

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA

**Hospital Antonio Lenín Fonseca
Departamento de Urología.**



**Tesis para optar al título de
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

Correlación diagnóstica entre el antígeno prostático específico (PSA) y biopsia prostática para la detección temprana del Cáncer de Próstata en pacientes de Urología del Hospital Antonio Lenin Fonseca, Managua 2013.

Autor:

Dra. Meyling Trujillo Rostrán
Medico residente de Urología
HEALF

Tutor Científico:

Dr. Alberto Guadamuz
Cirujano Urólogo.
HEALF

Asesor Metodológico:

Dr. Juan Centeno
Especialista en Salud Pública

Managua, Febrero del 2015.

DEDICATORIA

A Dios: por darme la vida y la fortaleza para permitir culminar con esta etapa de mi vida.

A mi hija: Aissa Valentinne, quien es la razón de mi vida.

A mis padres y hermanos: que son ejemplos en todos los aspectos de la vida y me apoyaron para emprender y culminar esta carrera.

A Carlos Roberto: Por su apoyo y compañía incondicional en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: fuente de sabiduría perfecta.

A mis padres y hermanos: verdaderos artífices de los logros de mi vida.

A mi tutor: Dr. Alberto Guadamuz, quien a través de sus conocimientos y tiempo dedicado, me brindó su apoyo desinteresado en mi formación como urólogo y en la elaboración de este estudio.

A mis maestros Dr. Leonardo Rayo y Dr. Francisco Hernández, Dr. Lúquez, quienes contribuyeron a mi formación profesional.

.

OPINIÓN DEL CATEDRÁTICO GUÍA

El cáncer de próstata es una causa de muerte en nuestros pacientes, y en nuestro medio el número de casos viene en aumento. En nuestra unidad de salud, la principal forma para diagnosticarlo es la Biopsia prostática Ecodirigida.

El excelente trabajo de la Dra Trujillo nos orienta al seguimiento y diagnóstico precoz del Cáncer de Próstata en estos pacientes y al mismo tiempo nos ayuda a orientarlos acerca del manejo temprano, ante una sospecha de éste, al mismo tiempo verifica si realmente todos los pacientes que se presentan en nuestra consulta con PSA alterado, resultan en Ca de próstata al momento de realizarles la Biopsia de próstata; Y no sólo se conforma con esto, sino que también relaciona el Tacto dígito rectal, con los resultados de Biopsia para confirmar si hay una estrecha relación entre este hallazgo clínico y este resultado histopatológico.

La información que puede extraerse del estudio es de vital importancia: no sólo nos estamos enterando de la especificidad y sensibilidad del PSA como principal indicativo de Biopsia prostática, sino de los beneficios que nos trae la realización de ésta para cada paciente.

El estudio de la Dra Trujillo es un estudio muy valioso, el cual no sólo contribuirá a mejorías en el servicio de Urología, sino también a un manejo mucho más humanizado del paciente con sospecha de cáncer de próstata. No dudo en recomendar su lectura, y no dudo en decir que se trata de un estudio muy bien elaborado de vital importancia para la Urología en nuestro país.

Dr. Alberto Guadamuz

RESUMEN

Objetivo del estudio: nuestro principal objetivo era verificar la relación existente del Cáncer de Próstata, entre el resultado del PSA y la biopsia prostática en pacientes atendidos durante el año 2013 en el servicio de urología del HEALF.

Material y método: Se realizó un estudio clínico de *CORRELACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS* con el fin de someter a dos procedimientos diagnósticos en la identificación del Cáncer de Próstata y verificar el grado de concordancia entre los mismos.

Dichas pruebas correspondieron a:

Prueba 1: Dosificación sanguínea de Antígeno Prostático Específico (PSA)

Prueba 2: Realización de Biopsia para la identificación histológica del Cáncer de Próstata.

La fuente de información fueron los expedientes clínicos. La información se introdujo a una base de datos elaborada con el Programa Epidemiológico Epi-Info Versión 7 (CDC, Atlanta, Julio 2014), además para las pruebas estadísticas complementarias se utilizó el programa SPSS V.20 para el procesamiento y análisis.

Resultados: La mayoría de pacientes tenía 70 años o más, eran urbanos, con baja escolaridad y a pesar de su edad empleados. Y respondiendo a nuestro principal objetivo: de todos los pacientes (77) estudiados, sólo un 23 % de ellos resultaron positivos para el cáncer de próstata al momento de la Biopsia.

Recomendaciones: Se recomienda insistir en la población sobre el chequeo prostático temprano, al mismo tiempo que se facilite a la población en todos los niveles de atención personal especializado para la captación temprana de estos pacientes, ya que se ha vuelto un problema de salud pública en la población masculina.

Palabras claves: *Antígeno prostático específico, tacto digito rectal, Biopsia de Próstata.*

INDICE

	Página
1. Introducción.....	7-8
2. Antecedentes	9-10
3. Justificación.....	11
4. Planteamiento del problema	12
5. Hipótesis	13
6. Objetivos	14
7. Marco teórico.....	15-41
8. Metodología.....	42-43
9. Operacionalización de variables.....	44
10. Resultados.....	45-47
11. Discusión.....	48-49
12. Conclusiones.....	50
13. Recomendaciones	51
14. Bibliografía.....	52-53
15. Anexos.....	54-65

1. INTRODUCCIÓN

El Cáncer de próstata se considera como una de las primeras neoplasias más frecuentes en varones y la segunda causa de muerte neoplásica en varones de nuestro medio.^{1, 2, 3,4}

Su incidencia con la edad llegando hasta el 80% a los 80 años en autopsias, aunque la incidencia de cáncer clínico es mucho más baja.^{1, 2,7,8}

Antes de la era del antígeno prostático específico (PSA), un tercio de los hombres con cáncer de próstata (CaP) presentaba metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, pero en la actualidad, es cerca de 5%-10 %. A pesar de estos cambios el CaP aún representa la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en los hombres en Norte y Sur América. En los Estados Unidos donde existen buenas estadísticas, se gastan aproximadamente 12 mil millones de dólares cada año en el tratamiento de CaP. En América Central y el Caribe, el CaP representa la principal causa de muerte en hombres.

Una de las formas tempranas en la detección del cáncer de Próstata, es el cribado (screening) poblacional o de masas es la búsqueda del cáncer en pacientes asintomáticos iniciada ya sea por un investigador para un estudio, el cribado oportunístico o diagnóstico precoz es la búsqueda del cáncer en casos individuales iniciada por el médico o por el propio paciente, en ambos casos el objetivo es la reducción de la mortalidad y la ganancia de años de vida ajustada por calidad de vida, para esto, es necesario la realización de un PSA y tacto rectal, incluso deben ofrecerse a pacientes asintomáticos entre los 45 y los 75 años siempre y cuando el paciente acepte.^{1, 2,12}

La supresión de la función testicular endocrina sigue representando el patrón oro en el tratamiento paliativo en etapas avanzadas o metástasis del CaP. Desde los estudios fundamentales de Huggins y Hodges en 1941, las estrategias que suprimen los andrógenos se han convertido en el pilar del tratamiento del CaP avanzado. Básicamente, el tratamiento de privación androgénica (AD) es capaz de inducir una remisión en 90 % de los pacientes con CaP, la mediana de la supervivencia libre de progresión oscila de 18 a 34 meses.^{1, 13,14}

El método más antiguo de la AD está representado por la orquiectomía bilateral, lo que significa un tratamiento definitivo para el paciente. El tratamiento con dietilestilbestrol (DES) fue descrito como el primer método de la castración reversible. En la actualidad, la castración médica se logra ya sea por los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), que han estado disponibles desde la década de 1980 o por antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que se aprobaron a finales de la última década. El uso de antiandrógenos sigue siendo la limitación del aumento inicial de la testosterona (fenómeno de destello) bajo el tratamiento con análogos de la LHRH. Alternativamente, también se pueden utilizar como monoterapia, especialmente en pacientes con la carga metastásica terminal con la consideración de una mejor calidad de

vida, pero sólo ligeramente con un período más corto libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la castración.^{13,14}

La orquiectomía bilateral representa un método probado con una excelente eficacia oncológica y un rápido inicio de acción, el cumplimiento es definitivo, los efectos secundarios son mínimos y no tiene un impacto negativo serio en la evolución de estos pacientes en comparación con la castración médica con un alto costo-beneficio comparado con la castración médica. Sin embargo, las consecuencias psicológicas debido a la pérdida de los testículos representan una desventaja frente al tratamiento médico.^{12, 13,14}

2. ANTECEDENTES

En Nicaragua el cáncer de próstata ocupó la cuarta causa de muerte por enfermedad maligna en el 2007, 2008 y 2009, principalmente en mayores de 50 años. ^{1,7}

A continuación se describen algunos estudios relevantes sobre neoplasias de la próstata:

Rojas, estudió 301 pacientes a quienes se les realizó biopsia de próstata durante el período de enero de 2001 a diciembre de 2004. El 81.6 % de los pacientes eran mayores de 70 años, el 51.3 tenían un antígeno prostático (PSA) sérico de más de 10 ng/mL. En este estudio se recomienda una sistematización de las escalas diagnósticas para el cáncer de próstata, haciendo énfasis en el examen digito rectal o tacto rectal (TR), niveles de antígeno prostático libre (PSA) y ecografía transrectal. ^{1,8}

Guevara realizó un estudio descriptivo en el HEALF entre Enero 2009 a noviembre 2011 (n=53). Se encontró que la frecuencia de Cáncer de Próstata con diagnóstico incidental en pacientes sometidos a resección transuretral fue de 18.9%. Además, se concluyó que predominaron los pacientes mayores de 70 años; los valores más altos de PSA pueden ayudar a predecir la ocurrencia de cáncer; en pacientes con síntomas obstructivos, PSA elevado y biopsias negativas, la RTU es diagnóstica y terapéutica; la asociación de las tres modalidades diagnósticas, el tacto rectal, la concentración sérica de PSA, y las biopsias prostáticas transrectales para predecir cáncer incidental; el puntaje de Gleason fue de 2+2=4 (10%), 3+3=6(40%), 3+4=7(20%), 4+3=7(30%).^{7,9}

Portilla realizó un estudio descriptivo en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, en 127 pacientes con diagnóstico de CaP y sometidos a orquiectomía simple bilateral, durante 4 años (2006-2009). Se analizan las siguientes variables: edad, el puntaje de GLEASON, el PSA pre y post operatorio, el tiempo de doblaje y el tiempo de doblaje inverso teniendo en cuenta los valores de PSA antes y después de la orquiectomía, también se analizó los pacientes que recibieron alguna terapia previa a la orquiectomía con intención curativa. El tiempo de doblaje del PSA y su inverso se calculó a través de la página web del Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center (www.mskcc.org). El 14.9% de los pacientes tenía prostatectomía radical previa, 10.2% radioterapia previa por intención curativa. El promedio de edad fue de 72 años. El 43% tenía metástasis óseas al momento del tratamiento. El promedio de PSA inicial y post orquiectomía fue de 206.5 ng/ml y

30.2ng/ml. El tiempo de doblaje vario entre 2-20 meses (media 11.5 meses) y el tiempo de doblaje calculado a la inversa varía entre 0 a 7.2 meses. El promedio de disminución global de PSA en los post orquiectomía fue de 14.6% y en 1.5% no hubo descenso. La letalidad al final fue de 3.9%. Concluyeron que el tiempo de doblaje fue muy útil para predecir el riesgo de progresión de la enfermedad y el tiempo inverso calculado posterior a la orquiectomía puede ser una herramienta útil en el seguimiento de estos pacientes para determinar a futuro riesgo de recaída bioquímica, pero hace falta estudios comparativos más extensos y con un tiempo de seguimiento más largo para poder afirmarlo.¹⁰

3. JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio, el Cáncer de próstata, actualmente representa un problema de salud pública para el Ministerio de Salud, así mismo para la población masculina después de la cuarta o quinta década de la vida. La mayoría de estos pacientes acuden de forma tardía a su chequeo prostático lo que representa desventaja para su evolución y opciones de tratamiento curativo.

Por lo tanto, el actual Gobierno de Unidad y Reconciliación Nacional está ofertando a la población nicaragüense la atención en salud con calidad, para ello es necesario que haya un seguimiento estricto y medidas que permitan garantizar los procesos de prevención, proveer el manejo diagnóstico y terapéutico para asegurar dicha atención, no obstante la población masculina debe acudir periódica y tempranamente a las unidades de salud, para la captación y seguimiento temprano.

En apoyo a este compromiso de gobierno, se realizó este estudio dirigido a pacientes en los cuales se captaron alteraciones al momento de su chequeo prostático, por lo que se sometieron a una biopsia prostática y de esta manera se correlacionó la eficacia diagnóstica del Antígeno Prostático Específico en relación a los resultados de la biopsia, al mismo tiempo, podremos ofertar tempranamente las diferentes conductas terapéuticas curativas o paliativas a dichos pacientes y continuar promoviendo la captación temprana de los mismos, a través de recomendaciones y sugerencias al servicio nacional de Urología y al servicio de salud en general.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Cáncer de próstata es una de las patologías más frecuentes consultadas en el servicio de urología.

Pese a que existen estudios que demuestran la estrecha relación entre el PSA alterado y el Ca prostático confirmado por biopsia prostática, en la práctica clínica no siempre se obtiene el mismo resultado diagnóstico en todos estos pacientes.

Por tal motivo se ha considerado con este estudio determinar el grado de correlación que pueda existir entre ambos procedimientos y poder así responder la siguiente interrogante:

¿Realmente todos los pacientes con PSA alterados resultan positivos para un Ca de Próstata al momento de realizar la biopsia prostática, en el servicio de Urología del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca durante el año 2013?

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con PSA alterados resultan en Cáncer de próstata al momento de realizar la biopsia prostática.

6. OBJETIVOS

Objetivo general:

Verificar la relación existente del Ca de Próstata, entre el resultado del PSA y la biopsia prostática en pacientes atendidos en el año 2013 en el servicio de urología del HEALF.

Objetivos específicos:

- 1) Conocer las características sociodemográficas de los pacientes que acudan al servicio de urología, durante el año 2013 con PSA alterado.
- 2) Señalar los antecedentes personales patológicos asociados de los pacientes en estudio.
- 3) Relacionar el examen digito-rectal y los niveles de PSA en los pacientes en estudio.
- 4) Medir la correlación entre los resultados entre PSA alterados y el resultado de biopsia prostática.

7. MARCOTEÓRICO

CÁNCER DE PRÓSTATA

Epidemiología^{1,2}

Se considera como la primera neoplasia más frecuente en varones y la segunda causa de muerte neoplásica en varones de nuestro medio.

Su incidencia con la edad llegando hasta el 80% a los 80 años en autopsias, aunque la incidencia de cáncer clínico es mucho más baja.

FACTORES DE RIESGO

1. **Edad.**
2. **Influencia hormonal.**
3. **Factores dietéticos:** las grasas animales aumentan el riesgo, mientras que alimentos ricos en vitamina E y D, selenio, zinc, isoflavonas, carotenoides y licopenos (frutas, verduras y cereales) disminuyen el riesgo.
4. **Factores genéticos:** si hay un familiar de 1er grado afecto el riesgo se dobla y si hay dos el riesgo se multiplica entre 5 y 11 veces. El 9% de los pacientes tienen un verdadero CP familiar, definido como tres o más familiares afectados o dos diagnosticados antes de los 55 años.
5. **Factor racial:** El doble de frecuencia en la raza negra que en la blanca o asiática.^{2,3}

Histología^{1,2}

Adenocarcinoma acinar (95%):

Localización:

El 80-85% del cáncer de próstata (CaP) aparece en la zona periférica, el 10- 15% en la transicional y el 5-10% en la central.

Grado de Gleason: el hecho de que el CP sea un tumor heterogéneo y en ocasiones multifocal, con distintos patrones de crecimiento en la misma muestra, y de que el pronóstico del paciente sea intermedio entre los dos patrones predominantes, hizo que Gleason considerara en cada tumor un grado para el patrón primario (el predominante) y otro para el secundario. Puede existir un patrón terciario, pero que no entra en la suma de los dos grados predominantes, salvo en el caso de las biopsias prostáticas.

Pieza Quirúrgica: Se suma el grado del patrón primario y del secundario. Para que un patrón se tenga en cuenta como secundario debe ocupar al menos un 5%.

Biopsia Transrectal: Se suman el grado primario y el peor, aunque ocupe <5%.

Los grados van desde 1 (bien diferenciado) hasta 5 (anaplásico). El score de Gleason o suma de los dos grados (entre 2 y 10) tiene valor pronóstico:

- 2-4: buen pronóstico
- 5-6: pronóstico intermedio
- 7: el grado 4+3 es más cercano al grupo de mal pronóstico, mientras que el 3+4 se acerca más al grupo de pronóstico intermedio
- 8-10: mal pronóstico.

Neoplasia prostática intraepitelial (PIN) de alto grado: Es la única lesión precursora reconocida del CP. Ha dejado de ser indicación de re-biopsia, salvo cuando el PIN es muy extenso en la primera biopsia (riesgo de asociación a CP concomitante).

Proliferación atípica de acini pequeños (ASAP): Cuando existen alteraciones sin todas las características definitorias del adenocarcinoma o bien el nº de acini es insuficiente para el diagnóstico de cáncer. Es indicación de re-biopsia (45-60% positivas).

Variantes del adenocarcinoma: Ductal o endometrioides, mucinoso, glomeruloides, pseudohiperplásico, xantomatoide, atrófico.

Carcinoma transicional de uretra prostática o de ductos prostáticos: Se considera un tumor uretral y se estudia como tal. Puede ser multicéntrico y su hallazgo obliga a investigar el resto del tracto urinario y es hormono-resistente.

Otros: Carcinoma neuroendocrino, de células pequeñas, de células en anillo de sello, sarcomatoide, linfopiteliomatoide, cribiforme, escamoso, rabdomiosarcoma, metastásico.

Patrón de diseminación

- **Diseminación local:** Crecimiento lento, se extiende localmente por invasión de la cápsula hasta alcanzar el espacio periprostático, las vesículas seminales o la base de la vejiga.
- **Diseminación a distancia:** Las adenopatías son primariamente obturadoras e hipogástricas. Las metástasis óseas son más frecuentemente osteoblásticas, y aparecen sobre todo en columna, fémur proximal, pelvis, costillas y cráneo. Las viscerales son más raras.

Cribado poblacional y diagnóstico precoz^{2,3}

Conceptos: El cribado (screening) poblacional o de masas es la búsqueda del cáncer en pacientes asintomáticos iniciada por un investigador para un estudio, mientras que el cribado oportunístico o diagnóstico precoz es la búsqueda del cáncer en casos individuales iniciada por el médico o por el propio paciente. En ambos casos el objetivo es la reducción de la mortalidad y la ganancia de años de vida ajustada por calidad de vida. La de la mortalidad debida al cribado del cáncer de próstata con PSA no está absolutamente probada.

Recomendaciones: PSA y tacto rectal debe ofrecerse a pacientes asintomáticos entre los 45 y los 75 años siempre que el paciente acepte que el beneficio no está demostrado.

- *Tacto rectal:* Búsqueda de nódulos indurados o difuso de la consistencia de uno o ambos lóbulos, fijación a estructuras vecinas.
Sensibilidad del 70-80% y especificidad del 93,5%.
Un tacto rectal sospechoso siempre es indicación de biopsia, independientemente del PSA.
- *Antígeno prostático específico (PSA):* Es una serín-proteasa producida casi exclusivamente por las células epiteliales prostáticas.
Es órgano-específica pero no cáncer-específica.

Valores de corte: en general se considera normal hasta 4 ng/mL y patológico por encima de 10 ng/mL. Sin embargo, hay que tener en cuenta lo siguiente:

1. Con psa 0-0,5 hay un 6,6% de riesgo de cáncer,
2. Con psa 0,6-1 riesgo 10,1%,
3. Con psa 1,1-2 riesgo 17%,
4. Con psa 2,1-3 riesgo 23,9%,
5. Con psa 3,1-4 riesgo 26,9%.
6. En pacientes jóvenes debe considerarse un psa >2-3 ng/ml como patológico.

El problema de rebajar mucho las cifras de corte es la detección y sobretreatmentode cánceres clínicamente insignificantes.

Ratio PSA libre/PSA total: Es la forma más extendida de aumentar la especificidad del PSA para distinguir HBP de CaP cuando el PSA total está entre 4 y 10 ng/mL. Con ratio libre/ total <0,1 las biopsias son positivas en el 56% de los casos, mientras que con ratio >0,25 sólo el 8%. La mayoría de los centros indican biopsia con ratio <0,20-0,22.

PSA velocidad (PSAV) y tiempo de duplicación del PSA (TDPSA): PSAV mide el anual de PSA en ng/mL y TDPSA mide el exponencial del PSA. Ambas medidas tienen valor pronóstico tras el tratamiento del CaP, pero su valor diagnóstico es limitado.

Falsos positivos: Manipulación prostática (sondaje, masaje prostático, biopsia), inflamación de la glándula, HBP grande. Se recomienda esperar 20 días tras una manipulación o una infección para obtener una determinación fiable del PSA.

Falsos negativos: En estadios localizados las cifras pueden ser normales.

Tras prostatectomía radical: el PSA debe ser <0,04 ng/mL. La progresión se define como 2 valores consecutivos de PSA \geq 0,2 ng/mL tras la prostatectomía radical.

Tras radioterapia: Antes se consideraba la progresión como 3 aumentos consecutivos de PSA, pero la ASTRO en 2006 pasó a definir la progresión bioquímica como un del PSA \geq 2 ng/mL sobre el PSAnadir (valor inferior de PSA alcanzado tras la radioterapia).

Tras hormonoterapia: Se considera un cáncer resistente a la castración cuando:

1. Tres aumentos consecutivos sobre el PSAnadir resultando en dos aumentos del 50% sobre el nadir, con PSA >2 ng/mL.
2. Testosterona <50 ng/dL.
3. Intento de retirada del antiandrógeno al menos durante 4 semanas.
4. Progresión de PSA a pesar de manipulaciones hormonales.

Diagnóstico de confirmación:^{1, 2, 3}

Biopsia prostática

Indicaciones:^{2,3}

Tacto rectal sospechoso, PSA >10 mg/mL, o PSA entre 4-10 ng/mL (2-10 ng/mL en jóvenes) con ratio PSA libre/total <0,2.

En pacientes añosos con PSA altos y tacto rectal sospechoso no es preciso confirmación histológica (el resultado no modificaría el Tratamiento); sin embargo resulta necesario y conveniente realizar biopsia de próstata para seguimiento de familiares cercanos.

Preparación del paciente:

1. Eliminación de fármacos antiagregantes o reversión de anticoagulación.
2. Enema CASEN® 250 mL la noche anterior y otro la misma mañana de la biopsia.
3. Profilaxis con una quinolono. Alternativamente Tobramicina o Ceftriaxonaim.

Procedimiento:

- Anestesia local: La infiltración periprostática ecodirigida con 5 mL de lidocaína (LIDOCAÍNA BRAUN®) al 2% en cada ángulo próstato-seminal es superior al gel anestésico.
- Ecografía transrectal: Medición del volumen prostático, búsqueda de lesiones hipoeoicas (aunque el 36% de los CP son isoecoicos), determinación de la invasión capsular o de vesículas seminales (borrado de los ángulos próstato-seminales), etc.
- Punción ecodirigida: Se debe pinchar las zonas lo más posterior y lateral posibles en la periferia de la glándula. Se aceptan 10-12 cilindros (según volumen prostático) además de muestras adicionales de áreas sospechosas. Se pueden biopsiar las vesículas seminales si el PSA es >15-20 ng/mL, ya que un resultado positivo descarta un Tto radical.

Complicaciones: la más frecuente es la hematospermia, seguida de la uretrorragia o hematuria y el sangrado rectal. Las sepsis se producen en el 1% de los casos.

Interpretación de la biopsia: Son relevantes el nº de cilindros positivos de cada lóbulo y su % de afectación (se correlacionan con el volumen tumoral, invasión extraprostática y recurrencias tras tratamiento radical), la suma de Gleason (grado del patrón predominante + peor grado), la invasión capsular, perineural o de vesículas seminales y la presencia de PIN o ASAP.

Re-biopsia: Indicada si hay elevación del PSA, cambios en el tacto rectal, o ante el hallazgo de ASAP en la primera biopsia. El PIN ha dejado de ser indicación de re-biopsia, salvo que sea muy extenso (aparezca en muchos cilindros). Si tras varias biopsias negativas persiste la sospecha de CaP, puede realizarse RNM (por la posibilidad de CaP de localización anterior) seguido de biopsia dirigida por RNM o ecografía hacia el área sospechosa.

Estadificación (Clasificación TNM de la UICC, 2009)^{1,2,3}

Tipos histológicos: Sólo se aplica a los adenocarcinomas y a los carcinomas escamosos pero no a sarcomas ni a carcinomas transicionales. El carcinoma transicional de uretra prostática o de ductos prostáticos se clasifica como tumor uretral (véase CaP de Tumor de uretra).

Novedades del TNM de 2009 (Fig 1): A diferencia de la 6ª edición del TNM (2002) se ha incluido la invasión microscópica del cuello vesical como T3a en lugar de T4, y se tienen en cuenta el PSA y el score de Gleason para la agrupación en estadios.

Estadificación clínica:^{1, 2, 3,4}

- Categoría T: Para determinar el estadio local clínico se requiere el tacto rectal, el PSA, la ecografía transrectal y la biopsia. La RNM endorrectal es superior al tacto rectal y la ecografía transrectal para determinar invasión extracapsular y afectación seminal, pero los resultados son difíciles de interpretar y muy radiólogo-dependientes.
- Categorías N y M: No es preciso estadiar la afectación ganglionar o a distancia en pacientes asintomáticos con PSA <20 ng/mL, Gleason <7 y estadio clínico ≤T2a. En el resto:
 - TC abdomino-pélvico: Valoración de adenopatías y metástasis hepáticas.
 - Linfadenectomía abierta o laparoscópica: superior al TC para valorar la afectación ganglionar. Debe realizarse no sólo de los ganglios obturadores sino de todos los ganglios pélvicos, aunque la morbilidad sea mayor.
 - Gammagrafía ósea: Muy sensible pero poco específica. No detecta lesiones osteolíticas.
 - En lesiones dudosas es necesaria la radiología convencional para distinguir las típicas lesiones blásticas (o menos frecuentemente osteolíticas). Un PSA >100 ng/mL predice al 100% la presencia de metástasis óseas.
 - Radiografía
 - de tórax: Obligada por la posibilidad de metástasis pulmonares (6%).
 - Estadificación patológica: Requiere del examen microscópico de la pieza quirúrgica. Las categorías pT, pN y pM se corresponden con las categorías clínicas T, N y M.

Nomogramas y calculadoras^{2, 3,4}

- **Tablas de Partin 2007:** En función del PSA, estadio clínico y grado de Gleason predicen la estadificación patológica (probabilidad de cáncer organo-confinado, de extensión extraprostática, invasión de seminales y afectación de ganglios linfáticos). En la práctica clínica ayudan a la toma de decisiones terapéuticas. La predicción puede obtenerse consultando las tablas o introduciendo PSA, estadio clínico y Gleason en la Nomogramas prostáticos del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC):
- **Pre- tratamiento:** Predice la probabilidad de curación tras Tratamiento primario del CP (prostatectomía radical, braquiterapia o RT externa).
- **Tras prostatectomía radical:** Predice la probabilidad de recidiva bioquímica cuando laprostatectomía radical ha sido el único Tratamiento.
- **Radioterapia de salvamento tras prostatectomía radical:** Predice la probabilidad de que la recidiva tras prostatectomía radical pueda ser tratada con éxito con radioterapia.
- **Cáncer de próstata hormono-refractario:** Predice la probabilidad de supervivencia a 1 y 2 años en pacientes con CP avanzado metastásico hormono-refractario.

Calculadoras del Memorial Sloan-Ketterin Cancer Center (MSKCC):

Tiempo de duplicación del PSA (TDPSA) y velocidad del PSA (PSAV) en ng/mL/año: cálculo a partir de varias fechas y PSA.

- Volumen prostático y densidad de PSA: cálculo a partir de 3 diámetros prostáticos y PSA.
- Estadio clínico T1c (no , PSA
- Tratamientos en el CP localizado
- Observación

Fundamento: Su indicación está basada en observaciones sobre el lento crecimiento del CP. Los tumores de pequeño volumen, localizados y bien diferenciados tienen una baja probabilidad de progresión y el tratamiento radical puede suponer un sobre-tratamiento con importante repercusión en términos de calidad de vida y costes socio-económicos.

Indicación: Es una buena opción para pacientes de edad avanzada o corta expectativa de vida con tumores localizados y con características de escasa agresividad.

Resultados: La supervivencia cáncer-específica a 10 años es del 82-87%, a 15 años del 58-80% y a 20 años del 32-57% en pacientes adecuadamente seleccionados. El grado tumoral

alto reduce de forma significativa la supervivencia en esta modalidad de tratamiento (42-43% a 10 años). Cuando se compara con un tratamiento activo, la reducción es del 5,4% en mortalidad cáncer-específica y del 6,7% en progresión metastásica para una actitud activa.

Vigilancia activa

Objetivo: El objeto de esta modalidad de tratamiento es evitar la posibilidad de un sobretratamiento y sus posibles efectos secundarios. Su elección debe estar basada en la expectativa de vida, características de la enfermedad, estado general de salud, preferencia del paciente y posibles efectos secundarios.

Indicación: Pacientes de muy bajo riesgo por cáncer de próstata insignificante, con expectativa de vida <20 años: estadio T1c, Gleason <6, afectación menor a 3 biopsias, <50% de afectación en cada biopsia y PSA densidad <0,15 ng/mL/g. También en pacientes de bajo riesgo con expectativa de vida menor de 10 años.

Seguimiento: Se realiza con tacto rectal, PSA y biopsias prostáticas de repetición.

Criterios de progresión de enfermedad: ^{2,3}

- Incremento del grado de Gleason (grado 4 o 5) en las biopsias de repetición.
- Incremento del nº de biopsias positivas o porcentaje en cada biopsia.
- TDPSA menor de 3 años.

Ventajas:

- Ausencia de efectos secundarios.
- Ausencia de repercusión en la calidad de vida del paciente.
- Reducción a corto plazo del coste.

Inconvenientes:

- Retraso en la realización del tratamiento definitivo.
- Riesgo de progresión o desarrollo de metástasis.
- Progresión local con necesidad de un tratamiento más agresivo que puede conllevar mayores secuelas funcionales.
- Ansiedad por parte del paciente y la necesidad de controles periódicos frecuentes.

Prostatectomía radical^{3,4}

Es el tratamiento quirúrgico de elección en el CP. Consiste en la exéresis de la glándula prostática y de ambas vesículas seminales con suficiente tejido para intentar

conseguir un margen negativo. Es el único tratamiento que ha demostrado un beneficio en la supervivencia cáncerespecífico respecto a un tratamiento conservador.

Modalidades:

- 1. Prostatectomía radical retropúbica abierta, laparoscópica o robótica:** Ninguna de estas técnicas ha mostrado superioridad respecto a las otras en términos oncológicos y funcionales. Sin embargo, las técnicas laparoscópica y robótica mejoran la estancia media, las tasas de transfusión y de complicaciones postquirúrgicas.
- 2. Prostatectomía radical perineal:** Parece asociarse a un mayor porcentaje de márgenes positivos. Actualmente no es una indicación primaria.
- 3. Linfadenectomía:** indicada en pacientes con un CP localizado de alto riesgo e intermedio. Permite aumentar la exactitud diagnóstica de cara a decidir un tratamiento adyuvante. El número de ganglios obtenidos se correlaciona con el tiempo libre de progresión.

Indicaciones:

- Pacientes con CP localizado de bajo riesgo o riesgo intermedio, con una expectativa de vida >10 años (cT1a-T2b, Gleason 2-7 y PSA \leq 20 ng/mL).
- Pacientes con CP localizado de alto riesgo (cT3a-b, o Gleason 8-10 o PSA >20 ng/mL) y en pacientes seleccionados con N1.

Recomendaciones:

- Conservación de bandeletas neurovasculares, en pacientes sexualmente activos y con bajo riesgo de extensión extracapsular (cT1-2, Gleason <7, y PSA <10 ng/mL).
- La hormonoterapia neoadyuvante de corta duración (3 meses) en el CP órganoconfinado no ha mostrado beneficio en la supervivencia. No está recomendada.

Resultados oncológicos:

En tumores localizados de riesgo bajo o intermedio la supervivencia cáncer-específica a 10 años del 94-98%.

En tumores localizados de alto riesgo:

- Pacientes pT3a: La supervivencia libre de progresión bioquímica es del 43-60% a 10 años y la supervivencia cáncer-específica a 10 años, del 57-90%.
- Pacientes con PSA >20 ng/mL: La supervivencia libre de progresión bioquímica es del 44% y 53% a 5 y 10 años respectivamente.

Complicaciones: Muerte per-operatoria (0-2,1%), sangrado importante (1-11,5%), lesión rectal (0-5,4%), trombosis venosa profunda (0-8,3%), embolismo pulmonar (0,8-7,7%), linfocele (1-3%), fístula urinaria (0,3-15,4%), incontinencia de esfuerzo ligera (4-50%), incontinencia severa de esfuerzo (0-15,4%), impotencia (29-100%), obstrucción infravesical (0,5- 14,6%), obstrucción ureteral (0-0,7%) y estenosis uretral (2-9%).

Radioterapia radical

- La radioterapia externa (RT) es una opción de tratamiento en el cáncer de próstata localizado.
- La RT ofrece tasas de supervivencia próximas a la cirugía con una calidad de vida, al menos, similar a las técnicas quirúrgicas. La decisión de utilizarla debe estar basada en el estadio, grado de Gleason, PSA basal, edad, comorbilidad, expectativa y calidad de vida así como un abordaje multidisciplinar.

Modalidades de tratamiento:^{1, 2, 3,4}

Radioterapia conformacional en 3D: Los datos anatómicos obtenidos de una imagen por TC se transfieren a un sistema de planificación con reconstrucción en tres dimensiones que permite tratar el volumen diana y el tejido periférico (margen de seguridad). Constituye actualmente el tratamiento estándar.

Radioterapia externa de intensidad modulada (IMRT con/sin IGRT): Esta técnica es posible aplicarla con aceleradores lineales equipados con colimadores múltiples de última generación y un software específico. Permite liberar radiación en distribuciones más complejas, generando curvas cóncavas de isodosis, principalmente útiles en la protección del recto. Permite la aplicación de dosis de hasta 86 Gy. La combinación de esta técnica con la aplicación de RT guiada por imagen (IGRT) permite identificar y corregir el movimiento del órgano implicado en tiempo real, reduciendo la toxicidad en órganos vecinos. La aplicación de una dosis >78 Gy obliga a la utilización de la IGRT.

Dosis recomendadas:

1. CP localizado de bajo riesgo: dosis mínima ≥ 74 Gy.
2. CP localizado de riesgo intermedio: dosis recomendada 76-80 Gy con hormonoterapia adyuvante durante 6 meses.
3. CP de alto riesgo: dosis recomendada 76-81 Gy con hormonoterapia adyuvante 24-36 meses.

Resultados: La tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años de seguimiento para la IMRT es del 98%, 85% y 70% para pacientes con tumores de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente (criterio de recaída bioquímica: PSAnadir +2).

Toxicidad: La toxicidad global es del 22,8%. La toxicidad genitourinaria (>grado 2) es del 15,9%, la gastrointestinal del 9,8% y la presencia de edema de miembros inferiores del 1,5%.

Cánceres radio-inducidos: El riesgo de padecer un cáncer radio-inducido es del 0,16%. Así, el riesgo de padecer un cáncer rectal es 1,7 veces mayor en pacientes irradiados respecto a los operados y 2,34 veces mayor de padecer un cáncer de vejiga respecto a la población sana.

Braquiterapiatransperineal

Braquiterapia de baja tasa (LDR): es una técnica segura y eficaz en el tratamiento del CP.

El Iodo-125 es el elemento radioactivo de elección en implantes permanentes. El Paladio-103, por su vida media más corta, está indicado en tumores menos diferenciados y con un tiempo de duplicación más alto. La dosis liberada en el volumen diana con el I125 es de 160 Gy y de 120 Gy para el Pd103.

Indicación:

- Estadio cT1b-T2aN0M0.
- Grado de Gleason <7 (3+4).
- PSA ≤ 10 ng/mL.
- $\leq 50\%$ de biopsias positivas.
- Volumen próstata <50mL.
- IPSS ≤ 12 .

Indicación electiva:

1. CP localizado de riesgo intermedio o alto combinado con RT externa o tratamiento hormonal neoadyuvante.

2. Resultados: la supervivencia libre de recurrencia a 5 años es del 71-93% y a 10 años del 65- 85%.

Complicaciones: Retención urinaria (1,5-22%), incontinencia (0-19%), proctitis grado II-III (5-21%) y disfunción eréctil (40% a los 3-5 años).

Braquiterapia de alta tasa: es un implante intersticial no permanente en la que se aplica una dosis comprendida entre 12-20 Gy en 2 o 4 fracciones, habitualmente combinada con RT externa en dosis fraccionadas. El elemento radiactivo utilizado es el Iridio-192. La tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica es del 85,8%, 80,3% y 67,8% en pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente con una media de seguimiento mayor de 9 años.

Tratamientos experimentales^{2,3}

Criocirugía prostática:

Mecanismo de acción: induce la muerte celular por desnaturalización proteica (deshidratación), ruptura directa de la membrana celular por los cristales de hielo, microtrombosis, estasis vascular y finalmente apoptosis celular.

Técnica:

Introducción de críoagujas por vía transperineal y controlado por ecografía transrectal. Se utilizan también sensores térmicos en cuello vesical y esfínter externo, junto con la inserción de un dispositivo calentador de la uretra. Se aplican dos ciclos de congelación y descongelación.

Indicaciones:

CP órgano-confinados o con mínima extensión extracapsular, con un tamaño <40 mL, PSA <20 ng/mL y un grado de Gleason <7. Aquellos pacientes con tamaños >40 mL deben ser bloqueados hormonalmente para reducir su tamaño. No se recomienda en pacientes con una expectativa de vida >10 años.

Resultados:

No existen resultados a largo plazo. No existe consenso en el criterio de recidiva bioquímica. Se ha utilizado un PSA >0,1 ng/mL, PSA >0,5 ng/mL o tres elevaciones seriadas sobre el valor del PSAadir. La supervivencia libre de progresión bioquímica varía entre 36-92% a 1-7 años de seguimiento en diferentes estudios. Las tasas de supervivencia a 5 años son inferiores a las obtenidas con cirugía.

Complicaciones:

Disfunción eréctil (80%), incontinencia (4,4%), dolor pélvico (1,4%), retención urinaria (2%) con RTU posterior en el 5% de los casos y fístula rectal (0,2% en series recientes).

HIFU prostático:

Mecanismo de acción: Son ondas ultrasónicas focalizadas que causan un efecto de cavitación por un mecanismo térmico y mecánico. El objetivo es alcanzar, en el tejido a tratar, una temperatura de 65°C produciendo una necrosis coagulativa. Aproximadamente se tratan 10 gramos de próstata por hora.

Técnica:

Se realiza mediante un transductor transrectal bajo anestesia general y en posición de litotomía o decúbito lateral. El tratamiento se planifica en tres franjas o áreas, en un corte ecográfico transversal prostático, calentando cada zona por separado. El PSAadir se alcanza a los 12-18 meses.

Resultados:

No existe un consenso internacional en el criterio o valor de PSA umbral para definir el resultado oncológico, lo que dificulta la comparación de resultados. La supervivencia libre de progresión bioquímica proyectada en el tiempo (actuarial) basada en el valor de PSA y la biopsia posterior es del 57-66% a 5 años, con una media de seguimiento de 12-24 meses. La tasa de biopsias positivas tras el tratamiento es del 44- 50%.

Complicaciones:

La mayoría de los pacientes presentan retención urinaria, precisando un catéter suprapúbico, una media de 12-35 días. La incontinencia urinaria se presenta en el 12% de los casos, la disfunción eréctil en el 55-70% y la RTU prostática es frecuente en estos pacientes.

Terapia focal:

Indicación: pacientes con tumores de pequeño volumen (5-10% del volumen de lapróstata), en estadios precoces y unilaterales.

Tecnología: Crioterapia, HIFU o terapia fotodinámica.

Técnica: Precisa de una biopsia previa transperineal ecodirigida transrectalmente mediante un template (grid) con biopsias separadas 5 mm, lo que permite descartar focos de CP con un volumen entre 0,5 y 0,2 mL con una exactitud del 90%.

Indicaciones:

- Pacientes con CP de bajo o moderado riesgo.
- Estadío cT2a o menor y estadío radiológico cT2b o menor.
- No haber recibido tratamiento previo con RT.

Información al paciente: el paciente debe ser informado que este tipo de tratamiento es experimental y que puede precisar un re-tratamiento.

Tratamiento del CP localmente avanzado

Prostatectomía radical: Consiste en la exéresis de la glándula prostática y de ambas vesículas seminales con suficiente tejido para intentar conseguir un margen negativo.

Modalidades:

Prostatectomía radical retropúbica abierta, laparoscópica o robótica: ninguna de estas técnicas ha mostrado superioridad respecto a las otras en términos oncológicos y funcionales. Sin embargo, las técnicas laparoscópica y robótica mejoran la estancia media, la tasa de transfusión y de complicaciones postquirúrgicas.

Prostatectomía radical perineal: parece asociarse a un mayor porcentaje de márgenes positivos. Actualmente no es una indicación primaria.

Linfadenectomía:Indicada en pacientes con un CP localmente avanzado.

Indicaciones:

Pacientes con CP localmente avanzado de alto riesgo cuidadosamente seleccionados (cT3b N0).

Opcional en pacientes con CP (N1M0): La cirugía radical combinada con hormonoterapia adyuvante de larga duración ha mostrado tasas de supervivencia cáncer-específica de hasta un 80% a 10 años, principalmente en aquellos casos con escasa enfermedad nodal (pocos ganglios afectos e invasión microscópica).

Complicaciones:

- Muerte per-operatoria (0-2,1%),
- Sangrado importante (1-11,5%),
- Lesión rectal (0-5,4%),
- Trombosis venosa profunda (0-8,3%),

- Embolismo pulmonar (0,8-7,7%),
- Linfocele (1-3%),
- Fístula urinaria (0,3-15,4%),
- Incontinencia de esfuerzo ligera (4-50%),
- Incontinencia severa de esfuerzo (0-15,4%),
- Impotencia (29-100%),
- Obstrucción infravesical (0,5- 14,6%),
- Obstrucción ureteral (0-0,7%) y
- Estenosis uretral (2-9%).

Radioterapia radical^{2,3,4}

La radioterapia externa (RT) es una opción de tratamiento en el cáncer de próstata localmente avanzado, aunque combinada con hormonoterapia.

Modalidades de tratamiento:

Radioterapia conformacional en 3D: los datos anatómicos obtenidos de una imagen por TC se transfieren a un sistema de planificación con reconstrucción en tres dimensiones que permite tratar el volumen diana y el tejido periférico (margen de seguridad).

Constituye actualmente el tratamiento estándar.

Radioterapia externa de intensidad modulada (IMRT con /sin IGRT): esta técnica es posible aplicarla con aceleradores lineales equipados con colimadores múltiples de última generación y un software específico. Permite liberar radiación en distribuciones más complejas, generando curvas cóncavas de isodosis, principalmente útiles en la protección del recto. Permite la aplicación de dosis de hasta 86 Gy. La combinación de esta técnica con la aplicación de RT guiada por imagen (IGRT), permite identificar y corregir el movimiento del órgano implicado en tiempo real, reduciendo la toxicidad en órganos vecinos. La aplicación de una dosis >78 Gy obliga a la utilización de la IGRT.

Dosis recomendadas:

CP localmente avanzado (T3-4N0M0): dosis recomendada entre 66-86,4 Gy con hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante en pauta larga (24-36 meses).

Resultados: La tasa de supervivencia global es del 91% a 5 años y del 65% a 10 años y la tasa de supervivencia cáncer específica del 95% y 83% a 5 y 10 años respectivamente.

Toxicidad: la toxicidad global es del 22,8%. La toxicidad genitourinaria (> grado 2) es del 15,9%, la gastrointestinal del 9,8% y la presencia de edema de miembros inferiores del 1,5%.

Tratamiento del CP metastásico^{2,3,4}

Radioterapia

La radioterapia externa (RT) es una opción con escasas indicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.

Indicaciones

Metastásis ósea: RT local para el control paliativo del dolor. Dosis de 800 cGy en una sola fracción son tan efectivas como 3000 cGy en 10 fracciones, excepto para metastásis vertebrales.

Resultados: la supervivencia libre de recaída bioquímica (estadio pN1M0) a los 5 años es del 54% y del 10% a los 9 años de seguimiento.

Hormonoterapia

Fundamento de la hormonoterapia: Las células prostáticas dependen de los andrógenos para su crecimiento, función y proliferación. Las dos grandes fuentes son los testículos (90-95% de los andrógenos circulantes) y la glándula adrenal (5-10%). Si las células prostáticas son privadas de este estímulo, se produce una apoptosis celular.

Nivel de castración: El nivel de castración estándar ha sido clásicamente 50 ng/dL. Actualmente, se consideran más apropiados niveles de <20 ng/dL (dado que la media de testosterona tras castración quirúrgica es de 15 ng/mL).

Tipos de supresión hormonal: La deprivación androgénica puede alcanzarse de dos formas:

Supresión androgénica testicular: Quirúrgica o farmacológica.

Inhibición de la acción de los andrógenos circulantes a nivel de su receptor en las células prostáticas (antiandrógenos).

Indicaciones de castración (orquiectomías subalbugínea o análogos LHRH):

Metástasis sintomáticas (M1): Tratamiento de los síntomas y reducción de la probabilidad de eventos relacionados con la enfermedad (compresión medular, fracturas patológicas, obstrucción ureteral, metástasis extraesqueléticas).

Metástasis asintomáticas (M1): Su inicio retrasa la progresión a fases sintomáticas y previene las complicaciones relacionadas con la progresión de la enfermedad.

Metástasis ganglionares (N1) tras cirugía radical: Su utilización en estos casos prolonga la supervivencia libre de progresión bioquímica y la supervivencia global. En casos de micrometástasis tras lifadenectomías extensas su indicación es más cuestionable.

Tumor localizado de alto riesgo: Indicada en combinación con RT en pauta larga (24-36 meses).

Tumor localizado de riesgo intermedio: Indicada en casos tratados con RT a bajas dosis (<75 Gy) en pauta corta (6 meses). Cuando la dosis es mayor (>75 Gy) la adyuvancia con hormonoterapia es cuestionable.

Tumor localmente avanzado: Indicada en combinación con RT en pauta larga (24-36 meses).

Indicaciones de tratamiento con antiandrógenos:

Administración en pauta corta: Indicada en combinación con análogos de LHRH para reducir el fenómeno de flare up (llamarada).

Monoterapia: Como alternativa a la castración en pacientes con tumores localmente avanzados (T3-4, Ncualquiera, Mcualquiera). No está indicada en enfermedad localizada, ni en combinación con RT, ni como adyuvancia del tratamiento quirúrgico.

Tipos de tratamientos hormonales:^{1,2}

Estrógenos (Difosfato de dietildioxiestilbeno o fosfestroldisódico (HONVAN®) y fosfato de poliestradiol (PEP): Reducen la secreción de LHRH por el hipotálamo por feedback negativo, inactivan los andrógenos, suprimen directamente la función de las células de Leydig y producen una toxicidad directa sobre el epitelio prostático. Destaca sumorbilidad cardiovascular y trombo-embólica. Sus contraindicaciones son la insuficiencia cardíaca y hepática. Actualmente su uso ha descendido por sus graves efectos secundarios (cardiotoxicidad) y no están comercializados en España.

LHRH antagonistas: Actúan directamente y de forma competitiva por los receptores de LHRH, inhibiendo su acción. Inducen una caída más rápida de los niveles de LH, FSH y testosterona, sin el efecto flare up de los agonistas. Sin embargo, se asocian a graves efectos secundarios mediados por la histamina. Se necesitan más estudios para probar su eficacia a largo plazo.

Abarelix: Aprobado por la FDA para el tratamiento del CP en pacientes metastásicos y sintomáticos en los que no pueda aplicarse cualquier otra opción de tratamiento.

Degarelix: Fármaco de administración mensual subcutánea, con dosis iniciales de 250 mg y luego dosis mensuales de 80 mg. Ha mostrado eficacia similar a los análogos a los 3 meses y al año de seguimiento en ensayos en fase II. Su principal efecto secundario es el dolor en la zona de inyección (40% de los casos).

LHRH agonistas: Son análogos sintéticos de la LHRH, liberados en preparaciones depot (1, 2, 3 o 6 meses). Su efecto inicial es la estimulación de los receptores LHRH en la glándula pituitaria, produciendo una elevación transitoria de la liberación de FSH y LH. Esto da lugar a una elevación inicial de los niveles de testosterona (fenómeno flare up) a los 2-3 días de la primera inyección hasta aproximadamente la primera semana de tratamiento. La utilización conjunta de un antiandrógeno reduce la probabilidad de sufrir este fenómeno, iniciándolo una semana antes que el agonista y manteniéndolo 2 semanas.

La exposición crónica a agonistas produce una disrregulación de los receptores LHRH, suprimiendo la producción de LH, FSH y testosterona. Los niveles de castración se alcanzan a las 2-4 semanas. Todos los agonistas son igual de efectivos independientemente de su formulación.

Leuprorelina acetato (PROCRIN DEPOT®): Administración mensual 3,75 mg en inyección única intramuscular. Leuprorelina acetato de 11,25 mg (PROCRIN TRIMESTRAL ®) o en su formulación semestral, Leuprorelina acetato de 30 mg (PROCRIN SEMESTRAL®).

Triptorelina (DECAPEPTYL®): Administración mensual vía intramuscular (DECAPEPTYL ® 3,75 mg). Triptorelina (DECAPEPTYL TRIMESTRAL® 11,25 mg) de administración trimestral o su formulación semestral Triptorelina (DECAPEPTYL SEMESTRAL ® 22,5 mg).

Goserelina acetato (ZOLADEX® 3,6): Administración mensual vía subcutánea o su formulación trimestral Goserelina acetato (ZOLADEX TRIMESTRAL® 10,8 mg).

Buserelina acetato: Administración bimensual (SUPREFACT DEPOT® 6,3 mg) o trimestral ambos vía subcutánea (SUPREFACT DEPOT 3 MESES® 9,9 mg).

Leuprorelina acetato (ELIGARD MENSUAL® 7,5 mg): Administración mensual subcutánea.

Leuprorelina acetato (ELIGARD TRIMESTRAL® 22,5 mg) En administración trimestral o su formulación semestral Leuprorelina acetato (ELIGARD SEMESTRAL® 45 mg).

Antiandrógenos: Actúan sobre el receptor androgénico bloqueando los efectos de los andrógenos. Pueden ser utilizados en monoterapia o como componente del bloqueado máximo androgénico. Distinguimos dos grupos:

Esteroides: Acetato de Ciproterona (ANDROCUR®): tabletas de 50 mg 2 veces al día vía oral. Tras conseguir un resultado satisfactorio hay que intentar mantener el efecto terapéutico con menor dosis (50 o 25 mg/día durante varias semanas). Tiene acción progestérgica y también suprime la secreción de LH y la producción de testosterona. Se asocia con pérdida de libido y disfunción eréctil así como toxicidad hepática y cardiológica.

No esteroides: Son antiandrógenos puros no suprimiendo la síntesis de testosterona y permitiendo así la preservación potencial del interés y actividad sexual, así como la densidad ósea mineral. Pueden producir ginecomastia y dolor de pecho.

Estos efectos secundarios se pueden tratar con anti-estrógenos (Tamoxifeno), radioterapia profiláctica mamaria previa o mastectomía. Utilizados en monoterapia tienden a elevar la testosterona, pero manteniéndola en niveles fisiológicos, presentando una mejor calidad de vida con respecto a la castración. Producen toxicidad hepática, por lo que se recomienda control periódico de transaminasas. Entre ellos tenemos la Flutamida y Bicalutamida.

Flutamida (EULEXIN®, GRISETIN®, FLUTAMIDA ELFAR 250 EFG®): comprimido de 250mg. Dosis de 750 mg/día en tres tomas vo.

Bicalutamida (CASODEX 50®): Comprimido de 50 mg. Dosis única diaria (50 mg/día). Es mejor tolerada que la flutamida o nilutamida con respecto a la diarrea, hepatotoxicidad, intolerancia al alcohol y adaptación al cambio de luz.

En monoterapia (primera línea de tratamiento hormonal) o terapia adyuvante, la dosis diaria es de 150 mg/día en una sola toma.

Indicaciones de Bicalutamida (CASODEX®) en monoterapia: En pacientes con tumores localmente avanzados, sin metástasis, como una alternativa a la castración o, en pacientes muy seleccionados y bien informados con metástasis, pero con valores de PSA bajos. No está indicada en pacientes con CP localizado, ni en combinación con la radioterapia (ausencia de evidencia clínica).

Inhibidores de la síntesis de andrógenos adrenales (2º escalón terapia hormonal):

Ketoconazol (KETOCONAZOL RATHIOPHARM®): 1 comp de 200 mg/día vo durante una comida. Puede incrementarse a 400 mg/día.

Aminoglutetimida (ORIMETEN®): Comprimidos de 250 mg. Precisa de ajuste de dosis con el enfermo hospitalizado. La dosis de inicio es de 250 mg/día vo, aumentando 250 mg/día por semana ajustando según tolerancia y sin sobrepasar los 1000 mg/día.

Precisa de terapia suplementaria de glucocorticoides al suprimir su producción (20mg de Hidrocortisona (ORALSONE®) 2 veces/día).

Prednisona (DACORTIN 30 mg®) comp de 30 mg. Ajuste de dosis según criterio.

Modalidades del tratamiento hormonal: ^{2,3,4}

Bloqueo androgénico máximo (BAM): a pesar de que la castración reduce los niveles de testosterona en más del 95%, la estimulación intraprostática androgénica se mantiene por la conversión de los andrógenos adrenales circulantes a dihidrotestosterona (DHT). La utilización de un antiandrógeno bloquea dicha estimulación, alcanzando un bloqueo hormonal completo o máximo (BAM). En pacientes metastásicos, el BAM ha mostrado un beneficio en la supervivencia global de tan sólo un 5%, en estudios a 5 años comparando el BAM frente a la castración. Todo ello asociado a un mayor coste, mayor tasa de efectos secundarios y mayor pérdida de calidad de vida.

Bloqueo androgénico mínimo: es el tratamiento combinado de un inhibidor de la 5 α -reductasa (Dutasterida o Finasterida) con un antiandrógeno no esteroideo. Su acción conjunta impide la conversión de testosterona a DHT junto a un bloqueo de los receptores de la DHT por parte del antiandrógeno, manteniendo los niveles de testosterona circulante.

Es una buena opción en aquellos pacientes en los que calidad de vida es un objetivo primordial. Sin embargo, este tratamiento debe ser considerado experimental hasta que exista evidencia a largo plazo.

Terapia intermitente con análogos: Su uso parece retrasar la aparición de clones celulares andrógeno-independientes. Su principal beneficio es la reducción de efectos secundarios (protección ósea, cognitiva y efecto protector frente al Sdr metabólico) en los periodos off y una significativa reducción del coste.

Está indicado en pacientes metastásicos, localmente avanzados o con recaída bioquímica candidatos a hormonoterapia. Se recomienda un periodo de inducción no inferior a 6-9 meses, interrumpiéndolo de forma empírica cuando el PSA es inferior a 4 ng/mL en enfermedad metastásica 0,5 ng/mL en recaídas bioquímicas. Se reanuda el bloqueo cuando

el PSA alcanza cifras de 10-15 ng/mL en pacientes metastásicos 4 ng/mL en pacientes no metastásicos, aparecen síntomas relacionados con la progresión de la enfermedad.

Hormonoterapia inmediata o diferida: En pacientes con CP avanzado candidatos a recibir tratamiento con hormonoterapia, el inicio inmediato ha mostrado una reducción en la progresión de la enfermedad y en la tasa de complicaciones relacionadas con la progresión de la enfermedad, respecto a aquellos tratados con una pauta diferida, aunque sin beneficio en la supervivencia cáncer-específica.

Efectos secundarios de la terapia hormonal:

- Disfunción eréctil y pérdida de la libido.
- Sofocos: aparecen a partir de los 3 meses de tratamiento con importante repercusión en la calidad de vida. La asociación de bajas dosis de estrógenos disminuye su frecuencia e intensidad, aunque incrementa la toxicidad cardiológica. El uso de antiandrógenos progestérgicos (Acetato de ciproterona) o la asociación de un antidepresivo (Sertralina) también ha mostrado utilidad en la reducción de este efecto secundario.
- Fracturas patológicas no metastásicas: secundarias a la reducción de la densidad mineral ósea producida por la terapia hormonal. Se recomienda realizar ejercicio e ingerir suplementos de Calcio.
- Obesidad: el incremento esperado de la masa corporal grasa es del 10%, desde fases precoces del tratamiento.
- Niveles de lípidos sanguíneos: la elevación de los lípidos sanguíneos se produce durante los 3 meses iniciales y se mantiene con el tratamiento. Se recomienda realizar ejercicio físico.
- Síndrome metabólico: los dos factores más importantes en su aparición son la asociación de factores independientes de riesgo cardiovascular y una resistencia periférica a la insulina, ambos producidos por el tratamiento hormonal. Este Sdr incluye; circunferencia de cadera >102 cm, niveles sanguíneos de triglicéridos >1,7 mmol/L, TA >130/80 mm Hg, colesterol HDL <1mmol/L y glucemia >6,1 mmol/L.
- Enfermedad cardiovascular: la deprivación androgénica se asocia con un incremento del riesgo de diabetes mellitus, de enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio. La mejor prevención es la pérdida de peso, incremento el ejercicio físico, abandono del tabaco y hábitos nutricionales saludables.

Coste-efectividad de las opciones de tratamiento hormonal:

1. Tratamiento con mejor índice coste-efectividad: para pacientes que lo acepten, la orquiectomía subalbugínea bilateral es la mejor opción costo-efectiva y es la que proporciona una mejor supervivencia ajustada a la calidad de vida.
2. Tratamiento con peor índice coste-efectividad: el BAM es la opción de mayor coste para un beneficio menor en calidad de vida.
3. Tratamientos con aceptable índice coste-efectividad: la terapia intermitente y el tratamiento hormonal en pacientes con metástasis cuando éstas se hacen sintomáticas.
4. Tratamiento de la recurrencia del CP
5. Tratamiento de rescate tras prostatectomía radical

Definición de fallo del tratamiento: dos elevaciones consecutivas de PSA $>0,2$ ng/mL o PSA detectable tras cirugía en dos determinaciones.

Tipo de recurrencia (local o diseminada): la biopsia de la zona de anastomosis vesicouretral tiene una baja sensibilidad y un bajo valor predictivo, especialmente para valores de PSA <1 ng/mL (sólo muestra utilidad cuando se palpa un nódulo en el tacto rectal o se visualice un nódulo hipoeoico en la ecografía transrectal, situaciones que aumentan su sensibilidad hasta un 81%).

Por ello la estimación del tipo de recurrencia debe basarse en la valoración de parámetros clínicos y patológicos, que ayudan a diferenciar el tipo de recurrencia:

Tiempo de doblaje del PSA (TDPSA): un TDPSA >12 meses predice una recaída local y un TDPSA <4 meses predice con alta probabilidad una diseminación a distancia.

Velocidad del PSA: una velocidad $<0,75$ ng/mL/año indica una recaída local con una probabilidad del 94%. Una velocidad $>0,75$ ng/mL/año predice con una probabilidad del 56% una recurrencia a distancia de la enfermedad.

Estadio patológico: estadios $\geq pT3a$ o N1, predicen con alta probabilidad enfermedad a distancia.

Tiempo transcurrido hasta la recidiva bioquímica: un tiempo <1 año predice una recurrencia sistémica.

Gleason ≤ 6 : predice recaída local de la enfermedad.

Diagnóstico mediante pruebas de imagen (TC o RNM y rastreo óseo): Sólo indicadas en aquellos casos con valores de PSA >20 ng/mL. La RNM endorrectal ha mostrado mayor sensibilidad (81%) para detectar recurrencias locales tras prostatectomía radical en

pacientes con PSA >2ng/mL. Sin embargo, su sensibilidad y valor predictivo se reducen de forma significativa para valores de PSA <0,5 ng/mL.

Tratamiento de la recurrencia bioquímica:^{1, 2,3}

Radioterapia del lecho quirúrgico: La dosis a aplicar es de 64-66 Gy con valores de PSA <1,5 ng/mL. Su mayor beneficio en supervivencia libre de recaída bioquímica lo ha mostrado con valores de PSA <0,5 ng/mL.

Observación:

Indicada en pacientes con recurrencia local que rechazan la radioterapia o no están en condiciones de recibirla. Son buenos candidatos pacientes con Gleason ≤ 7 , tiempo transcurrido hasta la recurrencia bioquímica >2 años y un TDPSA >10 meses.

Terapia hormonal:

Indicada en aquellos casos con sospecha de recurrencia a distancia.

Su inicio precoz retrasa el tiempo hasta la progresión metastásica, pero sin mejorar las tasas de supervivencia global o cáncer-específica.

Tratamiento de rescate tras radioterapia

Definición de fallo del tratamiento: El fallo lo definen tres elevaciones consecutivas sobre el PSAadir (criterio de la ASTRO) o PSAadir + 2 ng/mL (independientemente del valor del PSAadir). Este último criterio ha sido definido para evitar la confusión que producen las falsas elevaciones de PSA tras el tratamiento con radioterapia (PSA bouncephenomenon).

Tipo de recurrencia:

1. **Recurrencia local:** se demuestra mediante el hallazgo de células malignas tras 18 meses del tratamiento inicial y ausencia de metástasis en el estudio de extensión (TC o RNM y rastreo óseo). Sin embargo, la biopsia sólo está indicada en aquellos casos candidatos a un tratamiento de rescate con intención curativa.
2. **Recurrencia a distancia:** se demuestra mediante el hallazgo de metástasis en el estudio de extensión. Sin embargo, las pruebas de imagen tiene una baja sensibilidad para localizar la recaída en casos con valores de PSA <1 ng/mL.

Tratamiento de la recurrencia bioquímica:^{2, 3,4}

Prostatectomía de rescate: Indicada en pacientes con baja co-morbilidad, expectativa de vida ≥ 10 años, recidiva órgano-confinada ($\leq pT2$), Gleason <7 y PSA pre-cirugía <10

ng/mL. En estos pacientes, la tasa de supervivencia global a 10 años es del 60-66% y la tasa cáncer-específica es del 70-75%. Son factores pronósticos la enfermedad órgano-confinada, márgenes quirúrgicos negativos y ausencia de metástasis ganglionares. La tasa de incontinencia es del 20%.

Braquiterapia de rescate: la experiencia con esta técnica es limitada, con series muy cortas en número de pacientes. La supervivencia libre de recaída bioquímica es del 54% a 10 años. Sin embargo, la toxicidad es ligeramente más alta que cuando esta técnica se utiliza como primera opción de tratamiento: 27% de incontinencia, 14% de retención urinaria con RTU posterior y 4% de úlceras rectales. Su principal indicación es en aquellos pacientes en los que se ha descartado la cirugía de rescate.

Crioterapia: la tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años es del 54,5%, con valores de PSA >0,2 ng/mL a los 5 años en el 81%. El porcentaje de biopsias positivas tras el tratamiento es del 33%. Sus principales efectos secundarios son incontinencia (4,4%), fístula rectal (1,2%), dolor rectal (8-40%) y síntomas obstructivos que precisan RTU posterior (3,2%). El 4% de los pacientes rescatados con crioterapia precisan de un procedimiento quirúrgico para resolver alguna complicación. Sólo indicado, cuando se ha descartado la cirugía como tratamiento inicial de rescate.

Observación: indicada en pacientes con enfermedad primaria de bajo riesgo, recurrencia tardía y velocidad del PSA lenta (TDPSA >12 meses) no candidatos a una terapia de segunda línea.

HIFU: la experiencia con esta técnica es limitada. El control oncológico es del 30-40% a dos años, pero con alta tasa de efectos secundarios. El 35% presentan estenosis o necesidad de resección del tejido necrótico, disuria en el 26% e incontinencia en el 6% de los casos.

Hormonoterapia:

Indicada en pacientes con enfermedad diseminada.

Tratamiento del cáncer hormono-independiente

Definición de CP refractario a la castración (hormono-independiente): tres elevaciones consecutivas del PSA, separadas al menos una semana, y con un incremento del 50% del valor de PSA sobre el PSAnadir, con un valor total >2 ng/mL.

Criterio de respuesta a la manipulación hormonal: descenso del PSA en más de un 50% sobre su valor, manteniéndose al menos 4 meses. La tasa de respuesta es del 21-33%.

Manipulación hormonal secundaria:

- Asociación de un antiandrógeno no esteroideo (Bicalutamida): la tasa de respuesta es del 60-80%, mantenida durante 4-6 meses.
- Sustitución de un antiandrógeno por otro: la tasa de respuesta es del 25-40%, durante 4- 6 meses.
- Retirada del antiandrógeno: la tasa de respuesta es del 30-40%, durante una media de 5- 6 meses.
- Manipulación hormonal secundaria (inhibidores adrenales de andrógenos, corticosteroides): la tasa de respuesta es del 40-60%, durante una media de 4-8 meses.

Nuevos antiandrógenos(en fase de investigación):

MDV3100: nuevo agente que bloquea el receptor y su transferencia al núcleo celular.

La tasa de respuesta es del 45% en pacientes hormono-refractarios, en ensayos en fase I-II.

Acetato de Abiraterone: es un inhibidor del CYP17. La tasa de respuesta es del 85% en pacientes sin tratamiento previo, del 50% tras Docetaxel y del 33% tras Ketoconazol.

Tratamiento no hormonal del CP hormono-refractario

Diferentes esquemas están disponibles para el tratamiento del CP hormono-refractario metastásico y muchos de ellos en fase de investigación.

Objetivo: dirigido a mejorar la calidad vida y principalmente a la reducción del dolor.

Indicación: se aconseja su inicio inmediato en pacientes sintomáticos con CP hormonorefractario, cuando los valores de PSA >2 ng/mL, para asegurar una correcta interpretación de la eficacia terapéutica. En pacientes asintomáticos, el momento de iniciar el tratamiento citotóxico no está tan claro y debe decidirse de forma individualizada. En pacientes con un CP hormono-refractario no metastásico, sólo está indicado en el contexto de ensayos clínicos.

Factores pronósticos: son factores de mal pronóstico de respuesta a citotóxicos:

- PSA >114 ng/mL.
- TDPSA < 55 días.
- Metástasis viscerales.
- Dolor, anemia (<13 g/dL).
- Progresión de la afectación ósea (rastreo óseo).
- Uso previo de Estramustina (previo al Docetaxel).

Esquemas de tratamiento:^{1, 2, 3,4}

1. **Fosfato de estramustina (ESTRACYT®):** cáps de 140 mg o inyectables de 300 mg. Dosis de 600-900 mg/día vo, antes o después de las comidas, o en perfusión a dosis de 300 mg/día 3 semanas y luego se mantiene la misma dosis pero sólo dos veces por semana o 300 mg/vo/día, mientras sea eficaz. En monoterapia demuestra tasas de respuesta del 20%. Su combinación con Vinblastina aumenta la tasa de respuesta y retrasa 6 semanas la progresión, pero no mejora la supervivencia. La combinación con taxanos reduce el PSA (más del 50%) en el 65% de los pacientes, con una objetiva tasa de respuesta del 44%, pero con una media de supervivencia de 7 meses. La combinación de Etopósido a estos dos últimos, obtiene resultados similares alcanzando una supervivencia media de 12,8 meses. Su principal efecto secundario son los eventos tromboembólicos (7%), precisando de la administración de profilaxis.
2. **Docetaxel (TAXOTERE®):** fármaco del grupo de los taxanos, de administración iv a dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas. La tasa de respuesta es del 45% (descenso del PSA >50%), control del dolor en el 35% y una mediana de supervivencia de 18,9 meses. Su combinación con Estramustina ha mostrado tasas de respuesta del 27% y supervivencias medias de 15,6 meses. Su asociación con corticoides (Hidrocortisona) es útil en pacientes metastásicos sintomáticos. Actualmente se está utilizando en combinación con otros citotóxicos para aumentar su eficacia (anti-bcl-2, Exisulind, Talidomida) o con terapias diana frente al factor angiogénico (VEGF) como el Bevacizumab, Aflibercept, Sunitinib o Desatinib. Sin embargo, la combinación con otros citotóxicos se asocia a mayor toxicidad, sobre todo, incrementando los fenómenos trombo-embólicos.
3. **Mitroxantrone:** se administra a dosis de 12 mg/m² cada 3 semanas. La tasa de respuesta es del 32% (reducción del PSA >50%), control del dolor en el 22% y media de supervivencia de 16,5 meses. Su combinación con corticoides (Hidrocortisona) mejora significativamente el dolor y mantiene se efecto durante más tiempo, mejorando la calidad de vida del paciente.
4. **Suramina:** su mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores de los factores decrecimiento tumoral (TGF-β). Obtiene tasas de respuesta objetiva entre el 35-50%, con una reducción del PSA (>50%) en el 75% de los pacientes. Produce toxicidad en un alto porcentaje de pacientes (fatiga, nauseas, debilidad, anorexia, neurotoxicidad). Estudios recientes han despertado de nuevo el interés por este fármaco en el CP hormonorefractario.

Otros agentes utilizados:

- **Ciclofosfamida oral** en monoterapia o en combinación (con Etopósido).

- **Cisplatino y Carboplatino:** son útiles en monoterapia o en combinación con Etopósido, Paclitaxel o Estramustina. La combinación Cisplatino, Etopósido y Estramustina ha mostrado eficacia en CP hormono-refractario pobremente diferenciado.
- **Vacunas:** aunque, hasta ahora, la utilización de vacunas no ha sido efectiva, recientes estudios han mostrado un beneficio en supervivencia global con Sipuleucel-T (PROVENGE ®) frente a placebo, sin beneficio en el tiempo hasta la progresión. La principal ventaja es su excelente tolerabilidad. Indicado en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos con ECOG de 0-1. No apto para pacientes con enfermedad visceral.

Quimioterapia de rescate: los resultados obtenidos de los diferentes ensayos clínicos, proponen como mejores opciones:

- **Docetaxel de 2ª línea en esquema intermitente:** la tasa de respuesta puede alcanzar hasta un 60% (reducción del PSA >50%) con una mediana del tiempo hasta la progresión de 6 meses, en aquellos pacientes que respondieron de forma clara a una primera línea de tratamiento con Docetaxel.
- **Cabazitaxel (25 mg/m²):** alcanzan una mediana de supervivencia global de 15,1 meses y una tasa de respuesta del 39%. Sus principales efectos secundarios son hematológicos en el 68% de los casos.

Tratamiento paliativo

- **Metástasis óseas dolorosas:** un porcentaje importante de pacientes con un CP hormonorefractario tienen metástasis óseas dolorosas.

Las opciones de tratamiento son:

- **Radioterapia externa local:** dosis de 800 cGy en una sola fracción son tan efectivas como 3000 Gy en 10 fracciones, excepto para metástasis vertebrales.
- **Radioisotopos (Estroncio-89 y Samario-153):** mejora el dolor de forma completa o parcial en el 70% de los casos. Debe utilizarse de forma precoz cuando el dolor todavía no es intratable. Puede producir mielosupresión.
- **Bifosfonatos como el Ácido Zoledrónico (ZOMETA®):** inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos y sus precursores. Es efectivo en el tratamiento del dolor (tasa de respuesta del 70-80%) y en la reducción de las complicaciones óseas (menor número y mayor tiempo hasta su aparición). Por ello, su uso puede plantearse no sólo en el manejo temprano del dolor del paciente metastásico hormono-refractario, sino también, en pacientes con CP hormono-refractario

asintomático con metástasis óseas, para reducir la probabilidad de que se produzcan eventos relacionados con la afectación ósea. Su efecto secundario más característico es la necrosis mandibular sobre todo en pacientes con historia de traumatismo, cirugía o infección dental y tratamiento mantenido con Bifosfonatos.

La dosis recomendada es de 4 mg iv cada 3 semanas. La duración óptima del tratamiento es indefinida. Está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min.

7. METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio clínico de *CORRELACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS* con el fin de someter a dos procedimientos diagnósticos en la identificación del Cáncer de Próstata y verificar el grado de concordancia entre los mismos. Dichas pruebas correspondieron a:

Prueba 1: Dosificación sanguínea de Antígeno Prostático Específico (PSA)

Prueba 2: Realización de Biopsia para la identificación histológica del Cáncer de Próstata.

Lugar de realización: En la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca.

Población de Estudio: En la consulta externa del servicio de Urología del HEALF, se seleccionaron a los pacientes que presentaron PSA alterados (> 4 ng/mL) y a los cuales se les había realizado biopsia de próstata durante el año 2013. Correspondiendo a un total de 77 pacientes.

Fuente de información: La información se obtuvo de fuente secundaria a través del expediente clínico de aquellos pacientes que tuvieron ambas pruebas.

Procesamiento de la información: Para la realización de este estudio, se seleccionaron todos los pacientes a los cuales se les realizó biopsia de próstata, se llenó una ficha con los datos y se obtuvo la información necesaria la cual respondió a los objetivos planteados.

La información se introdujo a una base de datos elaborada con el Programa Epidemiológico Epi-Info Versión 7 (CDC, Atlanta, Julio 2014), además para las pruebas estadísticas complementarias se utilizó el programa SPSS V.20 para el procesamiento y análisis.

Análisis de los resultados:

Los datos fueron analizados mediante frecuencias simples y análisis bivariado, para establecer la correlación de las pruebas diagnósticas se aplicó la Prueba de ANOVA o Análisis de Varianza para determinar diferencias entre grupos. Se aplicó además la prueba de Kappa para medir concordancia entre el tacto TDR y los resultados de la biopsia, así también la prueba de Chi cuadrado. Se midió la Sensibilidad y Especificidad del Tacto ante los hallazgos histopatológicos.

VARIABLES DE ESTUDIO:

- Datos sociodemográficos
- Antecedentes familiares de Cáncer de próstata
- Comorbilidades
- Síntomas prostáticos y tiempo de evolución
- Características del examen digito-rectal
- Antígeno prostático específico
- Resultados de patologías
- Gleason
- Estadificación

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

VARIABLE	CONCEPTO	PROCEDIMIENTO	VALORES
Edad	Medida del tiempo en años a partir del nacimiento	Revisión expediente	Desde 40 hasta 70 años o más.
Escolaridad	Nivel educativo alcanzado	Revisión expediente	Analfabeta Primaria Secundaria Universidad
Estatus Laboral	Condición actual en base a la obtención de empleo	Revisión expediente	Empleado Desempleado
Procedencia	Zona geográfica de origen del paciente	Revisión expediente	Urbano Rural
Antecedentes familiares de Ca de Próstata	Condición particular como evento genético.	Revisión expediente	Si No
Grado de Consanguinidad	Condición genética entre dos personas	Revisión expediente	Grado I Grado II
Comorbilidad presente	Enfermedades presentes en los pacientes estudiados	Revisión expediente	Si No
Enfermedades de la comorbilidad	Tipo de padecimientos presentes en el paciente al momento del estudio	Revisión expediente	Nombre de las enfermedades
Características de TDR	Descripción clínica del estudio realizado a través del examen físico.	Revisión expediente	Sospechoso Normal
Valor de PSA	Niveles mundiales que condicionan los valores normales	Resultado de laboratorio	Ng/ml
Fecha de la biopsia	Fecha específica	Revisión expediente	Día/mes/año
Resultado de la Biopsia	Si la patología reporta una neoplasia o una hiperplasia de próstata.	Resultado de Patología	Cáncer de próstata HPB
Valor GLEASON	Score mundial ya establecido para el resultado de la patología.	Revisión expediente	2 – 10 puntos
Estatificación	Condición patológica de acuerdo a la avance de la enfermedad.	Revisión expediente	Si No

8. RESULTADOS

Se estudió a una población de 77 pacientes los cuales pertenecen a una edad senil, siendo el valor promedio de 68 años, con un mínimo de edad de 50 años y un valor extremo de 79. El grupo etáreo más frecuente fue de 71 años a más con un 46.8% y el menos frecuente de 50 a 55 años con 3.9 %. (Ver Cuadro 1). En relación a la variable Escolaridad se encontró que la mitad de ellos había alcanzado la primaria, seguido de analfabeta con 23%, secundaria con 22% y un reducido porcentaje de 4% para nivel universitario. (Ver Gráfico 1).

En la condición laboral se encontró que un poco más de la mitad (56%) tenía un empleo. (Gráfico 2). La variable Procedencia reflejó que el 75% provenía del área Urbana y sólo un 25% del área Rural (Gráfico 3). Al analizar los Antecedentes Familiares y el Grado de Consanguinidad se obtuvo que sólo el 6% (5 casos) tenía este antecedente el cual se distribuyó en 4 casos Consanguinidad I y 1 caso Consanguinidad II. Al revisar los resultados de estos 5 pacientes se encontró que de los 4 Consanguinidad I había 2 con Cáncer de Próstata y 2 con HPB, y el único caso de Consanguinidad II también fue Cáncer de Próstata. (Ver Esquema 1). La Comorbilidad de los casos estudiados estuvo presente en un 38% de la población, siendo la enfermedad más frecuente la Hipertensión arterial (25 casos) y las de menor frecuencia las Cardiopatías y Epilepsia.(ver Esquema 2). El análisis global de la presencia de Comorbilidad como factor de riesgo en la alteración del PSA se hizo con el Test de Anova, no encontrándose diferencias significativas de PSA entre quienes presentan comorbilidad y quienes no la tienen ($p>0.05$).

En cuanto al Tiempo de evolución de los Síntomas Urinarios Bajos la mayoría fue de 1 año y más de evolución con 42 casos, seguido de 6 meses (24 casos) y 3 meses (11 casos). (Ver Gráfico 4). A todos los casos estudiados les fue realizado un Tacto Dígito Rectal (TDR) encontrándose que en un 55% fue reportado como Normal y un 45% como Sospechoso. (Ver Gráfico 5).

El análisis del resultado del TDR en cuanto a la variable Edad muestra que el promedio de edad entre la población con tacto Normal fue de 68 años y entre los resultados “Sospechosos” fue de 71 años. El test “Análisis de varianza” (ANOVA) reportó que esa diferencia no fue estadísticamente significativa ($p>0.05$) (Ver Gráfico 6). Los valores del PSA de todos los casos presentaron un valor promedio de 36.6 ng/mL, con valores muy dispersos pues su desviación estándar fue de 75.5 ng/mL. El valor mínimo reportado fue de 4.1 y el máximo de 362.2 ng/mL. Al comparar los valores de PSA con los resultados del TDR se registra una gran diferencia entre los valores promedios de ambos grupos, ya que en los TDR-Normal fue de 13.7 ng/mL y en los TDR-Sospechoso de 64.0 ng/mL, la

prueba estadística ANOVA muestra que hay diferencias muy significativas entre ambos grupos con un $p < 0.01$ (Ver Cuadro 2 y Gráfico 7).

La realización de la biopsia a todos los casos estudiados reportó una proporción de casos positivos de Cáncer de Próstata de un 29.8%. Al analizar si existían grandes diferencias entre los valores encontrados de PSA tanto en los casos de cáncer como de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) se encontró que la media o promedio de PSA en quienes desarrollaron Cáncer fue de 78.8 ng/mL, en cambio en quienes presentaron HPB fue de 18.5 ng/mL. El test de ANOVA fue estadísticamente significativo mostrando grandes diferencias en ambos grupos con un valor $p < 0.01$ (Ver Cuadro 3).

Siempre en relación a los valores de PSA se encontró que la mayoría de los casos (87%) estuvieron en el rango de 4-50 ng/mL con 67 casos, el resto de la población estudiada aunque fueron menos casos (10 casos) tuvieron valores mucho más altos de PSA. Un resumen de los valores de PSA y su relación con el TDR y los resultados de la Biopsia se refleja en el Cuadro 4.

Otro análisis realizado fue la probable relación entre los valores de PSA y el Tiempo de Evolución de los Síntomas Urinarios Bajos, para ello se compararon las medias de los 3 grupos (Pacientes con síntomas de evolución de 3 meses, 6 meses y 1 año o más), las medias fueron respectivamente de 33.5 ng/mL, 33.5 ng/mL y de 39.1 ng/mL. El test de ANOVA no mostró diferencias estadísticamente significativas en los 3 grupos con un valor $p > 0.05$ (Ver Cuadro 5).

Para explorar la relación entre los resultados de TDR y de la Biopsia se construyó una Tabla 2X2 para someterla a diversas pruebas estadísticas. Asumiendo que el TDR establece un diagnóstico de presunción y que la Biopsia representa la prueba Estándar de Oro, se obtuvo lo siguiente:

- La prueba de Chi cuadrado fue altamente significativa ($p < 0.01$), estableciendo una relación estadística entre ambas pruebas.
- Al considerar al TDR como la prueba a ser evaluada ante la Biopsia, se determinó que el TDR presenta una Sensibilidad de 69.5% (el TDR podría detectar el 69.5% de todos los casos con Cáncer de Próstata, dejando escapar como negativos falsos al 30.5%)
- La Especificidad del TDR fue de 64.8% (por tanto es capaz de diagnosticar como sanos al 64.8% de una población que no tenga Cáncer, dejando escapar como positivos falsos al 35.2%)
- El Valor Predictivo Positivo fue de 45.7% y el Valor Predictivo Negativo de 83.3%. Teniendo en este caso más utilidad el Valor Predictivo Negativo, ya que un paciente con resultado TDR negativo es 83.3% probable de que esté realmente sano.

- La Concordancia entre ambas pruebas se midió con la Prueba de Kappa con un resultado de $K=0.29$ que corresponde a DÉBIL Concordancia, pues se encontraron valores positivos al TDR y negativos a la Biopsia, o positivos a la Biopsia y negativos al TDR.
- El porcentaje global de concordancia entre las pruebas fue de 66%, que equivale a la coincidencia de ambas pruebas en sentido positivo (Cáncer) y negativo (HPB).
- El riesgo relativo se midió para determinar cuál es el riesgo de que la biopsia resulte positiva si se tiene un TDR SOSPECHOSO. El RR fue de 2.6 lo que equivale a decir que si un paciente tiene un TDR sospechoso tiene 2.6 veces más riesgo de que su biopsia obtenga un resultado positivo a Cáncer de Próstata.
(Ver Resumen de pruebas en Cuadro 6)

La puntuación de GLEASON en los casos positivos ($n=23$) registró valores de 5 en adelante, obteniéndose que 13 casos (57%) reportaron valores entre 5 y 7, y el resto correspondiendo a 10 casos (43%) a valores entre 8 y 10. (Ver Cuadro 8). Por otro lado, la calificación del estadio en los casos positivos se realizó en un 70% (16 casos) y se omitió en el restante 30% (7 casos). (Ver Cuadro 9).

Finalmente la pregunta del Planteamiento del problema:

¿Realmente todos los pacientes con PSA alterados resultan positivos para un Ca de Próstata, al momento de realizar la biopsia prostática, en el servicio de urología del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca durante el año 2013?

La respuesta es NO, ya que de todos los pacientes estudiados y que entraron al estudio con un PSA alterado solamente (23/77) el 29.8% resultaron positivos de Cáncer de Próstata al momento de la biopsia. (Ver Cuadro 3).

Por tanto la Hipótesis “*Todos los pacientes con PSA alterados resultan en cáncer de Próstata al momento de realizar biopsia prostática.*” no fue comprobada.

9. Discusión

Autores nacionales^{7,8,4} e internacionales^{2,3} reportan que la mayoría de pacientes diagnosticados con CaP son captados en edad senil y este hallazgo está asociado su incremento positivamente con la edad, bastante similar a lo encontrado en este estudio.

La mayor frecuencia de pacientes urbanos afectados puede explicarse por el fenómeno de urbanización en donde se observa un alto porcentaje de la población viviendo en conglomerados urbanos, así como la mayor accesibilidad de estos pacientes a los servicios de salud, en comparación a los pobladores de procedencia rural, a los cuales se les dificulta el acceso a las consultas con especialistas. Algunos otros factores adversos que mencionan las literaturas, son el elevado porcentaje de pacientes con baja escolaridad, primaria o menos, ya que esto de manera indirecta le va a dificultar al paciente captar campañas y oportunidades que se ofrecen en diferentes medios de comunicación, sobre todo la auto lectura de su problema y a la prevención, los escritos que el ministerio de salud brinda y al mismo tiempo se asocia a problemas socioculturales con respecto al autocuidado de la salud. Por otro lado, el alto porcentaje de pacientes desempleados representa otro obstáculo para cubrir los costos de bolsillo para buscar atención y tratar su problema de salud, cabe señalar que en nuestro estudio un poco más del 50 por ciento de la población estudiada tenían algún tipo de empleo.

Según la EUA^{1,16} menciona dentro de los factores genéticos, que si hay un familiar de 1er grado afecto, el riesgo se dobla y si hay dos el riesgo se multiplica entre 5 y 11 veces. El 9% de los pacientes tienen un verdadero CP familiar, definido como tres o más familiares afectados o dos diagnosticados antes de los 55 años. En nuestro estudio el grado de consanguinidad no fue relevante, muy probablemente debido al desconocimiento que tienen los pacientes al momento del interrogatorio acerca de los padecimientos de sus antecesores, ya que por ejemplo, según información obtenida, desconocían la causa de muerte de sus antecesores.

Según la literatura y estudios realizados en Nicaragua años antes^{1,7,8}, las enfermedades crónicas, acompañan a la mayoría de la población senil en nuestro medio, no obstante en nuestro estudio y en estudios realizados anteriormente en el 2005 (Rojas) , las enfermedades crónicas no han sido relevantes en dichos pacientes, ni se han relacionado con el origen del Ca de próstata, en este estudio, en donde la población senil prevaleció siendo la edad promedio de 71 años, solo cerca del 40% de estos pacientes presentó enfermedades crónicas asociadas, lo que no representa un riesgo relativo alto, relacionándose así con estas literaturas ya mencionadas.

En cuanto a los Síntomas Urinarios Bajos según las últimas guías de la EUA y a la literatura Urológica en general, son los responsables en que el paciente acuda a realizarse su chequeo prostático y que estos visiten al especialista y de esta manera, nos ayudan en la detección temprana del Cáncer. En nuestros pacientes estudiados, la mayoría de ellos tenían un año y más de evolución, lo que probablemente nos llevó a estudiarlos a fondo, encontrando así estos hallazgos ya descritos.

Al analizar si existían grandes diferencias entre los valores encontrados de PSA tanto en los casos de cáncer como de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) se encontró que el promedio de PSA en quienes desarrollaron Cáncer fue bastante alto (78.8 ng/mL) con relación a los que presentaron HPB (18.5 ng/mL) lo que se corresponde con lo que mencionan las últimas guías urológicas españolas, los pacientes que desarrollan HPB, mantienen sus niveles de PSA en valores relativamente normales, sin embargo muchos pacientes que desarrollan Ca de Próstata, mantienen estos mismos niveles.

Por su parte el tacto digito rectal, sigue siendo una de las piedras angulares en el chequeo prostático, así mismo en la detección temprana del cáncer, y aunque en nuestro medio según las experiencias en estudios anteriores, aunque no todos los pacientes accedan a la realización de este examen médico, resulta de vital importancia en el diagnóstico precoz del CaP, en los pacientes en estudio, en casi el 50% de ellos, el examen estaba sospechoso, siendo éstos los de edad más avanzada por lo que se analizó la relación existente entre el TDR y el Ca de Próstata, ya que según Campbell, éste resulta ser una indicación por sí sólo de la realización de Biopsia de Próstata, y asumiendo que el TDR establece un diagnóstico de presunción y que la Biopsia representa la prueba Estándar de Oro, los resultados que se obtuvieron fueron estadísticamente significativos ya que el porcentaje global de concordancia entre las pruebas fue de 66%, que equivale a la coincidencia de ambas pruebas en sentido positivo (Cáncer) y negativo (HPB) y el riesgo relativo se midió para determinar cuál es el riesgo de que la biopsia resulte positiva si se tiene un TDR SOSPECHOSO y el RR fue de 2.6 lo que equivale a decir que si un paciente tiene un TDR sospechoso tiene 2.6 veces más riesgo de que su biopsia obtenga un resultado positivo a Cáncer de Próstata, lo que está relacionado con las literaturas internacionales y estudios nacionales realizados en este mismo centro en años anteriores Rojas en el 2005 y Guevara en el 2009.

10. Conclusiones

1. La mayoría de pacientes sometidos a este estudio fueron seniles con una edad promedio de 68 años de edad, de procedencia urbana, con algún grado de nivel aprobado y más de la mitad tenían un empleo.
2. La mayoría de ellos sin antecedentes familiares de Cáncer de próstata y sólo un poco menos de la mitad, presentaban enfermedades crónicas asociadas, siendo la más frecuente la Hipertensión Arterial, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos.
3. En más de la mitad de los pacientes en estudio el tacto dígito rectal (TDR) resultó ser no sospechoso, no obstante, en el grupo restante que sí era un tacto sospechoso, estuvo altamente relacionado con la positividad del Cáncer prostático.
4. Finalmente se comprobó que aproximadamente sólo una tercera parte de los pacientes con PSA alterados, resultaron positivos para Cáncer de próstata al momento de la Biopsia prostática.

11. Recomendaciones

1. A la población:
 - Continuar insistiendo en la población masculina sobre la detección del Cáncer de próstata, a través del chequeo prostático temprano.

2. A los servicios de Salud
 - Facilitar recursos médicos en todos los niveles de atención en salud, para dar respuesta a esta población.

3. Al personal médico Urológico
Concientizar a los pacientes que acuden a su chequeo prostático acerca de la importancia del TDR y al mismo tiempo sobre el conocer sus antecedentes genéticos relacionados con el CaP, para su estudio y manejo temprano de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heidenreich A, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata European Association of Urology 2010. Actualización en abril de 2010.
2. National Cancer Institute. El cáncer de próstata. Disponible en:
<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/prostata-instantaneas.pdf>
3. GLOBOCAN 2008 (IARC). Prostate cancer in the Americas 2013. Pan American Health Organization, Health Information and Analysis Project. Regional Core Health Data Initiative, 2010. Disponible en:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=21594&Itemid
4. Chodak GW. Is the increase in orchiectomy for prostate cancer patients appropriate? American Cancer Society 2008. DOI 10.1002/cncr.23417.
5. Kaisary AV, et al. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2001; 4 (4): 196–203.
6. Sharifi N, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005; 294 (2): 238–244.
7. Nicaragua. Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional. Ministerio de Salud. Norma para el Abordaje del Cáncer de Próstata. Protocolo para el abordaje del Cáncer de Próstata. Managua, MINSA. 2010.
8. Rojas Roman LE. Diagnóstico de Cáncer de Próstata HALF del 2001 al 2004. UNAN-Managua. Tesis (Especialista en Urología). 2005. Disponible en:
www.minsa.gob.ni/.../Diagnostico_del_Cancer_de_Prostata_HALF.doc. Fecha de consulta: 14 de enero de 2010.
9. Guevara EA. Cáncer de diagnóstico incidental de próstata en pacientes sometidos a resección transuretral. Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, enero 2009 – noviembre 2011. Managua: UNAN-Managua. Tesis (Especialista en Urología). 2012.
10. Portilla LG. Tiempo de doblaje del PSA como factor de pronóstico y seguimiento en cáncer de próstata avanzado posterior a la orquiectomía. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Tesis (Especialista en Urología). 2011.

11. Silva BM, Neto JA, Lima RL. Analysis of complications in metastatic prostate cancer patients submitted to bilateral orchiectomy. Rev Col Bras Cir. 2010 Aug;37(4):269-73.
12. Sim HG, et al. Guidelines on management of prostate cancer. Annals Academy of Medicine 2013; 42 (4):190-199.
13. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de próstata. Disponible en:
<http://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/stages>
14. Cancer de próstata. American Cancer Society, 2013. Cáncer de próstata. Disponible en:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-early-staging>
15. Simmons MN, Berglund RK, Jones JS. A practical guide to prostate cancer diagnosis and management. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2011; 78 (5): 321-331.
16. Heidenreich A, et al. EAU guidelines on prostate cancer. European Urology 2008; 53: 68-80.

ANEXOS

FICHA DEL ESTUDIO.

Correlación clínica entre el PSA Y Biopsia prostática para la detección temprana del cáncer de próstata, en el servicio de urología del Hospital Antonio Lenin Fonseca en el año 2013.

Características clínicas epidemiológicas.

1. Edad: _____.
 2. Escolaridad: Primaria____secundaria____universidad____ Analfabeto_____.
 3. Est. Laboral: empleado____ desempleado_____.
 4. procedencia: rural____ urbano_____
 5. Antecedente familiares de CA de próstata: Si____No_____.
 6. Grado de consanguinidad: I____ II_____
 7. Comorbilidades: Si No cual:_____
 8. tiempo de evolución de SUB: 3M____6M____1 AÑO_____
 9. Características del TDR
 - a) sospechoso_____
 - b) normal _____
 - 10-.PSA previo a la Biopsia_____
 10. Fecha de Biopsia_____
 11. Resultado de Biopsia_____
 - _____
 - _____
 - _____
12. Gleason 2-4____Gleason5-7____Gleson8-10_____.
 13. Pkestadiado: Si____ No____. Tipo:

Cuadro 1:
Población estudiada según EDAD

EDAD (años)	FRECUENCIA	%
50 – 55	3	3.9
56 – 60	11	14.3
61 – 65	7	9.1
66 – 70	20	26.0
71 y MÁS	36	46.8
TOTAL	77	100 %

Media	Mediana	Desv. Estandar	Mínimo	Máximo
68.2	70	6.8	50	79

Gráfico 1:
Población estudiada según ESCOLARIDAD

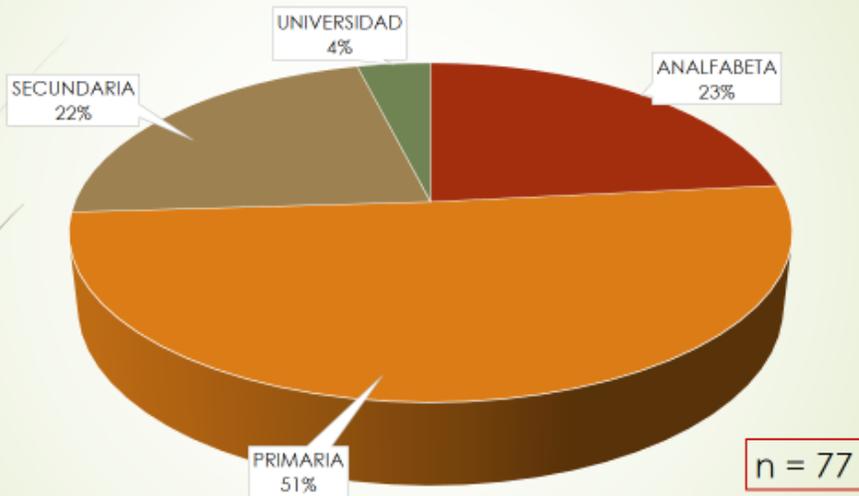


Gráfico 2:
Población según Condición Laboral

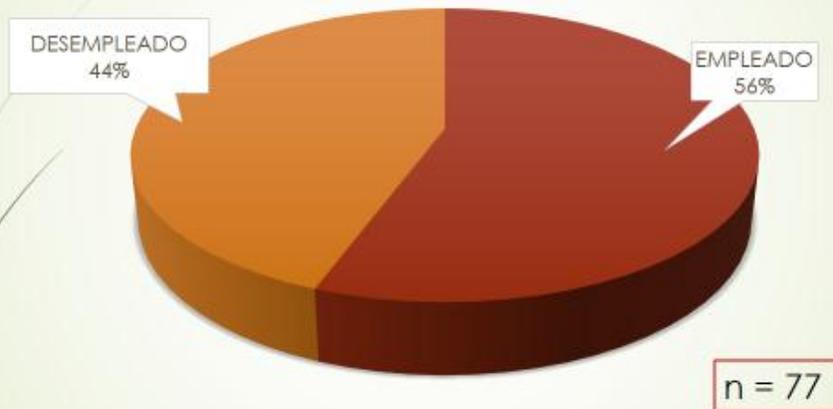
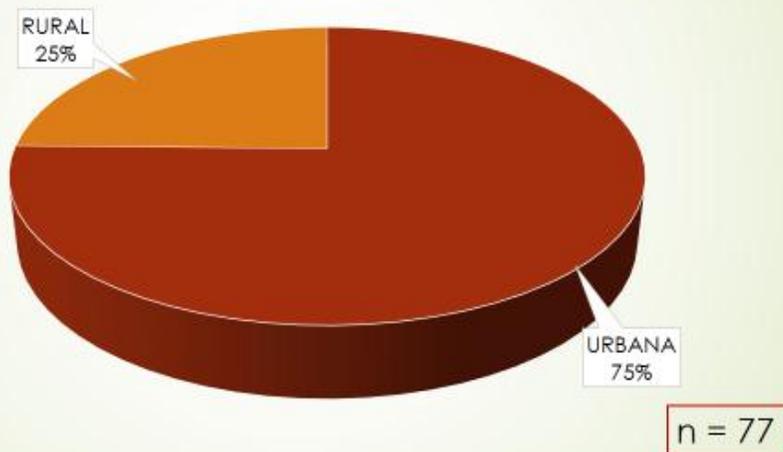
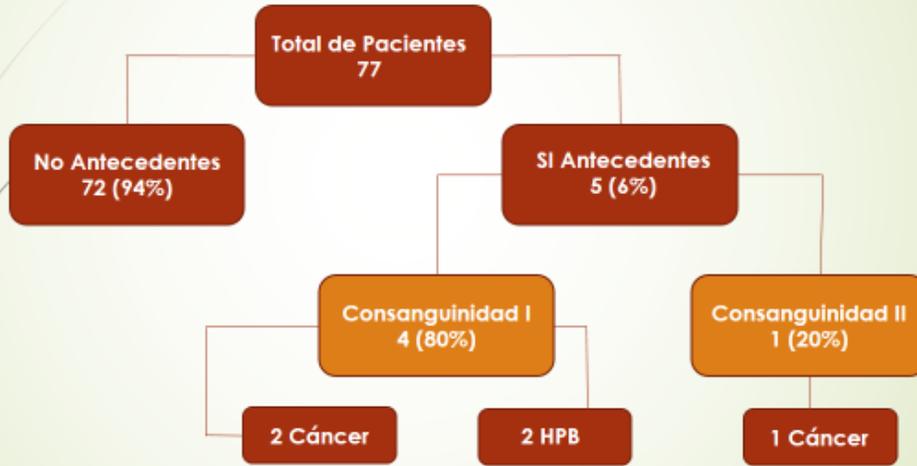


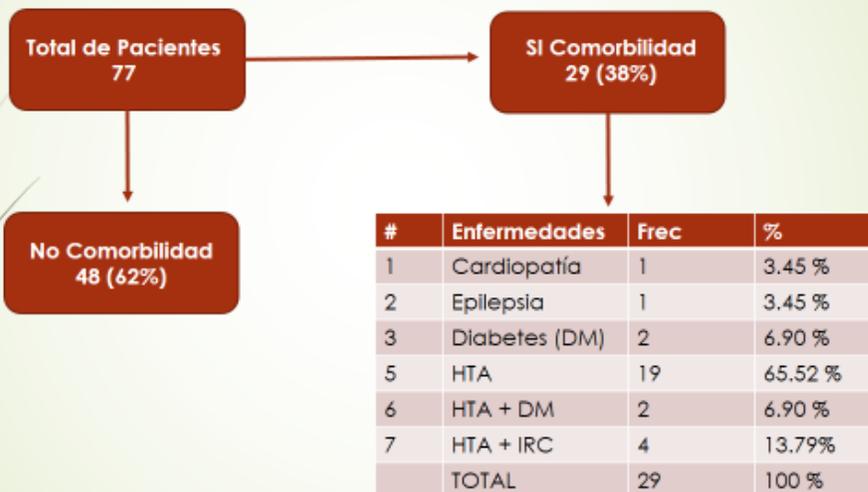
Gráfico 3:
Procedencia de la población estudiada



Esquema 1:
Antecedentes familiares de Cáncer de Próstata y
Grado de Consanguinidad.



Esquema 2:
Comorbilidad de los Pacientes estudiados.



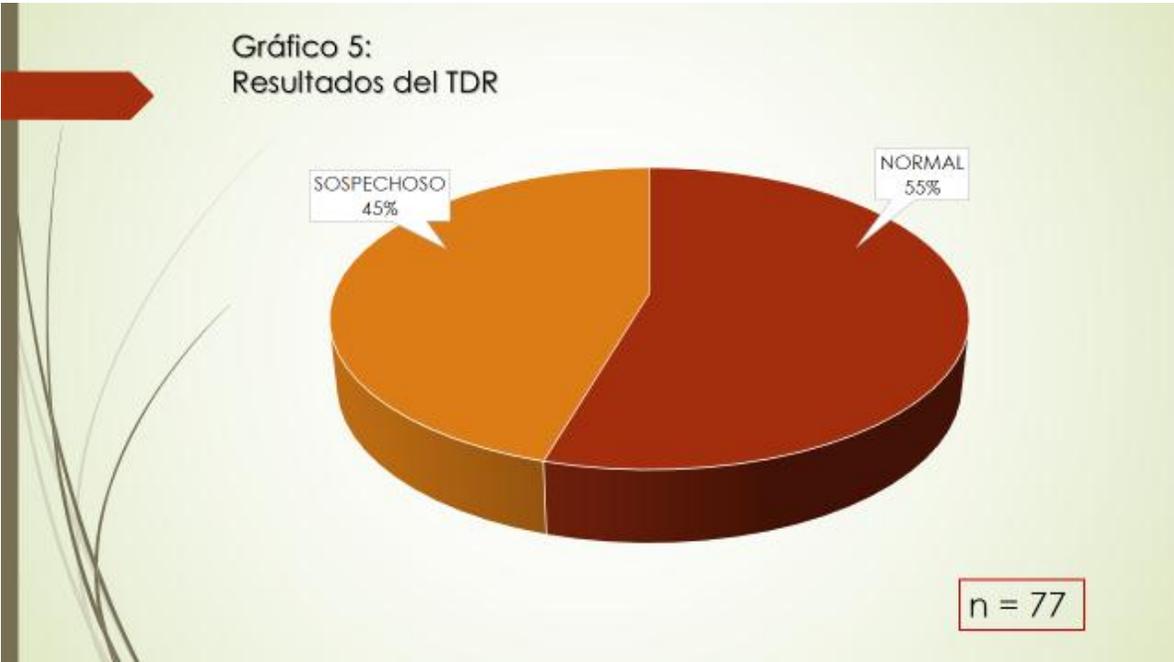
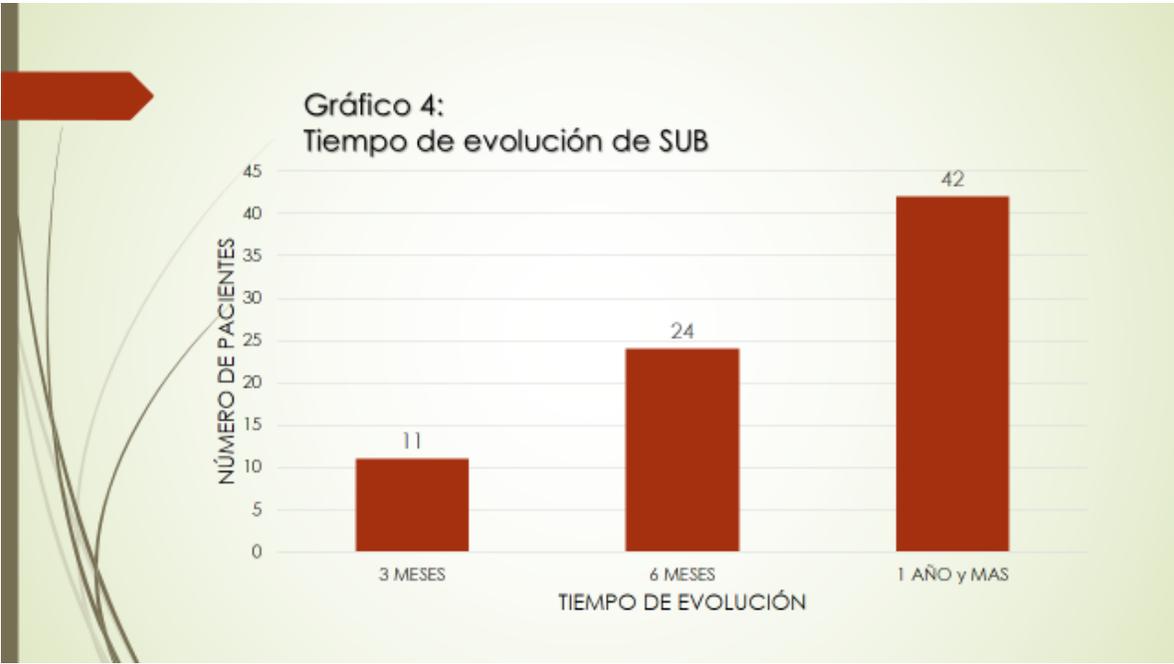
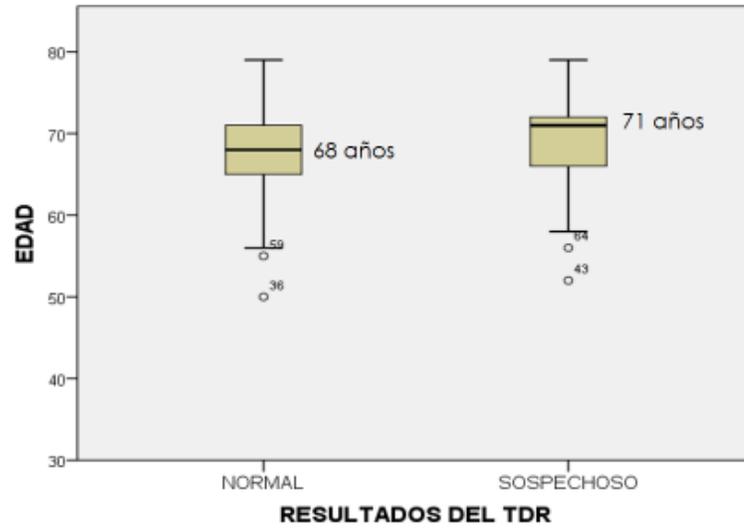


Gráfico 6:

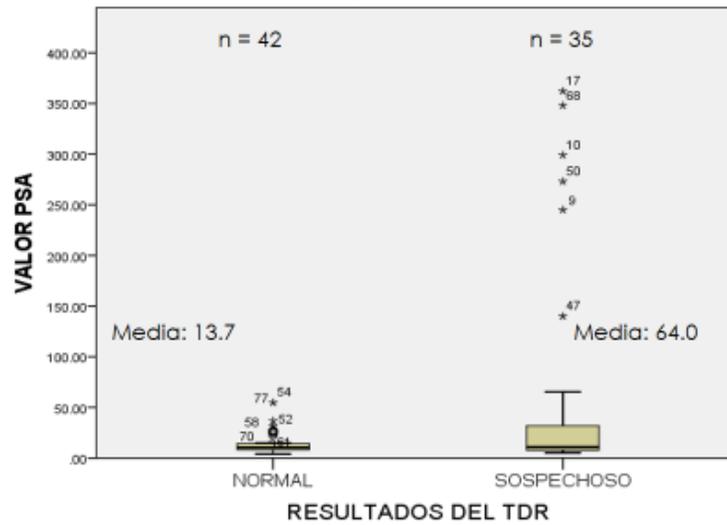
EDAD DE LA POBLACION SEGUN RESULTADO DE TDR



ANOVA
P>0.05

Gráfico 7:

Valores de PSA según Resultado de TDR



ANOVA
P<0.01

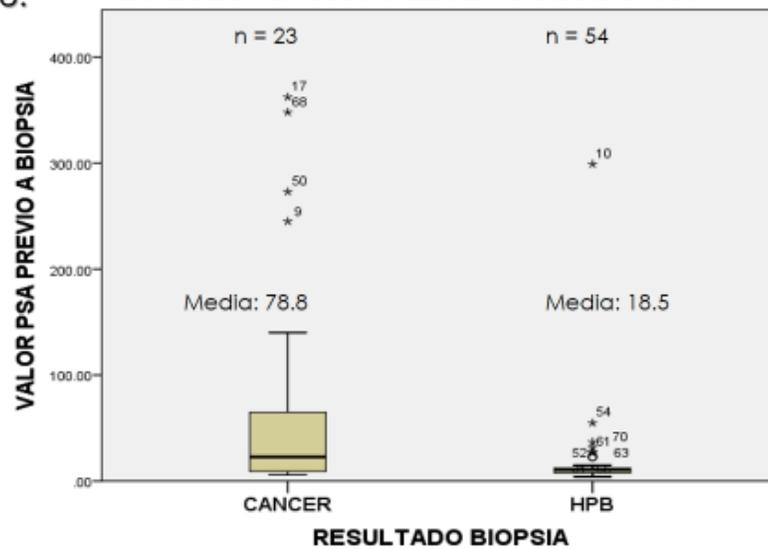
Cuadro 2:
Descriptivos Estadísticos de PSA según resultado de TDR.

TDR	Resultados de PSA (ng/mL)					
	N	Media	Mediana	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Normal	42	13.7	10.1	10.3	4.1	54.7
Sospechoso	35	64.0	10.9	105.8	5.1	362.2
	77	36.6	10.6	75.5	4.1	362.2

Análisis de Varianza (ANOVA) = $P < 0.01$

Proporción de Sospechosos = $35/77 = 45\%$

Gráfico 8: VALORES DE PSA SEGUN RESULTADO DE BIOPSIA



ANOVA
 $P < 0.01$

Cuadro 3:
Descriptivos Estadísticos de PSA según resultado de Biopsia.

BIOPSIA	Resultados de PSA (ng/mL)					
	N	Media	Mediana	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Cáncer	23	78.8	25.0	114.3	5.8	362.0
HPB	54	18.5	10.1	40.5	4.1	299.0
	77	36.6	10.6	75.5	4.1	362.2

Análisis de Varianza (ANOVA) = $P < 0.01$

Proporción de Casos con Cáncer = $23/77 = 29.8\%$

Cuadro 4:
Valores de PSA y resultados de TDR y Biopsia.

PSA	Frec	TDR*		Biopsia*	
		Normal	Sospechoso	HPB	Cáncer
4 – 50	67	41	26	51	16
51 – 100	3	1	2	2	1
101 – 200	2	0	2	0	2
201 – 300	3	0	3	1	2
301 y Más	2	0	2	0	2
Total	77	42	35	54	23

* : Tanto el TDR como el resultado de la Biopsia tienen una relación estadísticamente significativa con los valores del PSA ($p < 0.01$)

Cuadro 5:
Valores de PSA y Tiempo de evolución de SUB.

Tiempo de Evolución de Síntomas Urinarios Bajos	VALORES DE PSA				
	N	MEDIA	Desv. Estándar	MÍNIMO	MÁXIMO
3 MESES	11	33.5	70.4	6.1	245.0
6 MESES	24	33.5	62.3	4.1	299.0
1 AÑO y más	42	39.1	84.6	4.2	362.2
Total	77	36.6	75.5	4.1	362.2

ANOVA
P > 0.05 No existen diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos.

Cuadro 6:
Análisis Estadístico de la relación entre resultados de TDR y Biopsia.

TDR	BIOPSIA		TOTAL
	CANCER	HPB	
SOSPECHOSO	16	19	35
NORMAL	7	35	42
TOTAL	23	54	77

TEST	Resultado
Valor p (Chi cuadrado)	p < 0.01 (Altamente Sig.)
Sensibilidad	69.5 %
Especificidad	64.8 %
Valor Predictivo Positivo	45.7 %
Valor Predictivo Negativo	83.3 %
Kappa (Concordancia)	0.29 (Débil)
% Concordancia	66 %
Riesgo Relativo (RR)	2.6

Cuadro 7 Análisis de la Comorbilidad* como factor de riesgo en la alteración del PSA

Comorbilidad	N	MEDIA	DESV.EST	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
SI	29	44.9	83.7	11.0	4.2	348.0
NO	48	31.5	70.6	10.15	4.1	362.2
	77	36.6	75.5	10.6	4.1	362.2

* : El análisis detallado de la comorbilidad resulta no aplicable por ser pocos casos

Análisis de Varianza (ANOVA) = $P > 0.05$
No hay diferencias estadísticamente significativas

Cuadro 8 Puntuación de Gleason en los casos positivos por Biopsia (n = 23)

GLEASON	Frecuencia	Porcentaje
2 - 4	0	0 %
5 - 7	13	57 %
8 - 10	10	43 %
TOTAL	23	100

Cuadro 9
Calificación de Estadío en los casos
positivos por Biopsia (n = 23)

ESTADÍO	Frecuencia	Porcentaje
SI	16	70 %
NO	7	30 %
TOTAL	23	100