterior a éste tratamiento. Únicamente se mencionan los periodos en los cuales se sugiere la determinación del APE y que un valor nadir de menor a 0.6 ng/mL se relaciona con un mejor pronóstico.

En el Hospital Central sur de Alta Especialidad Petróleos Mexicanos, en general a todos los pacientes sometidos a crioablación prostática se les cuantifica el APE a los 3, 6, y 9 meses y se realiza biopsia prostática a los 12 meses independiente del valor de APE. Sin embargo existen casos con APE bajo que presentan recurrencia.

Es por ello que se estudiará la evolución que tienen estos pacientes, la correlación que existe entre el APE y los hallazgos histopatológicos en biopsias de próstata posteriores a crioablación, así como determinar si la elevación del APE se relaciona con la recidiva del cáncer en las biopsias posteriores a crioablación, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Objetivo

Estudiar la correlación entre el Antígeno Prostático y los hallazgos histopatológicos en biopsias de próstata posteriores a crioablación, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Hipótesis

Habrá mayor correlación entre el Antígeno Prostático Específico y los casos con recurrencia en las biopsias de seguimiento posteriores a crioablación, por lo que será útil en el seguimiento Adenocarcinoma.

Diseño

Tipo de estudio:

Estudio observacional analítico, transversal retrospectivo.

Materiales y métodos

Universo de estudio:

Registro de todos los casos con diagnóstico de Adenocarcinoma de próstata que cuenten con biopsias de control posteriores al tratamiento con crioblación.

Población de estudio:

Casos sometidos a crioblación como tratamiento para el Adenocarcinoma de próstata, los cuales tengan control con determinación sérica de Antígeno Prostático Específico y con biopsia posterior a la crioblación en el Hospital Central Sur de Alta especialidad de Petróleos Mexicanos.

Tamaño de la muestra:

En el servicio de Patología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos del año 2010 al 2015 se han realizado 1669 biopsias de próstata, de las cuales 592 se han diagnosticado con Adenocarcinoma, 114 de esos casos se ha realizado crioblación prostática como procedimiento terapéutico y 66 de ellos cuentan con biopsia de seguimiento posterior a la terapia con crioblación.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión: Casos de Adenocarcinoma de próstata y terapia con crioblación, que tengan biopsia de control en el Hospital Central Sur de Alta especialidad de Petróleos Mexicanos.

Criterios de exclusión: Casos de Adenocarcinoma de próstata y terapia con crioblación, que no cuenten con biopsia de control posterior al tratamiento con crioterapia.

Definición Operativa de variables

Independientes		Dependientes	
Variable	Escala	Variable	Escala
1. Edad	1. Intervalo	1. Antígeno prostático	1.Intervalo
2. Sexo	2. Nominal	2. Hallazgos histopatológicos	2.Nominal
		3. Recurrencia	3.Nominal

Descripción de variables

Variable	Definición	Parámetro para su evaluación
Independientes		
Edad	Edad de diagnóstico del Adenocarcinoma.	Sera expresado en años cumplidos
Sexo	Género.	Todos los casos corresponden al sexo masculino
Dependientes		
Antígeno Prostático Específico	Valor de la determinación sérica del antígeno prostático.	Se expresará en ng/ml Se tomará en cuenta el valor previo a la realización de la biopsia posterior a la crioablación.
Hallazgos histopatológicos benignos	Cambios histopatológicos reportados en los diagnósticos definitivos de las biopsias posteriores a crioablación.	1. Estromales a. Fibrosis b. Depósitos de hemosiderina c. Inflamación crónica d. Hialinización e. Necrosis f. Calcificaciones 2. Epiteliales a. Hiperplasia glandular b. Metaplasia escamosa c. Atrofia
Recurrencia del Adenocarcinoma	Presencia de Adenocarcinoma residual en biopsias de control.	Se expresará como con recurrencia/sin recurrencia

Descripción de procedimientos.

1. Se realizara la búsqueda de los casos que serán parte de la investigación dentro del sistema electrónico de Patología, de acuerdo a los criterios de inclusión en el periodo de estudio del 2010 al 2016 filtrando los resultados con la codificación "Adenocarcinoma" como morfología y "Próstata" como topografía.
2. Posteriormente se buscarán los casos tratados con crioablación en el sistema electrónico de Atención médica, rescatando qué cambios fueron reportados en cada caso. Al mismo tiempo se averiguará el valor de Antígeno Prostático Específico previo a la biopsia de control.
3. Se realizará una base de datos que incluya el número de ficha y número de biopsia como identificación de cada caso, la edad de diagnóstico de Adenocarcinoma de próstata, así como valor numérico de la determinación de Antígeno Prostático Específico al diagnóstico y previo a la biopsia de control.
4. Se documentaran los hallazgos histopatológicos reportados en el diagnóstico final, así mismo se identificara que casos tuvieron recurrencia del Adenocarcinoma.

Hoja de captura de datos

#	Ficha	Fecha del diagnóstico	Edad de diagnóstico	Fecha de crioablación	Fecha de biopsia postcrioablación	APE previo a biopsia de control	Hallazgos histopatológicos benignos	Hallazgos histopatológicos malignos con recurrencia/sin recurrencia
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se inició comprobando la distribución de las variables continuas mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Posteriormente se dividió la muestra en dos grupos: 1) Con recurrencia, es decir, aquellos que presentaron Adenocarcinoma 2) Sin recurrencia, aquellos que durante el control no se evidenció la presencia de Adenocarcinoma. Las variables continuas se analizaron mediante prueba T de student para muestras independientes acorde a la distribución normal o no normal respectivamente, se hizo prueba de Wilcoxon para comparar los valores basales de Antígeno Prostático Específico contra los valores de control (4 ng/ml).

Posteriormente las variables cualitativas fueron analizadas mediante prueba de χ^2 o exacta de Fisher correspondientemente, a continuación se realizó un modelo de regresión binaria logística (método Forward conditional) entre los hallazgos histopatológicos y el desenlace de recurrencia.

Finalmente se generaron curvas de Receiver Operating Characteristic (ROC) para determinar el desempeño de las mediciones de Antígeno Prostático Específico para detección de recurrencia y la presencia o ausencia de los hallazgos benignos.

Los valores se muestran en media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartilar percentil 25- percentil 75) acorde a distribución normal o no normal respectivamente y como frecuencia (porcentaje) en variables cualitativas. Tabla 1.

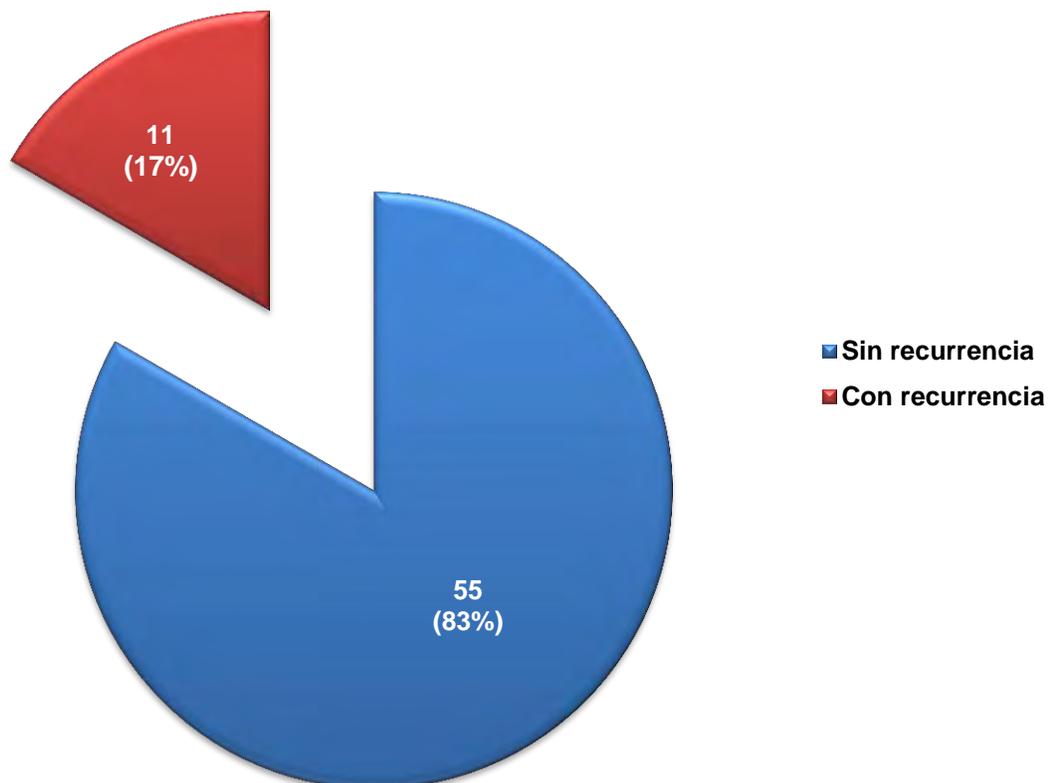
Resultados

En el periodo de estudio comprendido se analizaron 716 casos de adenocarcinoma de próstata; en 114 de ellos se realizó terapia con crioablación, de los cuales 66 casos tenían biopsia de control en su seguimiento. Se encontraron 11 casos (17%) con recurrencia del Adenocarcinoma en la biopsia de control tras la realización de la terapia con crioablación. Gráfica 1.

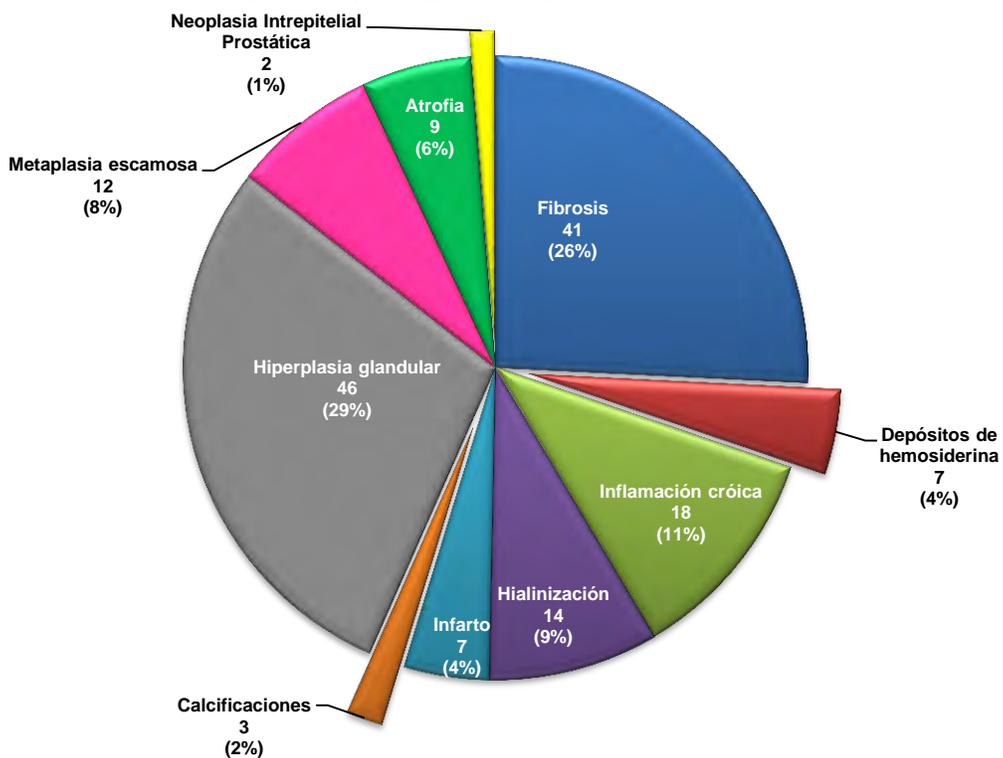
En cuanto a los cambios histopatológicos encontrados en los casos sin recurrencia, en mayor porcentaje se encontró la Hiperplasia glandular con un 29% (46 casos), seguida de la Fibrosis con un 26% (41 casos). En menor proporción se identificaron áreas con calcificaciones (2%), infarto (4%) y depósitos de hemosiderina (4%). Así mismo se encontraron dos casos con Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP). Gráfica 2.

Por otro lado, dentro de los cambios histopatológicos encontrados en los casos con recurrencia también se presentaron en un mayor porcentaje la Hiperplasia y la Fibrosis, con un 33% (7 casos) para cada uno. Así mismo, se encontraron áreas de infarto y depósitos de hemosiderina sólo en un caso para cada uno. Gráfica 3.

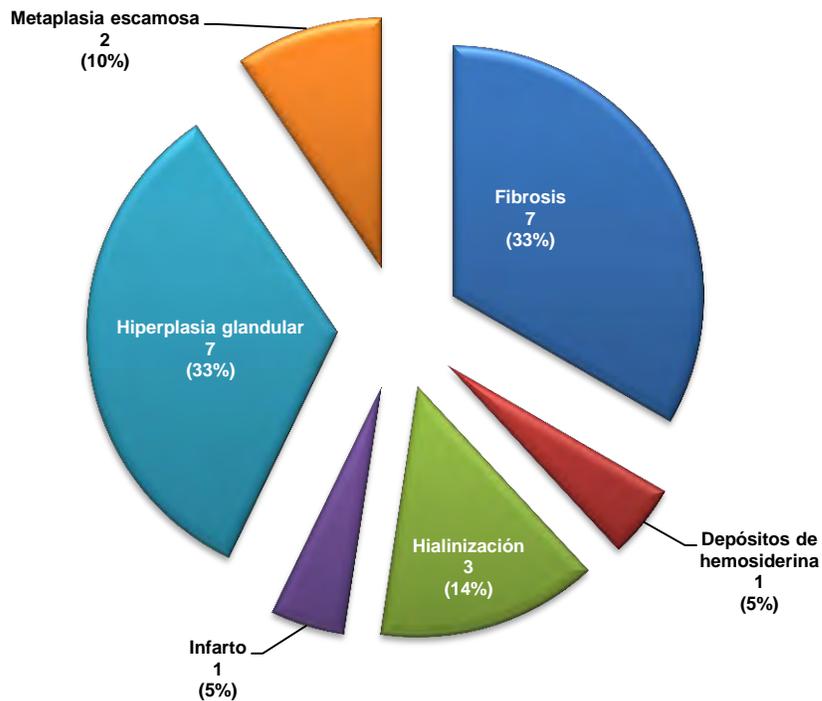
Gráfica 1 .Casos con crioablacion que presentaron recurrencia



Gráfica 2. Hallazgos histopatológicos benignos en casos sin recurrencia



Gráfica 3. Hallazgos histopatológicos benignos en casos con recurrencia



De los 66 casos que contaban con biopsia de control posterior a la crioablación, en la Tabla 1 se muestran la edad, determinación del Antígeno Prostático Específico al diagnóstico y previo a la biopsia de control, al igual que el tiempo, estimado en meses, desde el diagnóstico hasta la crioablación y desde la crioablación hasta la biopsia de control, en los casos con y sin recurrencia, así como el total.

	Sin recurrencia	Con recurrencia	Total
Edad (promedio)	63	67	64
APE al diagnóstico	8.60 (6.54-11)	5.9 (3.5-10)	8,6 (6.0-10.95)
Meses del diagnóstico a crioablación	7 (5-11)	6 (5-14)	7 (5-12)
Meses de crioablación a biopsia de control	13 (12-15)	15 (13-27)	13 (12-16)
APE previo a la biopsia de control	0.6 (0.12-3.0)*	0.9 (0.4-3.15)*	0.6 (0.12-3.15)
APE: Antígeno prostático específico *: p<0.05 con referencia a valor basal			

Se puede observar que no hubo diferencia significativa entre los casos con y sin recurrencia, en relación a las variables presentadas. Los valores de antígeno prostático específico disminuyeron de manera significativa en relación a los valores basales ($p < 0,05$) en ambos grupos.

Posteriormente en la Tabla 2 se muestran las frecuencias y porcentajes de la diferenciación y hallazgos histopatológicos, respectivamente. En relación a la diferenciación (Grado de grupo) no se encontró asociación entre las categorías y recurrencia ($p > 0.05$).

Grado (Suma de Gleason)	Sin recurrencia (%)	Con recurrencia (%)	Total (%)
1	21 (38.2)	3 (27.3)	24 (36.4)
2	7 (12.7)	4 (36.4)	11 (16.4)
3	14 (25.5)	1 (9.1)	15 (22.7)
4	7 (12.7)	1 (9.1)	8 (12.1)
5	6 (10.9)	2 (18.2)	8 (12.1)
*Categorización en base al grado de grupo obtenido según el score de Gleason (WHO, 2016)			

En la Tabla 3 se muestran las frecuencias y porcentajes por grupo de hallazgos histopatológicos benignos.

Tabla 3. Hallazgos histopatológicos benignos			
	Sin recurrencia (%)	Con recurrencia (%)	Total (%)
Fibrosis	41 (74.5)	7 (63.6)	48 (72.7)
Deposición de hemosiderina	7 (12.7)	0 (0)	7 (10.6)
Inflamación crónica*	18 (32.7)	0 (0)	18 (27.3)
Hialinización	11 (20)	3 (27.3)	14 (21.1)
Infarto	6 (10.9)	1 (9.1)	6 (9.1)
Calcificaciones	3 (5.5)	0 (0)	3 (4.5)
Hiperplasia glandular	45 (81.8)	8 (72.7)	53 (80.3)
Metaplasia escamosa	12 (21.8)	2 (18.2)	14 (21.2)
Atrofia	9 (16.4)	0 (0)	9 (13.6)
Neoplasia intraepitelial prostática	2 (3.6)	0 (0)	2 (3.0)

*: p<0.05 por prueba de χ^2 o exacta de Fisher

Se encontró diferencia entre la presencia de inflamación crónica entre los casos con y sin recurrencia ($p < 0.05$), aun así en el modelo de regresión logística binaria no se encontró asociación alguna entre los hallazgos benignos y recurrencia ($p > 0,05$).

En la Tabla 4 se pueden identificar los casos que presentaron recurrencia del Adenocarcinoma en la biopsia de seguimiento tras la terapia con crioblación. La media de este grupo fue de 67.2 años, con un valor promedio de Antígeno Prostático Específico diagnóstico de 8.13 ng/ml, en un rango de valores que iban desde 0.4 ng/ml hasta 26 ng/ml. En cuanto al grado de diferenciación (Gleason) la mayoría se encontraba en moderadamente diferenciado o Grado grupo 2, de acuerdo a la clasificación de la OMS del 2016. En promedio el tiempo entre el diagnóstico de Adenocarcinoma y la realización de la terapia con crioblación fue de 10.1 meses.

Durante el seguimiento el promedio de meses desde la crioblación hasta la realización de la biopsia de control, en los casos con recurrencia, fue de 24.8 meses; cabe mencionar que en 4 de los 11 casos se aumentó el periodo entre la crioblación y la biopsia de control debido a circunstancias relacionadas con las comorbilidades de los pacientes. El valor promedio de Antígeno Prostático Específico disminuyó a 2.06 ng/ml, cuatro veces menos que en la determinación realizada al diagnóstico (8.13 ng/ml).

Tabla 4. Casos con recurrencia

Caso	Edad	APE Diagnóstico (ng/ml)	Gleason (diagnóstico)	Meses del diagnóstico a crioablación	APE previo a la biopsia de control (ng/ml)	Meses de crioablación a biopsia de control	Gleason (en biopsia de control)
1	59	5	3+3	5	0.4	13	3+3
2	75	5.9	4	14	0.9	13	4
3	66	0.4	5+4	6	0.08	10	5+4
4	71	3.5	3+4	20	3.15	24	3+4
5	70	9.3	4+3	18	0.46	15	3
6	64	10	3+4	12	0.4	13	3+4
7	61	11.05	3+4	6	2.5	27	3+4
8	58	9.5	5	6	2.99	48	5+4
9	70	3.35	3+3	18	0.46	15	3
10	70	26	3+3	4	3.99	11	3
11	75	5.48	3+4	2	7.33	84	3+3

APE: Antígeno Prostático Específico

Las curvas ROC con respecto a los resultados del Antígeno Prostático Específico, al diagnóstico y pre biopsia de control, no lograron significancia estadística para la detección de recurrencia del Adenocarcinoma ($p > 0,05$) Figuras 1 y 2 y Tablas 5 y 6.

Figura 1. Curva Receiver Operating Characteristic Recurrencia vs APE al diagnóstico

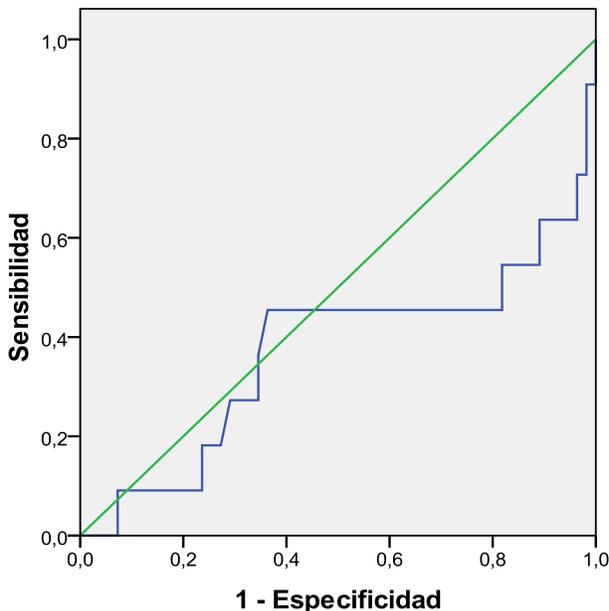
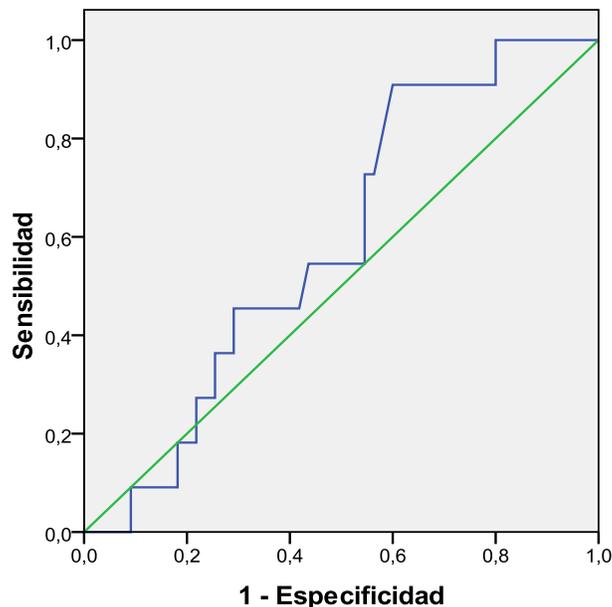


Figura 2. Curva Receiver Operating Characteristic Recurrencia vs APE pre biopsia de control



Línea verde: referencia 50% de área bajo la curva

Tabla 5. Área bajo la curva APE al diagnóstico			
ABC	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite superior	Límite inferior
0,37	0,18	0,16	0,58
ABC: Área Bajo la Curva			

Tabla 6. Área bajo la curva APE pre biopsia de control			
ABC	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite superior	Límite inferior
0,59	0,08	0,43	0,75
ABC: Área Bajo la Curva			

Posteriormente se muestran los resultados de las curvas ROC (Tabla 7) entre los valores de Antígeno Prostático Específico (diagnóstico y previo biopsia de control) y los hallazgos benignos encontrados, área bajo la curva (desempeño) punto corte propuesto con sensibilidad (proporción de pacientes con un valor de Antígeno Prostático Específico mayor o igual al punto corte y el hallazgo positivo) y especificidad (proporción de pacientes con un valor de Antígeno Prostático Específico benigno menor al punto corte y el hallazgo negativo), junto con las curvas Figuras 3 a 5

de aquellas curvas con significancia ($p < 0,05$), es decir que tienen relevancia en la detección del hallazgo mencionado y de la Figura 6 a 15 se muestran aquellos sin significancia estadística ($p > 0,05$) o sin relevancia en la detección del hallazgo mencionado.

Tabla 7. Resultado de las curvas Receiver Operating Characteristic y la presencia a ausencia de hallazgos benignos								
Variable	Resultado	ABC	p	Intervalo de confianza al 95% Intervalo		Punto corte	Sensibilidad	Especificidad
				Límite superior	Límite inferior			
APE diagnóstico	Presencia de fibrosis	0,559	0,463	0,405	0,713	-	-	-
APE pre biopsia de control*	Ausencia de fibrosis	0,658	0,049	0,503	0,813	0,95	67	67
APE diagnóstico*	Presencia de inflamación crónica	0,676	0,029	0,538	0,814	8,9	61	58
APE pre biopsia de control	Presencia de inflamación crónica	0,466	0,676	0,300	0,632	-	-	-
APE diagnóstico	Presencia de calcificaciones	0,479	0,902	0,224	0,734	-	-	-
APE pre biopsia de control*	Ausencia de calcificaciones	0,868	0,032	0,746	0,989	0,05	85	67
APE diagnóstico	Presencia de depósitos de hemosiderina	0,579	0,499	0,280	0,878	-	-	-
APE pre biopsia de control	Presencia de depósitos de hemosiderina	0,472	0,677	0,260	0,643	-	-	-
APE diagnóstico	Presencia de Hialinización	0,622	0,163	0,467	0,777	-	-	-
APE pre biopsia de control	Presencia de Hialinización	0,475	0,778	0,315	0,635	-	-	-
APE diagnóstico	Presencia de infarto	0,722	0,57	0,522	0,921	-	-	-
APE pre biopsia de control	Presencia de infarto	0,696	0,92	0,429	0,963	-	-	-
APE diagnóstico	Presencia de hiperplasia glandular	0,560	0,509	0,391	0,728	-	-	-
APE pre biopsia de control	Presencia de hiperplasia glandular	0,636	0,132	0,479	0,792	-	-	-
APE diagnóstico	Presencia de metaplasia escamosa	0,576	0,384	0,404	0,748	-	-	-
APE pre biopsia de control	Presencia de metaplasia escamosa	0,573	0,406	0,405	0,741	-	-	-
APE diagnóstico	Presencia de atrofia	0,519	0,852	0,316	0,723	-	-	-
APE pre biopsia de control	Presencia de atrofia	0,538	0,716	0,320	0,756	-	-	-
APE diagnóstico	Neoplasia intraepitelial prostática	0,219	0,178	0,111	0,327	-	-	-
APE pre biopsia de control	Neoplasia intraepitelial prostática	0,223	0,184	0,120	0,326	-	-	-

APE: Antígeno Prostático Específico, ABC: Área Bajo la Curva

Figura 3. Curva Receiver Operating Characteristic APE pre biopsia de control vs Ausencia de fibrosis

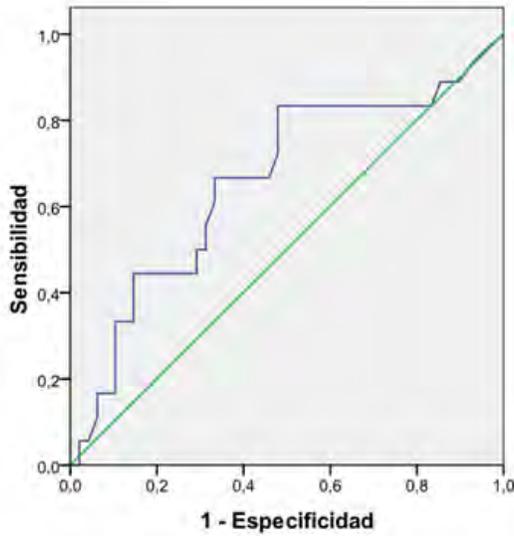


Figura 4. Curva Receiver Operating Characteristic APE diagnóstico vs Presencia de inflamación crónica

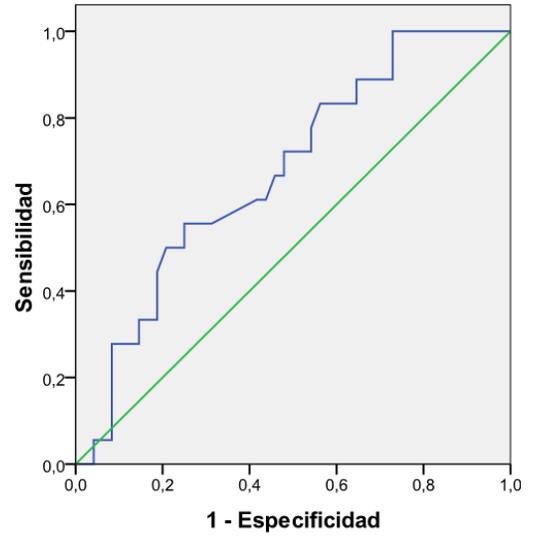


Figura 5. Curva Receiver Operating Characteristic APE pre biopsia de control vs Ausencia de calcificaciones

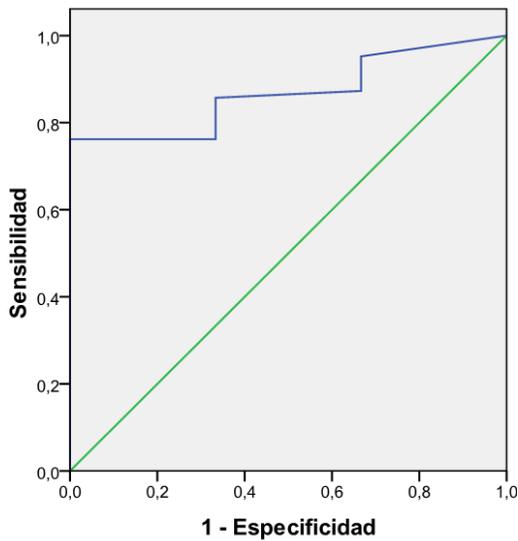
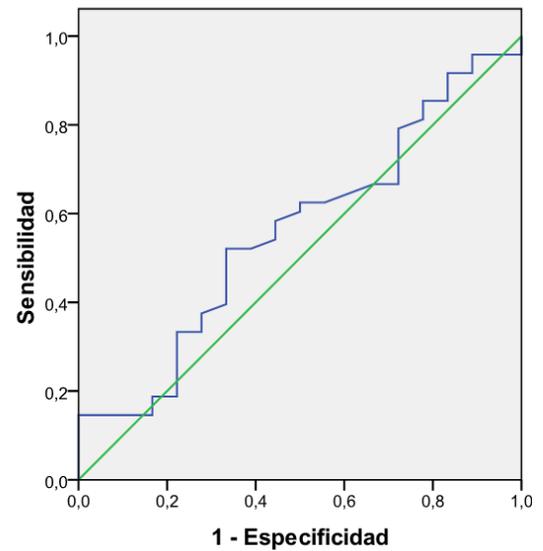


Figura 6. Curva Receiver Operating Characteristic APE pre biopsia de control vs Presencia de fibrosis



APE: Antígeno Prostático Específico, Línea verde: referencia de 50%

Figura 7. Curva Receiver Operating Characteristic APE pre biopsia de control vs Presencia de inflamación crónica

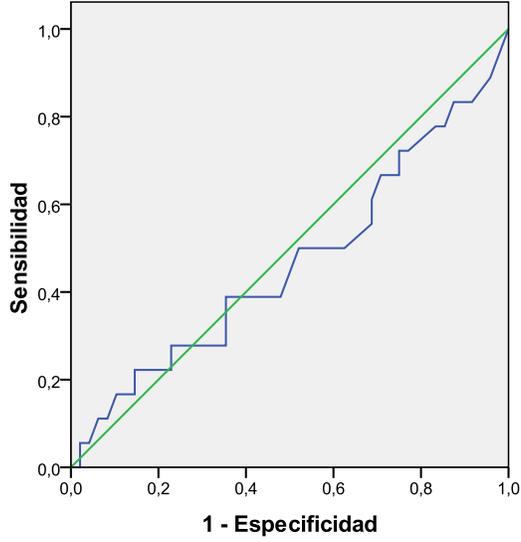


Figura 8. Curva Receiver Operating Characteristic APE diagnóstico vs Presencia de calcificaciones

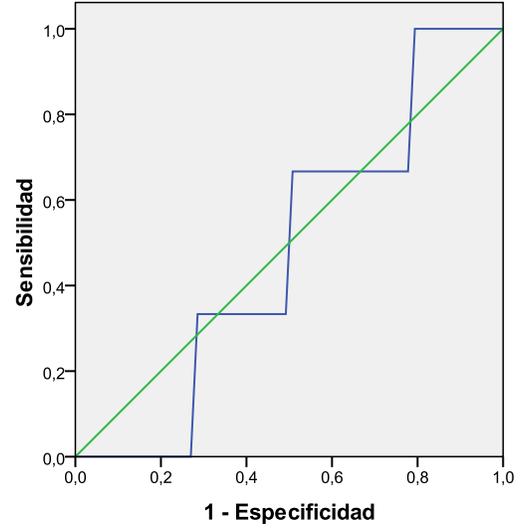


Figura 9. Curva Receiver Operating Characteristic APE vs Depósitos de hemosiderina

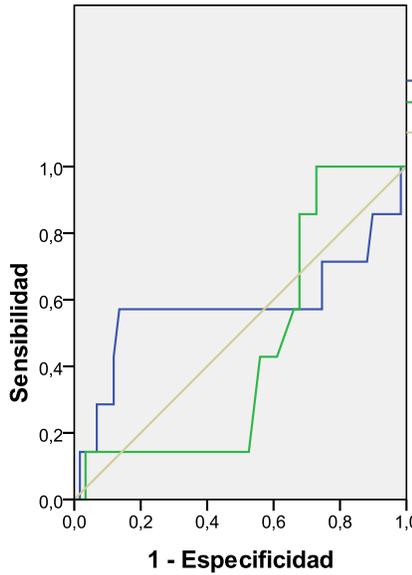
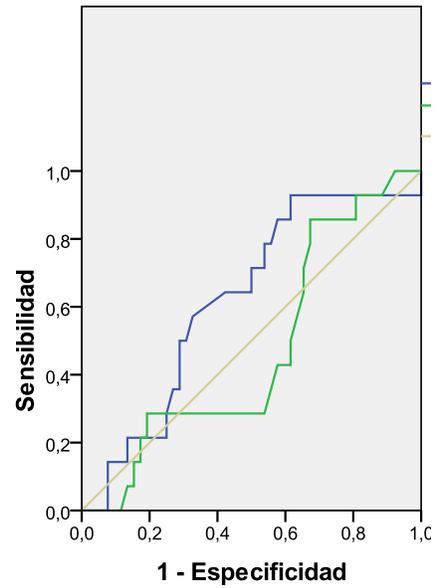


Figura 10. Curva Receiver Operating Characteristic APE vs Hialinización



APE: Antígeno Prostático Específico. Línea azul: APE diagnóstico.
Línea verde: APE pre biopsia de control. Línea beige referencia de 50%

Figura 11. Curva Receiver Operating Characteristic APE vs Infarto

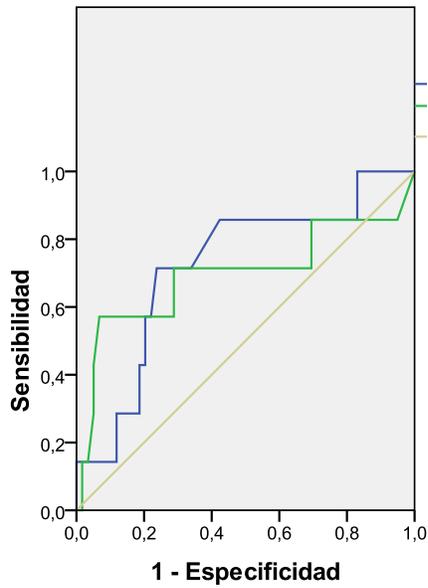


Figura 12. Curva Receiver Operating Characteristic APE vs Hiperplasia glandular

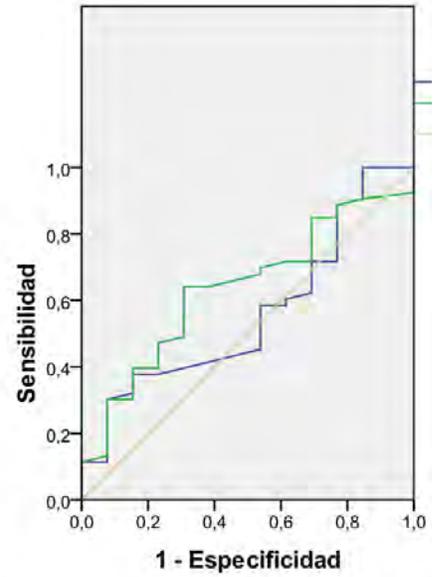


Figura 13. Curva Receiver Operating Characteristic APE vs metaplasia escamosa

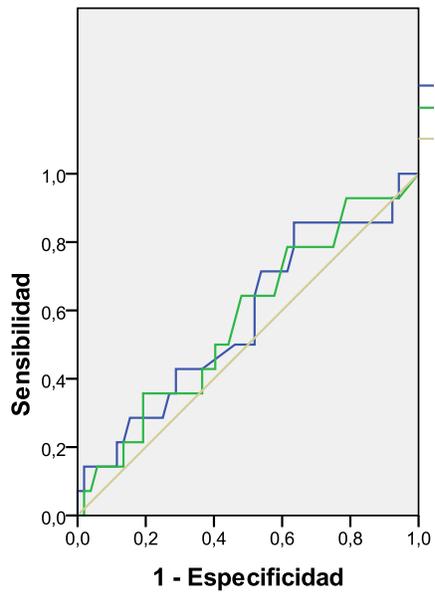
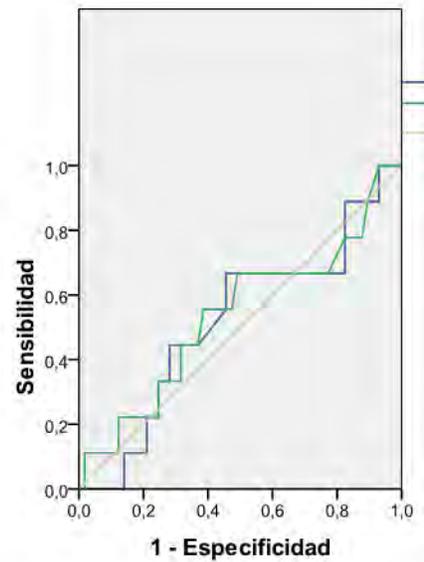
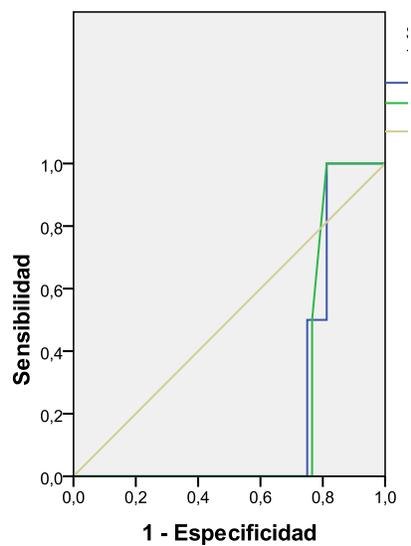


Figura 14. Curva Receiver Operating Characteristic APE vs Atrofia



APE: Antígeno Prostático Específico. Línea azul: APE diagnóstico. Línea verde: APE pre biopsia de control. Línea beige referencia de 50%

**Figura 15. Curva Receiver Operating Characteristic
APE vs Neoplasia Intraepitelial Prostática**



APE: Antígeno Prostático Específico. Línea azul: APE diagnóstico. Línea verde: APE pre biopsia de control. Línea beige referencia de 50%

Discusión

De los casos analizados, los cuales contaban con biopsia de control tras la realización de terapia con crioablación, el mayor porcentaje no presentó recurrencia del Adenocarcinoma (83%). Tanto en los casos con y sin recurrencia se encontraron diferentes hallazgos histopatológicos benignos relacionados con los cambios que presenta el tejido tras ser sometido a temperaturas de congelación.

Así mismo, en el presente estudio, se observó de manera inicial que entre ambos grupos, con y sin recurrencia de Adenocarcinoma, no hubo diferencia significativa entre los valores de Antígeno Prostático Específico al inicio y al final de la observación, sin embargo, hubo una diferencia entre ambos grupos con relación a los valores basales y finales de dicho marcador.

Por otro lado tampoco se encontró una diferencia significativa entre el grado de diferenciación del Adenocarcinoma, entre los casos con y sin recurrencia, considerando el score de Gleason al momento del diagnóstico.

En cuanto a los hallazgos benignos se observó una diferencia significativa en la inflamación crónica, debido a que una mayor cantidad de casos sin recurrencia presentaron dicho hallazgo, en comparación con los que presentaron Adenocarcinoma. Cabe mencionar que ningún caso en el grupo con recurrencia del Adenocarcinoma presentó inflamación crónica en la biopsia de seguimiento posterior a la crioablación.

Al analizar el desempeño de la determinación del Antígeno Prostático Específico no se encontró correlación alguna entre éste y su capacidad para detectar casos con recurrencia del Adenocarcinoma.

En relación al desempeño de dicho biomarcador y los hallazgos benignos se mostró utilidad pronóstica entre el Antígeno Prostático Específico y tres hallazgos benignos.

En relación a la ausencia de fibrosis y el Antígeno Prostático Específico previo a la biopsia de seguimiento en terapia con crioablación, mostró un desempeño moderado (área bajo la curva de 0.65, 67% de sensibilidad y especificidad) en el cual se determinó que un valor igual o mayor a 0,95 ng/ml predijo al 67% de los casos con ausencia o presencia de fibrosis en el análisis histopatológico.

Así mismo el Antígeno Prostático Específico mostró mayor desempeño en la detección de ausencia de calcificaciones (área bajo la curva de 0,86, 85% de sensibilidad y 67% especificidad) con un valor mayor o igual a 0.05 ng/ml, 85% de los pacientes mostraron ausencia de

calcificaciones y 67% presencia de las mismas, siendo un mejor marcador para descarte de la condición que para su detección.

Finalmente el valor del Antígeno Prostático Específico, en su determinación al momento del diagnóstico (área bajo la curva de 0.67, 61% de sensibilidad y 58% especificidad), con un valor mayor o igual a 8,9 ng/ml detectó al 61% de los pacientes con inflamación crónica y 58% de aquellos sin dicha condición en las biopsias de control posteriores a la terapia con crioablación.

Conclusiones

A partir del análisis en esta investigación, durante el periodo de estudio, se identificaron 114 casos sometidos a crioablación prostática, de los cuales únicamente 66 casos contaban con biopsia de seguimiento.

En la biopsia seguimiento de los casos de Adenocarcinoma de próstata sometidos a crioablación, el 83 % no presentó recurrencia de la enfermedad (55 casos). Todos ellos contaban con determinaciones de Antígeno Prostático Específico a los 3, 6 y 9 meses posteriores a la crioablación.

En los casos con y sin recurrencia del Adenocarcinoma, en la biopsia de seguimiento, los hallazgos histopatológicos benignos que se presentaron con mayor porcentaje fueron la fibrosis e hiperplasia glandular.

El valor de Antígeno Prostático Específico promedio, al momento del diagnóstico, fue de 8.6 ng/ml para los casos sin recurrencia y 5.9 ng/ml para los casos con recurrencia. En cuanto a sus determinaciones previas a la realización de biopsia de seguimiento los valores fueron de 0.6 ng/ml para los casos sin recurrencia y 0.9 ng/ml para los casos con recurrencia, con lo se considera que en los casos con valores de Antígeno Prostático Específico menores a 0.6 ng/ml, a un año de la realización de crioablación prostática, son de mejor pronóstico para no presentar recurrencia de Adenocarcinoma.

En la comparación entre los valores de Antígeno Prostático al momento del diagnóstico con el valor previo a la biopsia de seguimiento hubo una disminución de manera significativa en relación a los valores basales para los casos con y sin recurrencia.

Existe una diferencia significativa entre la presencia de inflamación crónica en los casos con y sin recurrencia, debido a que en los casos con recurrencia no se presentó este hallazgo histopatológico en las biopsias de seguimiento posterior a crioablación.

No existe una asociación entre los hallazgos benignos y la recurrencia del Adenocarcinoma en las biopsias de seguimiento posteriores a crioablación.

De acuerdo a la diferenciación del Adenocarcinoma (Gleason) la mayoría correspondió a un moderadamente diferenciado o Grado grupo 2, de acuerdo a la clasificación de la OMS del 2016.

En promedio el tiempo entre el diagnóstico de adenocarcinoma y la realización de la terapia con crioablación fue de 10.1 meses en los casos con recurrencia.

La determinación del Antígeno Prostático Específico al diagnóstico y previo biopsia de seguimiento, no lograron significancia estadística para la detección de recurrencia del Adenocarcinoma en las biopsias de seguimiento tras la realización de terapia con crioablación.

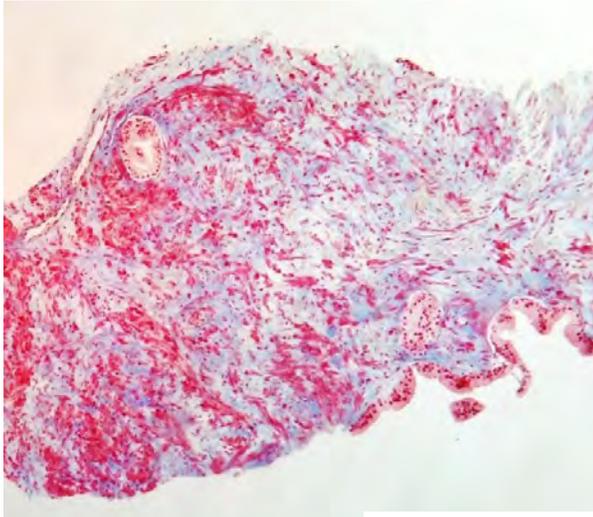
El desempeño de la determinación del Antígeno Prostático Específico como parte del seguimiento de los casos con crioablación prostática, no se correlaciona con la recurrencia del Adenocarcinoma por lo cual es necesario auxiliarse de otros métodos para su detección.

La determinación del Antígeno Prostático Específico (mayor o igual a 0,95 ng/ml) previo a la biopsia de seguimiento, en correlación a los hallazgos histopatológicos benignos mostró utilidad con fines de pronóstico en relación a la ausencia de fibrosis, con un 67% de sensibilidad y especificidad.

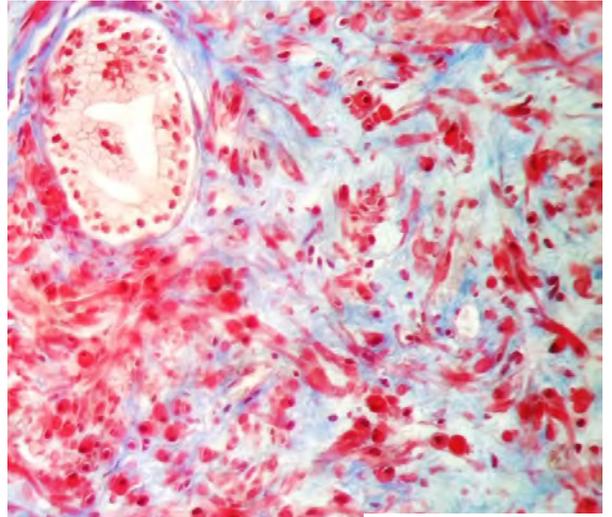
En la determinación del Antígeno Prostático Específico (mayor o igual a 8,9 ng/ml) al momento del diagnóstico detectó al 61% de los casos con inflamación crónica y 58% sin dicha condición en las biopsias de control posteriores a la terapia con crioablación (61% de sensibilidad y 58% de especificidad).

El Antígeno Prostático Específico (mayor o igual a 0.05 ng/ml) en relación a la ausencia de calcificaciones detectó la 85% de los casos, siendo éste un mejor marcador para descartar dicha condición (85% de sensibilidad y 67% de especificidad).

Fotomicrografías



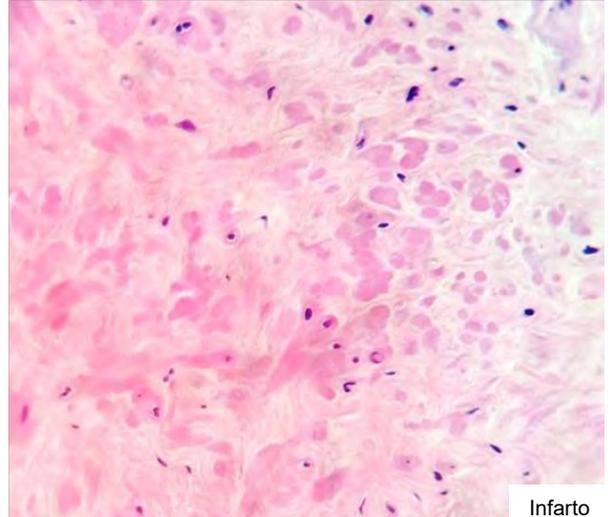
Fibrosis del estroma



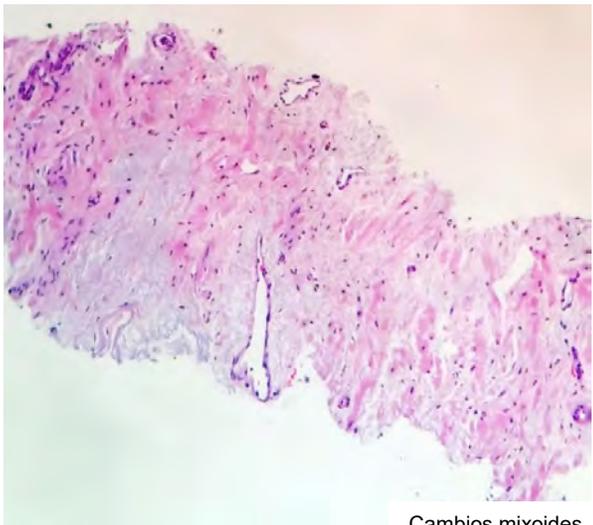
Fibrosis del estroma



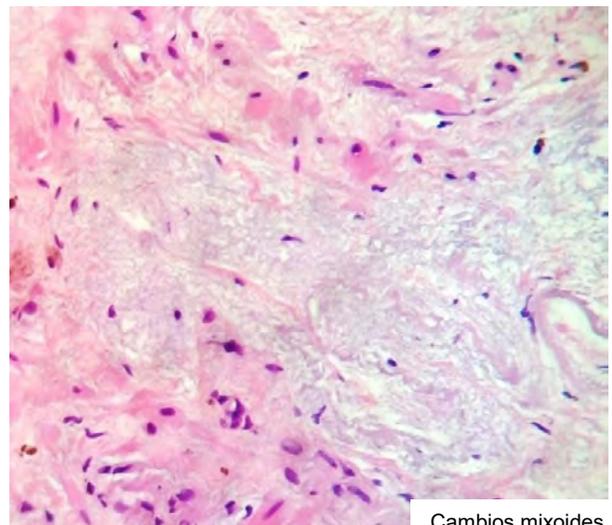
Infarto



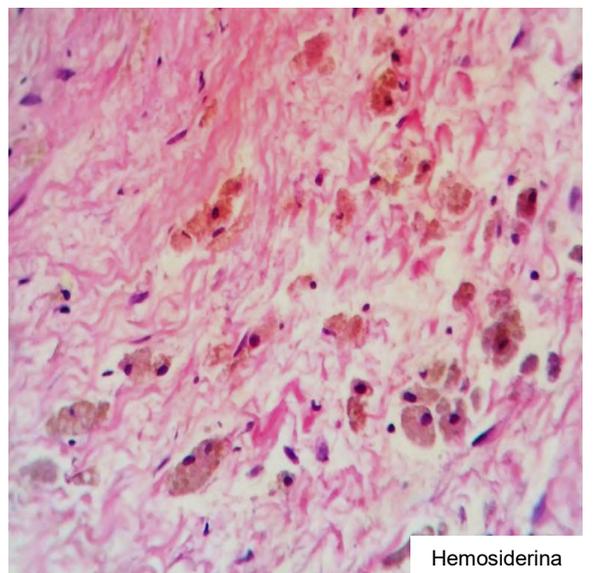
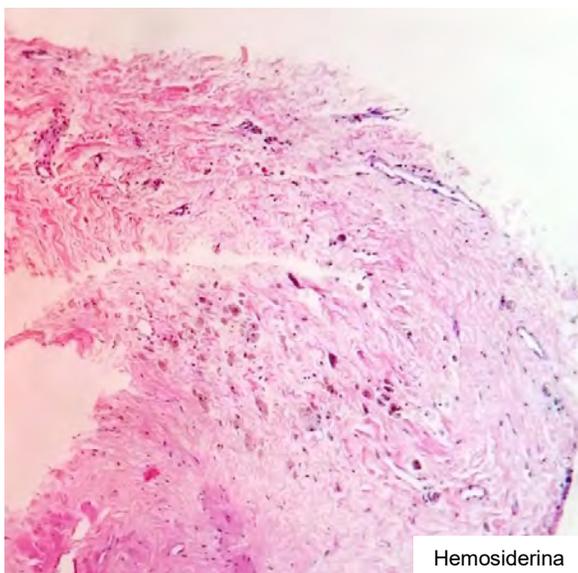
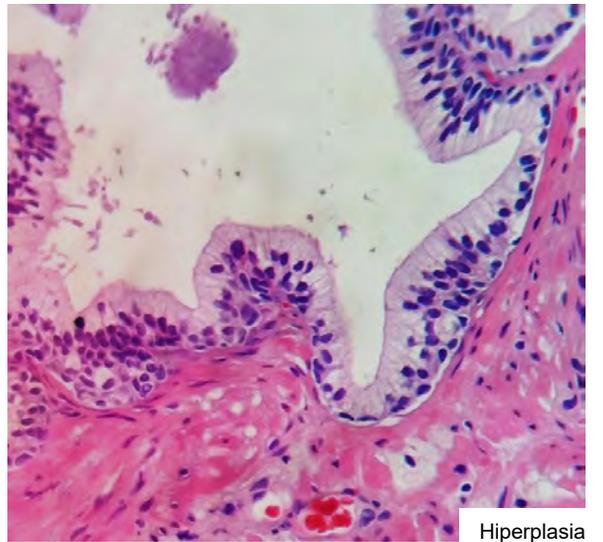
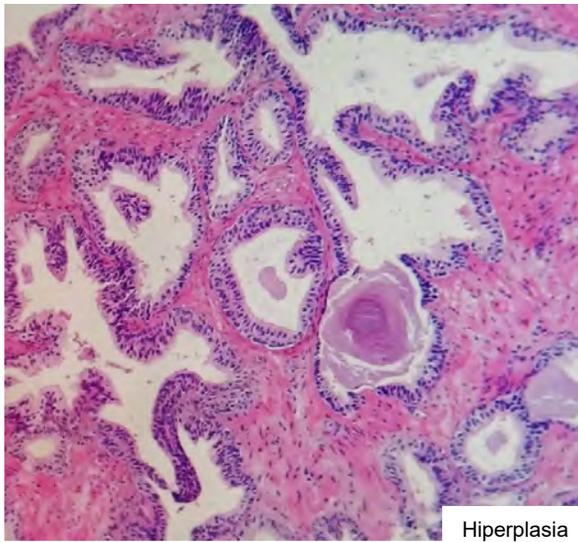
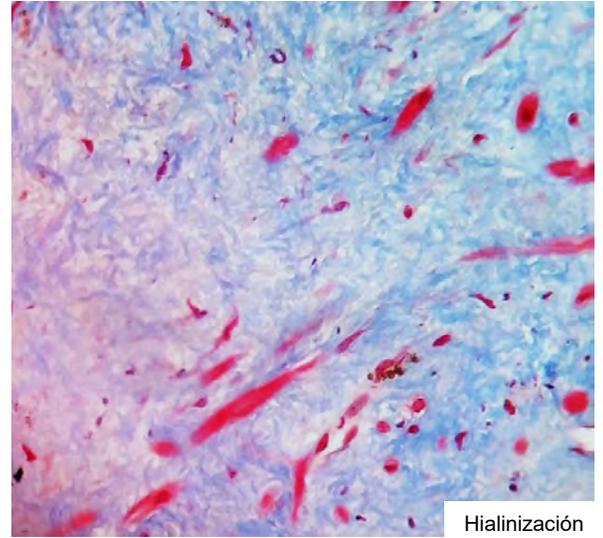
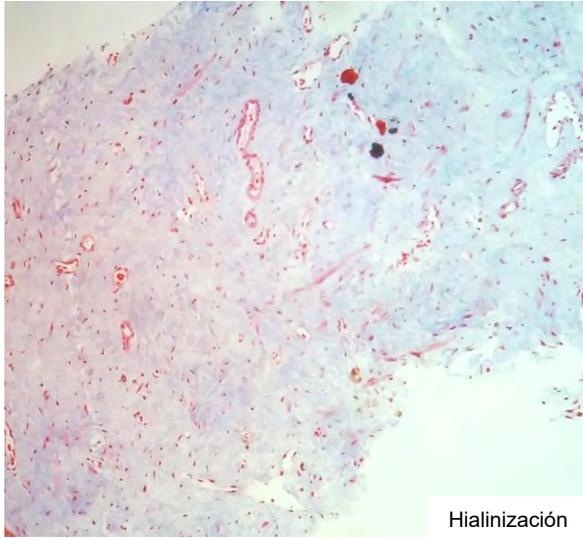
Infarto

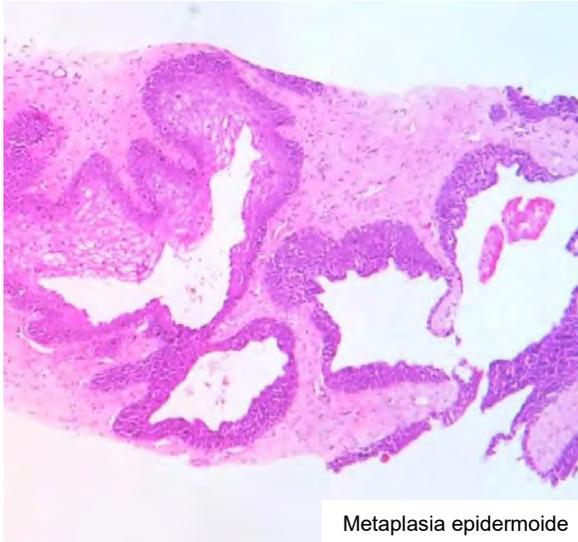


Cambios mixoides

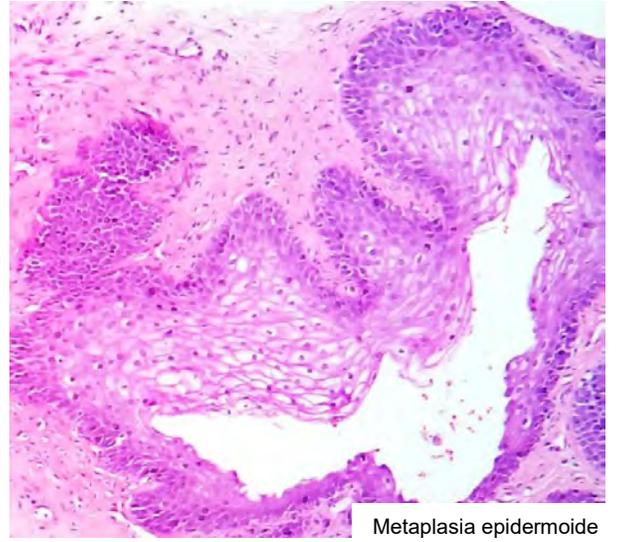


Cambios mixoides

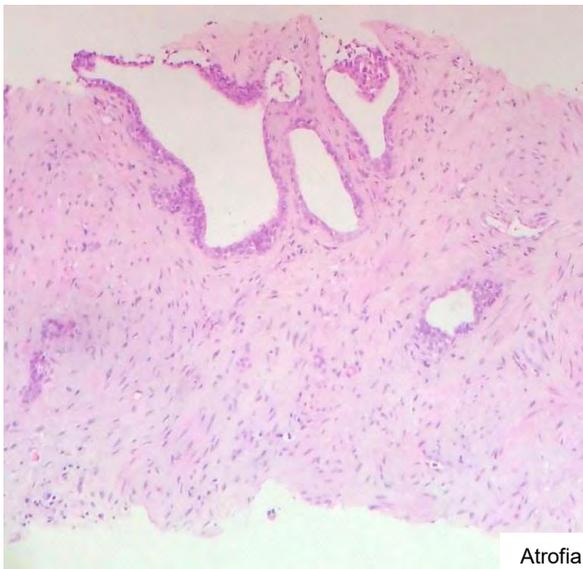




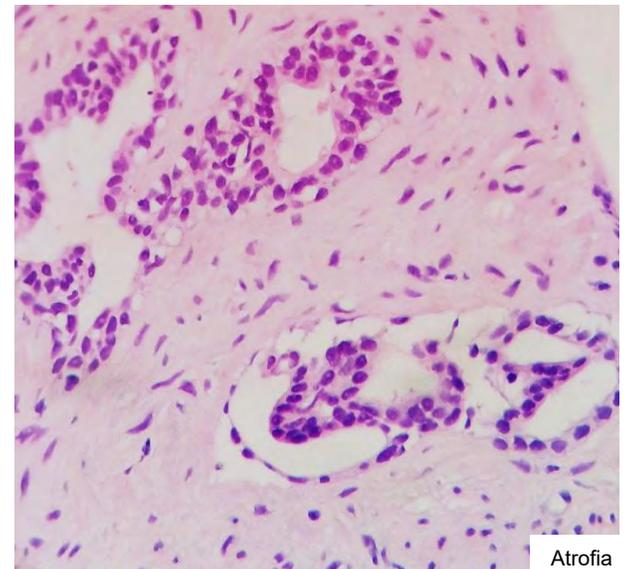
Metaplasia epidermoide



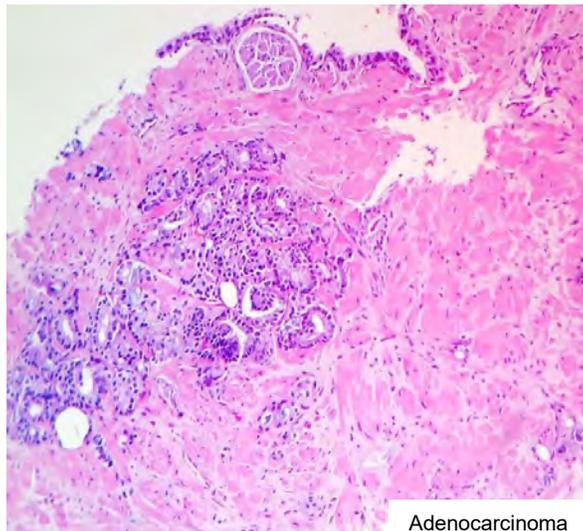
Metaplasia epidermoide



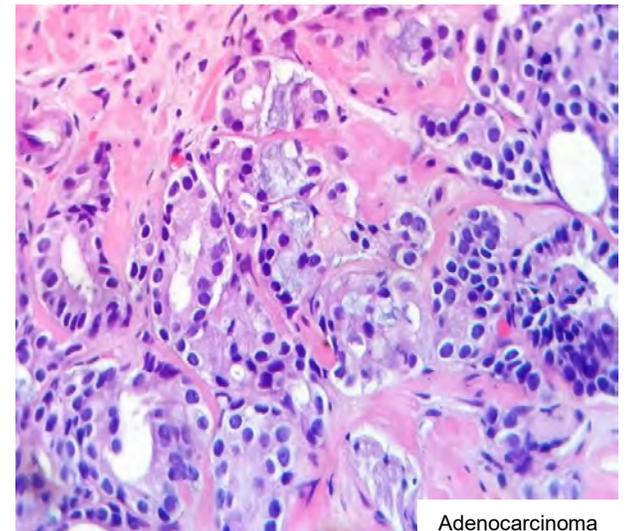
Atrofia



Atrofia



Adenocarcinoma



Adenocarcinoma

Anexo 1

Benign causes for an elevated PSA

Benign prostatic hyperplasia
Acute prostatitis
Subclinical inflammation
Prostate biopsy
Cystoscopy
TURP
Urinary retention
Ejaculation
Digital rectal examination
Perineal trauma
Prostatic infarction

Referencias bibliográficas

1. Erik Efraín Sosa-Durán, Francisco Mario García-Rodríguez. Revista Mexicana de Anestesiología, Panorama epidemiológico del cáncer en México. Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México. 2013, 36:130-132
2. Salas-Cabrera R, Rodríguez-Expósito F, Sagué-Larrea JL, et al. Factores de Riesgo en el Cáncer de la Próstata. Criterios de expertos (Método Delphi). Ciencias Holguín 2009
3. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en, Sistema nacional de vigilancia epidemiológica, Junio 2011
4. Consejo de Salubridad General. Prevención y Detección Temprana del Cáncer de Próstata en el Primer Nivel de Atención (Guía de Práctica Clínica). México: Secretaría de Salud; 2008.
5. Consejo Nacional de Población. Principales causas de mortalidad en México 1980 - 2007. Documento de Trabajo para el XLIII Periodo de Sesiones de la Comisión de Población y Desarrollo "Salud, morbilidad, mortalidad y desarrollo". México: CONAPO; 2012.
6. Rodríguez-Dorantes M1, Salido-Guadarrama AI, García-Tobilla P. Prostate cancer detection using a noninvasive method for quantifying miRNAs. *Methods Mol Biol*. 2014.
7. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata en un Segundo y tercer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2010
8. Guidelines on Prostate Cancer European Association of Urology, 2015.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. 2008
10. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline (NICE). 2008
11. *J Urol*. Jones JS, Rewcastle JC, Donnelly BJ. E hole Gland Primary Prostate Cryoablation: Initial Result From the Cryo On-Line Data Registry. 2008; 554-558.
12. *J Urol*. Han KR, et al. Treatment of Organ Confined Prostate Cancer with Third Generation Cryosurgery: Preliminary Multicenter Experience. 2003; 1126-1130.
13. Pontones Moreno, JL.; Morera Martinez, JF. Criocirugía en el tratamiento del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2007; 211-232.
14. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998;37:171.
15. Hollister WR, Mathew AJ, Baust JG, van Buskirk RG. *Mol Urol*. The effects of freezing on cell viability and mechanism of cell death in an in vitro human prostate cancer cell line. 1998;2:13-18.
16. Dachs GU, Stratford IJ. *Br J Cancer*. The molecular response of mammalian cells to hypoxia and the potential for exploitation in cancer therapy. 1996;Suppl 27: S126-132.
17. Xiaofeng Chang *nt Urol Nephrol*. Salvage cryosurgery for locally recurrent prostate cancer after primary cryotherapy. 2015, 47:301–305
18. Jonathan I. Izawa. Departments of Urology and *Pathology, The University of Texas, M.D. Histological changes in prostate biopsies after salvage cryotherapy: effect of chronology and the method of biopsy. 2006

19. Casey Gooden MDa, Peter T. Nieh MD^{b,c}, Adeboye O. Osunkoya MD Histologic findings on prostate needle core biopsies following cryotherapy as monotherapy for prostatic adenocarcinoma.
20. Bonney WW, Fallon B, Gerber WL, et al. Urology. Cryosurgery in prostate cancer: survival. 1982; 37-42.
21. Bostwick DG, Meiers I. Arch Pathol Lab Med. Diagnosis of prostatic carcinoma therapy. 2007, 370-371
23. Evans AJ, Ryan P. Adv Anat Pathol. Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. 2011; 281-293.
24. John F. Ward and J. Stephen Jones. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. Department of Urology, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, and Department of Regional Urology, Glickman Urological and Kidney Institute at Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA
25. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy american society for therapeutic radiology and Oncology consensus panel. Clinical Investigation. PI1 SO360-3016(97)00002-3
26. David A. Levy, Louis L. Pisters* and J. Stephen Jones. Prognostic value of initial prostate-specific antigen levels after salvage cryoablation for prostate cancer. Department of Regional Urology, Glickman Urological and Kidney Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, H, and Department of Urology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA. 2009
27. David A. Levy, Jianbo Li, and Stephen Jones . Prostate Cancer Impact of Disease Burden on Cryoablation Prostate-specific Antigen Outcomes. Urology 2009
28. Judd W Moul, MD, FACS W Robert Lee, MD, MS, MEd. Rising serum PSA following local therapy for prostate cancer: Definition, natural history, and risk stratification. 2013
29. S Cytron; D Greene; U Witzsch; P Nylund; TE Bjerklund Johansen. Cryoablation of the Prostate: Technical Recommendations. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(4):339–346
30. Gabriel Molina y María F. Rodrigo Estadística descriptiva en Psicología Curso 2009-2010.
31. Méndez, I, Namihira D, Moreno L, Martínez, C El protocolo de Investigación. Ed Trillas 2015.