

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**NUEVAS APLICACIONES DEL ANTÍGENO ESPECÍFICO
PROSTÁTICO (PSA) EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER
DE PRÓSTATA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ernesto Sánchez Sánchez

Bajo la dirección del doctor

Antonio Berenguer Sánchez

Madrid, 1996

ISBN: 84-669-2405-1

**NUEVAS APLICACIONES DEL
ANTIGENO ESPECIFICO PROSTATICO (PSA)
EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA**


DR. DON ANTONIO BERENGUER SANCHEZ. DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA POR LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Y EL PROF. DR. D. OSCAR LEIVA GALVIS. PROFESOR DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICAN: Que D. Ernesto Sánchez Sánchez, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral titulado: "NUEVAS APLICACIONES DEL ANTIGENO ESPECIFICO PROSTATICO (PSA) EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA"

Creemos que el mencionado trabajo, reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

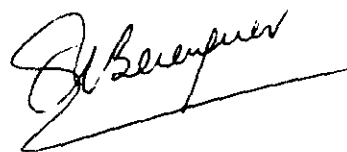
Para que conste, y a las instancias del interesado, firmamos el presente certificado en Madrid a 21 de Mayo de 1.996.

El Coodirector de Tesis



Fdo: Prof. Dr. Oscar Leiva

El Director de la Tesis



Fdo: Dr. D. Antonio Berenguer



FACULTAD DE MEDICINA

CIUDAD UNIVERSITARIA
28040 MADRID

UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA II
(ESPECIALIDADES QUIRURGICAS)

MARIA ROSA VILAS DIAZ, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA II EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

Certifica que la tesis doctoral "NUEVAS APLICACIONES DEL ANTIGENO ESPECIFICO PROSTATICO (PSA) EN EL DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE PRÓSTATA" realizado por D. Ernesto Sánchez Sánchez, reúne las condiciones exigidas por la normativa vigente para ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Madrid, a 3 de Junio de 1996.



M. R. Vilas

Fdo. Prof. M^a Rosa Vilas Díaz.

INDICE

INTRODUCCION

* PROLOGO	2
* ANATOMIA Y FISILOGIA PROSTATICA	3-7
* INCIDENCIA DEL CANCER DE PROSTATA.	8-11
Papel estrategias agresivas de Detección	
* ETIOLOGIA DEL CANCER DE PROSTATA	12-16
* PATOLOGIA DEL CANCER DE PROSTATA	17-25
1.-Diagnóstico patológico y clasificación	17-19
2.-Gradación del Cáncer de Próstata	19-21
3.-Marcadores inmunológicos	22
4.-Citometría y citopatología del Cáncer de Próstata	23-25
* DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA	26-50
1.- TACTO RECTAL	26-28
2.- ECOGRAFIA TRANSRECTAL	28-29
3.- MARCADORES TUMORALES	30-50
3.1: Evolución histórica	30-32
3.2: Clasificación	32-33
3.3: Características del marcador ideal	34-37
3.4: Fosfatasas ácidas	37-41
Características generales	37-39
3.4.1: Métodos de determinación	39-40
3.4.2: Aplicaciones en la era del PSA	40-41
3.5: El PSA como marcador tumoral	41-50
3.5.1: Historia y características fundamentales	41-43
3.5.2: Localización del PSA	43-44
3.5.3: Distribución del PSA	45-46
3.5.4: Secreción del PSA	46
3.5.5: Excreción del PSA	47
3.5.6: Eliminación del PSA sérico	47-48
3.5.7: El PSA como marcador tumoral del Cáncer de Próstata	49-50
* ESTADIAJE DEL CANCER DE PROSTATA	51-55
*DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER DE PROSTATA.	
¿ES REALMENTE NECESARIO?	56-64
1.- etección precoz basada en el PSA	57-58
2.- Historia natural del Cáncer de Prósta	58-63
3.- Disminuyen los estudios de detección precoz la mortalidad por Cáncer de Próstata?	63-64

HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

*HIPOTESIS DE TRABAJO	66
*OBJETIVOS	68

MATERIAL Y METODOS

*POBLACION DE ESTUDIO	70-72
*PRIMERA EVALUACION DE LA POBLACION	73-98
1.-FILIACIÓN Y ANTECEDENTES PERSONALES	74
2.-SINTOMATOLOGÍA PROSTÁTICA	74-76
3.-REALIZACIÓN DEL TACTO RECTAL	76-78
4.-DETERMINACIÓN NIVELES PSA	78-82
4.1: Diferentes métodos para determinar el PSA	79-80
4.2: Metodología empleada para cuantificar el PSA	81-82
5.-ECOGRAFIA TRANSRECTAL DE LA PROSTATA Y BIOPSIA	82-95
5.1: Metodología	82-83
5.2: Ecoanatomía normal de la próstata	83-85
5.3: Métodos para calcular el volumen prostático	86-87
5.4: Semiología ecográfica del Cáncer de Próstata	87-89
5.5: Diagnóstico del CP por punción	90-92
5.6: Estadaje del Cáncer de próstata mediante Ecografía Transrectal	92-93
5.7: Evaluación de las complicaciones de la biopsia prostática	94-95
6.-DIAGNOSTICO DEL CP Y ESTADIAJE	96-98
6.1: Premalignidad	96-97
6.2: Gradación	97-98
*EVALUACION DE LA VELOCIDAD DEL PSA -RE-SCREENING-	99-100
*ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS	101-122
-INFERENCIA ESTADISTICA. CONTROL DE LOS ERRORES	101-105
-MEDIDAS DE FRECUENCIA: INCIDENCIA Y PREVALENCIA	105-107
-ESTADISTICOS: MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSION	107-109
-EVALUACION DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS	110-118
-Influencia de la sensibilidad, especificidad y prevalencia en los valores predictivos	113-114
-Test diagnósticos y variables continuas	114-116
-Aplicación de varios test diagnósticos	116-118
-TEST PARA COMPARACION DE GRUPOS	118-122

RESULTADOS

*POBLACION Y SUJETOS DE ESTUDIO	124-126
*ESTUDIO DE LOS ANTECEDENTES DE LOS PARTICIPANTES	127
*VALORACION DEL IPSS Y CALIDAD DE VIDA	128-129
*DATOS GENERALES SOBRE EL TACTO RECTAL Y PSA.	
REALIZACION DE BIOPSIA PROSTATICA	130-143
1.-Realización del Tacto Rectal	130
2.-Determinación del PSA	131-132
3.-Criterios de indicación de Biopsia	133
4.-Biopsia prostática y tumores detectados	133-139
5.-Complicaciones de la Biopsia prostática	140-143
*EVALUACION DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS	144-149
1.-Tacto Rectal	144
2.-PSA	145-146
3.-Ecografía Transrectal	146-149
*ESTUDIO DE LOS PARTICIPANTES EN FUNCION DE SUS ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER DE PROSTATA	150
*ESTUDIO DE LOS PARTICIPANTES EN FUNCION DE SUS ANTECEDENTES DE PROSTATISMO	151
*ESTUDIO DE LOS PARTICIPANTES EN FUNCION DE SUS ANTECEDENTES DE VASECTOMIA	152
*ESTUDIO DE LA VELOCIDAD DEL PSA	153-167
*RANGOS DE PSA-EDAD EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA	168-174

DISCUSION

*POBLACION Y MUESTRA DE ESTUDIO	176
*TASAS DE DETECCION Y CARACTERISTICAS DE LOS TUMORES DIAGNOSTICADOS	177-180
*MORBILIDAD DE LAS ESTRATEGIAS AGRESIVAS DE DETECCION	181-182
*CONSIDERACIONES EN LOS VARONES CON FACTORES DE RIESGO PARA EL CANCER DE PROSTATA	183-184

*EL TACTO RECTAL EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA	185-187
*LA ECOGRAFIA TRANSRECTAL EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA	188-189
*EL PSA COMO MARCADOR TUMORAL DEL CANCER DE PROSTATA	190-193
*EVALUACION DE LAS COMBINACIONES DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS	194-195
*ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA ESPECIFICIDAD DEL PSA	197-223
1.-FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACION SERICA DEL PSA	197-204
1.1.-Manipulación de la próstata	197-199
1.2.-Patología prostática benigna	199-203
1.3.-Ritmo circadiano	203
1.4.-Edad	203-204
2.-ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL USO DEL PSA COMO MARCADOR TUMORAL	204-223
2.1.-Densidad del PSA	204-208
2.2.-Formas moleculares del PSA	208-209
2.3.-Rangos específicos de PSA por Edad	209-216
2.4.-Velocidad del PSA	217-223
2.5.-¿Es necesaria la evaluación anual en varones con PSA1 < 4 ngr/ml.?	223
 CONCLUSIONES	 225-227
 BIBLIOGRAFIA	 228-265

INTRODUCCION

PROLOGO

El origen del nombre "próstata" deriva del griego "*prohistani*" (que está en frente de) se ha atribuido a Herophilus de Alejandria quien usó el término en el año 335 AC para describir al órgano que estaba localizado en frente de la vejiga urinaria¹⁹². Es interesante destacar que, a pesar de tener conocimiento de esta glándula desde hace 2300 años, la descripción exhaustiva de su anatomía, fisiología y patología no ha sucedido hasta hace aproximadamente 6 décadas. Incluso en el momento actual se siguen buscando métodos precisos que describan los aspectos básicos de su estructura y función, existiendo múltiples teorías, en muchos casos contradictorias.

Un aspecto de creciente interés en los últimos años, es el diagnóstico del carcinoma de la próstata (CP). Debido al avanzado estadio en que se suelen detectar este tipo de tumores y a que existe cada vez mayor número de varones en edad de riesgo, se están potenciando los métodos de diagnóstico precoz que sean susceptibles de ser incluidos en un programa de rastreo en la población general. Los métodos alternativos al sencillo Tacto Rectal (TR) incluyen un material costoso y no exento de morbilidad que a veces se emplea de manera indiscriminada. Creemos conveniente una revisión de estos métodos en orden a determinar un uso racional de los mismos, adecuado a nuestro entorno. Intentaremos, así mismo, aportar alguna estrategia en orden a aumentar la especificidad de las pruebas, disminuyendo las indicaciones de las mismas.

ANATOMIA Y FISIOLOGIA PROSTATICA

La anatomía de la próstata ha sido una cuestión a debate entre anatomistas, patólogos y urólogos. Las primeras descripciones de Lowsley proponían que la glándula presentaba un patrón lobular de desarrollo similar al de otros mamíferos¹⁶⁵. Se describían así cinco lóbulos prostáticos: 2 laterales, posterior, anterior (que regresaría con la edad) y medio. Sin embargo en humanos los lóbulos dorsal, ventral y laterales de la etapa fetal se fusionan en el adulto dando lugar a una estructura homogénea.

Según el modelo de *Gil Vernet* la próstata es diferente, anatómica y endocrinológicamente en su parte supramontanal o craneal, y en su porción caudal. Así anatómicamente Gil Vernet distingue:

A: Próstata caudal, en "embudo con eje mayor hacia abajo y hacia adelante" (dos lóbulos posterolaterales con una fuerte comisura posterior, y unidos por delante por un lóbulo anterior).

B: Próstata craneal, incrustada en el embudo, en forma de prisma triangular de base superior, que rodea la uretra supramontanal y está compuesta por elementos glandulares.

Estudios posteriores de *McNeal* demuestran que la falta de lóbulos anatómicamente distinguibles era el resultado de una estructuración en zonas concéntricas¹⁷¹. Según este modelo la glándula prostática se estructura como un órgano compuesto por componentes glandulares y no glandulares unidos por una cápsula común. La cápsula es un anillo fibromuscular bien definido en la zona posterior y lateral, pero no existe una separación anatómica bien definida a nivel de la base y porción anterior.

ANATOMIA ZONAL PROSTATICA SEGUN McNEAL

REGIONES GLANDULARES	REGIONES NO GLANDULARES
*Zona transicional	*Estroma fibromuscular
*Zona periférica	*Uretra
*Zona central	*Esfinteres
*Zona periuretral	

El **revestimiento fibromuscular** anterior es una capa incompleta que reviste la superficie anterior de la próstata, donde se mezclan fibras lisas del esfínter interno y externo (estriado) y donde hay carencia de elementos glandulares. Constituye aproximadamente el 33% del volumen de la próstata.

La **uretra** es el punto de referencia para la descripción de toda la anatomía topográfica zonal prostática. Presenta una angulación de 35° en la mitad de su porción prostática, la cual divide este segmento en dos porciones, proximal y distal, cada una de aproximadamente 15 mm. de longitud. La pared de la uretra proximal consta de fibras musculares lisas de disposición longitudinal, en el espesor de las cuales se hayan las glándulas periuretrales. El esfínter preprostático rodea la uretra proximal (desde el cuello vesical hasta el verumontanum) y se constituye como una estructura de alta densidad formada por fibras musculares lisas de disposición circular que se fusionan, en su vertiente anterior, con el estroma fibromuscular. Su función es evitar la eyaculación retrógrada.

La uretra distal se extiende desde el verumontanum hasta el ápex prostático, en donde se encuentra en continuidad con el esfínter uretral externo. Esta formada, fundamentalmente, por fibras musculares estriadas¹⁵².

INTRODUCCION

La **próstata glandular** está constituida por los sistemas ductoacinares, formados a su vez por dos capas celulares: las células secretoras y las células basales. Las células secretoras se originan a partir de las células basales por división y maduración. Finalmente, en todas las zonas prostáticas existen grupos aislados de células endocrino-paracrinas las cuales pueden tener una función paracrina en respuesta a estímulos neurales.

La próstata está diferenciada histológicamente en zonas que se corresponden con una distinta sensibilidad hormonal y una función biológica específica. De esta forma, el pepsinógeno II solo se encuentran en la zona central. El zinc solo se encuentra en la zona periférica. Por el contrario, el antígeno prostático específico y la fosfatasa ácida prostática son producidos por igual en todas las zonas prostáticas⁹⁹.

La secreción prostática tiene dos funciones principales:

- a: Alcanzar una concentración de zinc elevada en el espermatozoide, para mantener condensada la cromatina hasta que penetra en el óvulo.
- b: Iniciar la movilidad progresiva del espermatozoide y capacitarlo para atravesar el moco cervical.

La **zona transicional** constituye aproximadamente un 5% del tejido glandular prostático, previamente al desarrollo de la hiperplasia benigna de la próstata, y forma dos lóbulos a ambos lados de la uretra proximal. La zona transicional mantiene relación de vecindad con las zonas periférica, central y con el estroma fibromuscular anterior, los cuales constituyen la denominada cápsula quirúrgica. Histológicamente está compuesta por acinos glandulares uniformes de pequeño tamaño y forma redondeada, similares a los observados en la zona periférica. El estroma que los circunda consta de tejido conectivo fibroelástico con fibras de músculo liso, vasos y nervios. La densidad del estroma es mayor que en la zona central y periférica determinando un patrón

INTRODUCCION

ecográfico hipoecoico. Esta zona es asiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) aunque ella pueden originarse hasta un 10-20% de los CP ¹⁷⁴.

La **zona central** constituye el 25% del tejido glandular prostático. Forma una estructura piramidal con base en la próstata y vértice a nivel del verumontanum. Histológicamente contiene voluminosos acinos glandulares con epitelio papilar, no uniformes en tamaño y forma. Son frecuentes en esta zona los fenómenos de atrofia glandular.

El punto en que las vesículas seminales y conducto deferente penetran en la zona central se denomina "pico de las vesículas seminales" y constituye un punto de debilidad anatómica debido a la ausencia de cápsula prostática. Se denomina espacio prostático invaginado a la prolongación del tejido periglandular en el interior de la próstata, más concretamente en la zona central, siguiendo el trayecto de los conductos eyaculadores y constituye otro área de debilidad anatómica, debido a la ausencia de resistencia a que un proceso patológico alcance esta región desde su asiento en la zona central¹⁵⁵. La zona central es relativamente resistente al desarrollo de patología aunque se considera que el 5-10% de los CP tienen su origen en ella.

La **zona periférica** constituye el 70% del tejido glandular. Comprende las superficies laterales, dorsal y apical de la próstata, extendiéndose ventralmente de forma variable, en donde mantiene relación de continuidad con el estroma fibromuscular anterior. Se puede visualizar mediante ultrasonido endorectal y es la zona de la que se obtienen muestras si se elige tomar biopsias por dicha vía.

La cápsula prostática, constituida como una condensación del estroma glandular, forma una delgada capa o bien está ausente a nivel del ápex prostático determinando un área de debilidad anatómica denominada área trapezoidal ¹⁵⁵, cuyos límites son la uretra membranosa, la fascia de

Denonvillers, la zona periférica a nivel del ápex y el músculo *rectouretralis*.

La zona periférica es asiento del 70% de los CP. Pueden ser únicos o multifocales y se localizan próximos a la cápsula prostática o en directo contacto con ella.

APLICACIONES FISIOPATAOLOGICAS DE LOS DISTINTOS MODELOS

Los modelos de Gil Vernet y McNeal, bien diferentes, pueden compararse en el plano morfológico. De esta forma se puede considerar que existen dos territorios completamente diferentes en el seno de la próstata: Una próstata a la vez "externa" y lateral, que podría denominarse próstata periférica y que corresponde a la zona periférica de McNeal y a la próstata caudal de Gil Vernet, y una próstata "interna" que corresponde a la próstata craneal de Gil Vernet y que incluiría la zona de las glándulas periuretrales, la zona de transición y la zona central del modelo de McNeal.

Según Gil Vernet, el CP se desarrolla casi exclusivamente en la próstata caudal la cual está subordinada a la acción de los andrógenos. Hasta finales de los años 60, se admitía que el CP tenía una localización posterior. McNeal demostró que los tumores se localizan en las tres zonas de la próstata aunque tiene predilección por asentar en la zona periférica. En esta zona pueden aparecer tanto en la zona posterior como en las partes laterales o anterolaterales. Así, lejos de ser únicamente el CP una entidad accesible al Tacto rectal (TR) en la mayoría de los casos, hasta un 50% de los casos puede originarse en la mitad anterior.

INCIDENCIA DEL CANCER DE PROSTATA. PAPEL DE LAS ESTRATEGIAS AGRESIVAS DE DETECCION

El CP plantea problemas a la hora de valorar su incidencia real, ya que debido a su comportamiento biológico es, en muchos casos, un hallazgo incidental más que un verdadero problema de salud. A partir de los 50 años su incidencia aumenta rápidamente y puede llegar a afectar a la mitad o más de la población masculina. En estudios realizados sobre hallazgos de autopsias de varones fallecidos por causas diversas^{119,236} se detectó CP latente en más del 30% de los varones mayores de 50 años, ascendiendo esta cifra hasta el 40-50 % cuando el grupo de edad es mayor de 70 años. La mayoría de estas lesiones son focos microscópicos que probablemente nunca hubieran tenido trascendencia clínica. Se ha llegado a afirmar por algunos autores que por cada paciente que muere de CP existen otros 300-400 varones con neoplasia **oculta**⁶².

Respecto al CP **clínico**, la incidencia varía según las distintas zonas geográficas, encontrándose las más altas en EE.UU y los países del Norte de Europa y la más baja en los países asiáticos. En Estados Unidos es el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado, con una incidencia media de 69 casos por 100.000 varones/año. Se considera, así mismo, la segunda causa de muerte por cáncer en el varón, después del cáncer de pulmón⁶⁶. Según la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al CP. Su incidencia aumenta alrededor de un 3% anualmente y de forma paralela lo hace la mortalidad¹²². La tendencia hacia el aumento de la incidencia puede deberse: al envejecimiento de la población, puesto que el CP ocurre con más frecuencia en pacientes ancianos; la mejora en las técnicas de diagnóstico

lo cual posibilita la detección de tumores que en el pasado podrían haber pasado inadvertidos; y al creciente interés y comportamiento más saludable por parte de la población.

CANCER DE PROSTATA EN LOS PAISES DE LA CEE Y CANADA: NUMERO ESTIMADOS DE CASOS EN VARONES MAYORES DE 65 AÑOS ²⁵.

	1990	2000	2010	2020
Bélgica	2.976	3.156	3.248	3.939
Dinamarca	1.120	1.120	1.307	1.596
Francia	16.444	19.507	20.497	26.157
Alemania	17.658	21.727	27.416	28.927
Grecia	1.207	1.511	1.621	1.752
Irlanda	549	546	621	814
Italia	11.321	13.510	14.836	16.313
Luxemburgo	63	76	86	106
Holanda	3.599	4.087	4.861	6.512
Portugal	1.753	1.993	2.068	2.347
España	8.056	9.938	10.454	11.933
Reino Unido	12.125	14.421	15.352	18.099
Total CEE	79.453	92.240	102.341	118.175
Canadá	6.494	7.784	9.391	12.927

En España los datos existentes sobre la incidencia y prevalencia del CP son limitados. Los datos comunicados en el último Congreso Nacional de Urología (Junio 1995) dan una tasa de incidencia notablemente inferior a la de los grupos americanos (24,3 por 100.000 habitantes / año ⁸⁶). En nuestro Hospital, el cual centraliza todas las consultas de área, tenemos una incidencia de 11 CP/100.00 varones año.

La evaluación del impacto real en la mortalidad plantea problemas relacionados con la

INTRODUCCION

incidencia de otras patologías en idénticos grupos de edad, así como la mala cumplimentación de los registros de mortalidad¹¹¹. Independientemente de estos factores se ha informado que ocupó el tercer lugar como causa de muerte por tumores malignos en el hombre durante el período de 1951 a 1979²²⁶. La tasa de mortalidad fue en el año 1990 de 22,56 por cada 100.000 varones y año¹³².

Los aumentos en la incidencia del CP han de ser valorados de forma cautelosa. Según varios estudios realizados en América del Norte la incidencia de esta enfermedad se ha incrementado en un 82 % desde 1986 a 1991. Esto es debido en parte al gran número de estrategias agresivas de detección que realizan de forma indiscriminada biopsias prostáticas con niveles de corte de PSA cada vez más bajos. Comparando estos datos se puede llegar a la conclusión que un gran número de los nuevos tumores diagnosticados son el resultado de la aplicación de programas de "screening" a la población general. Es decir los cambios epidemiológicos son debidos más a una nueva política de actuación médica que a un verdadero aumento de la prevalencia de la enfermedad²⁰⁵.

MORTALIDAD POR TUMORES UROLOGICOS EN ESPAÑA

	1988		1989		1990	
	muertes	tasa mortal.	muertes	tasa mortal.	muertes	tasa mortal.
Riñón	1105	5,8	1149	6,02	1149	6
Vejiga	2942	15,44	3079	16,13	3103	16,22
Testículo	57	0,29	55	0,28	41	0,21
Próstata	4044	21,23	4115	21,56	4314	22,56
Población varones	19.044.650		19.085.024		19.122.106	

MORTALIDAD POR CP EN LAS DISTINTAS PROVINCIAS

Alava	13,23	Castellón	29,18	León	30,56	Sevilla	13,75
Albacete	24,28	C. Real	27,51	Lérida	30,68	Soria	38,16
Alicante	19,85	Córdoba	15,41	Lugo	41,59	Tarragona	26,7
Almería	17,45	Cuenca	20,59	Madrid	17,63	Tenerife	19,67
Asturias	28,54	Gerona	26,21	Málaga	16,24	Teruel	44,28
Avila	25,93	Granada	17,28	Murcia	16,51	Toledo	25,7
Badajoz	24,9	Guadalajara	31,2	Navarra	27,03	Valencia	21
Baleares	29,26	Guipuzcoa	16,72	Orense	37,19	Valladolid	7,21
Barcelona	21,64	Huelva	19,2	Palencia	24,58	Vizcaya	20,74
Burgos	25,18	Huesca	43,94	Pontevedra	21,74	Zamora	33,83
Cáceres	25,35	Jaen	17,25	Rioja	21,79	Zaragoza	25,71
Cádiz	14,05	La Coruña	24,97	Salamanca	31,64		
Cantabria	24,56	Las Palmas	16,23	Segovia	32,14		

tasa mortal. = tasa de mortalidad (nº de muertes por 100.00 varones año)

ETIOLOGIA

La etiología del CP es desconocida. Sin embargo, sobre la base de diversos estudios epidemiológicos, se ha sugerido la existencia de posibles agentes causales de esta neoplasia.

ETIOLOGIA DEL CP

*FACTORES GENETICOS	*AGENTES VIRALES
*RAZA	*MUTACION GENES SUPRESORES
*NACIONALIDAD	*FACTORES AMBIENTALES
*HORMONAS	*HIPERPLASIA BENIGNA PROSTATATA
*DIETA	*VASECTOMIA
*ACTIVIDAD SEXUAL	*OTROS FACTORES

α-FACTORES GENETICOS: Todos los urólogos conocemos casos anecdóticos de varios tumores de próstata que coinciden en distintos miembros de la misma familia. Sin embargo, aún no está definido, si tales tendencias son puramente genéticas o están también influenciadas por factores ambientales u hormonales. En varios estudios se ha llegado a la conclusión de que los familiares directos de un paciente con CP tienen un riesgo mayor que la población general de padecer la enfermedad aunque no ha sido posible asociarlo a un halotipo de HLA concreto¹⁵. El riesgo global de desarrollar este tipo de tumor para un varón con un padre o hermano afectado por la enfermedad es 2,8 veces mayor que la población general y 6,1 veces mayor en el caso de que existan dos familiares afectados¹⁴³. Carter y cols.⁴⁴ analizaron la información genética de 8619 familiares de primer y segundo grado (691 familias) y descubrieron un modelo genético de herencia codominante de un extraño gen autosómico el cual produce cáncer a una edad temprana. Según este modelo, los hombres que expresaban dos copias del alelo productor de la enfermedad, representaron el 40 % de los casos con CP que desarrollaban la enfermedad antes de los 50 años. Sin embargo, la mayoría de los individuos que debutaron con cáncer a una edad superior a los

70 años presentaban únicamente una copia del alelo productor de la enfermedad.

b.- RAZA: Las diferencias raciales en incidencia, prevalencia y mortalidad del CP son otro argumento a favor de la influencia genética en la etiología de esta neoplasia. Existen varios estudios que demuestran que los hombres negros desarrollan este cáncer en una edad más temprana, tienen una mayor tasa de progresión en el momento del diagnóstico y mayor mortalidad en comparación con los varones blancos¹⁵⁸. Los blancos, a su vez, tienen un mayor riesgo de mortalidad comparándolos con los Indios, Orientales o Hispánicos residentes en los Estados Unidos. Jackson y cols.¹³⁴ demostraron que la incidencia de CP clínico era seis veces mayor en los negros de América del Norte que en los Africanos. Sin embargo la tasa de detección en autopsias era similar en ambos grupos. Tales hallazgos indican que una diferente influencia genética podría ser un factor inicial necesario para el desarrollo del tumor, pero que los factores ambientales pueden determinar la agresividad de la neoplasia.

c.- NACIONALIDAD: Existe una diferencia nacional en la incidencia y mortalidad del CP aunque la mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia de cáncer oculto en las autopsias es similar¹³⁰.

d.- HORMONAS: Se han propuesto varias teorías que se centran en el papel de la testosterona circulante como el principal factor en la posibilidad de desarrollar CP. La testosterona y su metabolito la dihidrotestosterona, son las principales hormonas que regulan el crecimiento normal y la función de la glándula prostática. Es posible que una estimulación hormonal excesiva en una variedad de tejidos, incluyendo la próstata, pueden desembocar en el desarrollo de una neoplasia, lo cual ha sido experimentalmente comprobado en ratas¹⁹⁰. Los estudios basados en humanos son contradictorios. Por un lado ciertos autores han encontrado niveles elevados de

testosterona determinados mediante RIA en pacientes con CP al compararlos con grupos control², mientras que otros, no encuentran diferencias significativas¹²⁰.

Ross y cols.²²³ encontraron que el nivel medio de testosterona total y testosterona libre eran, en negros, un 15% y un 13% respectivamente más altas, que el nivel medio de los blancos. Estos datos fueron calculados después de ajustar los resultados mediante un análisis de covarianza que eliminaba los factores que podrían causar sesgo tales como edad, peso, alcohol, consumo de tabaco o medicación concomitante. Estos resultados podrían justificar el aumento de incidencia del tumor en esta población. El hecho añadido de que pacientes cirróticos (posiblemente por su bajos niveles de testosterona e hiperestronismo) y eunucos castrados antes de la pubertad, tengan bajas tasas de CP, así como el que la castración o la terapéutica hormonal tengan un efecto paliativo sobre la enfermedad tumoral sustenta la teoría de un a posible causa etiológica hormonal.

e.- DIETA: Se ha relacionado el CP con el consumo de ciertos alimentos grasos. El hecho de que los niveles de testosterona desciendan en un 33 % en aquellos sujetos que siguen una dieta isocalórica vegetariana pobre en grasas apoyan la hipótesis de que las grasas de la alimentación podrían condicionar ciertos tumores al alterar el equilibrio hormonal²¹.

f.- ACTIVIDAD SEXUAL Y ESTADO CIVIL: Se han relacionado con el CP la promiscuidad sexual, la historia previa de enfermedades venéreas, la frecuencia de relaciones sexuales, las relaciones con prostitutas y extramatrimoniales y un comienzo precoz en la edad de las relaciones sexuales²⁵⁰. El posible papel del celibato se ha comprobado al estudiar un gran número de sacerdotes católicos. Aparentemente éstos presentan una discreta menor incidencia de CP que el resto de la población¹⁴¹. Sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos.

INTRODUCCION

g.- AGENTES VIRALES: Establecer una etiología viral para cualquier tipo de cáncer es difícil pues el aislamiento de partículas virales de piezas tumorales es normalmente imposible. Además, y bajo ciertas circunstancias, las células neoplásicas pueden no expresar antígenos virales. Se ha postulado el posible papel etiológico de virus con DNA tales como el virus del herpes simple tipo II. El estudio de las esposas de los pacientes afectos de CP demostró una incidencia elevada de carcinoma de cérvix uterino en comparación con un grupo control¹⁴. También se ha investigado la posible relación de virus RNA aunque los datos no son tan significativos. Se ha encontrado que la transcriptasa inversa asociada a los virus RNA tiene actividad en el tejido prostático humano⁹⁴ y se ha llegado a sugerir el posible efecto etiológico de los oncornavirus.

h.- MUTACION GENETICA SUPRESORA: Los genes supresores regulan la transcripción de la porción activa del genoma. Cuando ocurre una delección o mutación de estos genes reguladores se origina una actividad transcritora aberrante dando lugar a una neoplasia. Tras el estudio de la pérdida de alelos en especímenes de CP Carter y cols.⁴³ demostraron la pérdida de la condición heterocigótica en al menos un cromosoma en el 54 % de los tumores clínicamente localizados y en el 100 % de los tumores metastásicos. Los cromosomas **16q** y **10q** fueron los que más frecuentemente mutaron sugiriendo que estas alteraciones pueden representar el acontecimiento inicial de la supresión genética en la causa del cáncer de próstata.

i.- FACTORES AMBIENTALES: La contaminación, el cadmio y otros metales pesados, el caucho, pinturas y la industria farmacológica se han identificado como probables agentes involucrados en la carcinogénesis del CP¹⁴⁵.

j.- HIPERPLASIA BENIGNA DE PROSTATA (HBP): La asociación del CP con la HBP es un aspecto muy debatido. Armenian y cols.⁸ demostraron que los pacientes con HBP tenían de 3,7 a 5,1 más posibilidades de padecer cáncer que un grupo control. Sin embargo otros autores¹¹² no encuentran esta relación.

k.- VASECTOMIA: En un estudio sobre 5.332 hombres vasectomizados realizado en 1987 no se ha encontrado un riesgo mayor para el CP²⁴¹. Sin embargo estudios posteriores realizados por Rosseberg y cols.²²² si han encontrado una discreta relación. Actualmente este factor etiológico es cuestionado y se necesitarán nuevos estudios epidemiológicos y biológicos para confirmarlo.

l.- OTROS FACTORES: No se ha encontrado relación con el nivel socioeconómico o el tabaco. Aunque se ha observado una mayor incidencia de prostatitis y cálculos prostáticos en pacientes con CP²⁸⁷ está sin definir si el papel etiológico es debido a la infección, a la litiasis o al conjunto de los dos factores.

PATOLOGIA**1.-DIAGNOSTICO PATOLOGICO Y CLASIFICACION:**

La próstata normal está compuesta por glándulas acinares y conductos dispuestos radialmente con un estroma fibromuscular que contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Los acinos prostáticos normales están revestidos por un epitelio columnar de dos capas celulares de espesor⁴⁸. Los conductos prostáticos periféricos están revestidos por una capa de células cúbicas, mientras que los conductos centrales están revestidos por un epitelio de células transicionales que se fusionan con el epitelio de la uretra prostática.

CLASIFICACION TUMORES MALIGNOS PROSTATA (OMS)

EPITELIALES	NO EPITELIALES	MISCELANEA
Adenocarcinoma -Acinar -Cribiforme -Macizo/trabecular -Otros(endometroide; papilífero; mucinoso; adenoideo)	Rabdomiosarcoma Leiomioma Otros	Carcinoide Carcinosarcoma Melanoma maligno Tumor phyllodes
Ca. cls. transicionales		
Ca. escamosas		
Ca. indiferenciado		

Los ADENOCARCINOMAS constituyen el 98% de las neoplasias malignas encontradas en la próstata^{87,90}. Este tipo de cáncer es tan predominante que los términos adenocarcinoma, cáncer, tumor y carcinoma, cuando se usan en relación con la glándula prostática, se refieren a neoplasias

de origen glandular. Aunque no existe un acuerdo generalizado, el término glándula hace mención a los acinis, conductos terminales o ambos, mientras que el término conductos hace referencia únicamente a los grandes conductos normalmente localizados en la porción interna del órgano.

Macroscópicamente los adenocarcinomas pueden ser difíciles de identificar pero suelen aparecer como zonas firmes, pobremente diferenciadas y de color gris o amarillento. Son frecuentes las pequeñas zonas de necrosis. En el 75-85 % de los especímenes de prostatectomía radical se aprecian múltiples focos tumorales²¹⁹ lo cual revela un patrón de multicentricidad más que de diseminación intraglandular.

Microscópicamente el diagnóstico de adenocarcinoma prostático se basa en tres alteraciones:

A) ALTERACIONES DE LA ARQUITECTURA GLANDULAR: En la próstata normal las glándulas se sitúan de forma radial y alrededor de la uretra¹⁸⁵, sin embargo en el CP se distribuyen al azar y de una forma irregular. Generalmente los acinos malignos tienden a ser pequeños y a estar estrechamente adosados con escaso estroma interpuesto entre ellos⁴⁸. Se encuentran presentes cristaloides eosinofílicos dentro de los acinos malignos aproximadamente en un tercio de los CP, particularmente en los tumores bien diferenciados. Estos cristaloides raramente aparecen en el tejido benigno⁴⁸. La doble hilera de células puede haber desaparecido u observarse como una fina capa de células de epitelio cúbico bajo, un acúmulo de las mismas, o como una proliferación del epitelio acinar para producir un patrón cribiforme. Estas alteraciones del epitelio acinar por si solas no son suficientes para establecer el diagnóstico patológico de CP. Algunos patólogos las denominan como carcinoma "in situ" mientras que otros creen que son cánceres invasivos en un estadio precoz⁴⁸.

B) INVASION: En los acinis normales e hiperplásicos las glándulas se hayan rodeadas por una membrana basal la cual desaparece en caso de transformación maligna. Este es uno de los

INTRODUCCION

primeros signos de afectación tumoral la cual se puede acompañar de una invasión estromal reconocible por la pérdida de la interacción acino-estroma. Puede existir una invasión vascular o linfática (difícil de reconocer en el tejido obtenido mediante RTU por la cauterización de los tejidos) la cual confiere al tumor un mal pronóstico.

C) ANAPLASIA NUCLEAR: Es el tercer y más importante criterio en el diagnóstico del CP. En el epitelio benigno las células poseen bordes celulares netos y se pueden observar pequeños núcleos redondos y vesiculares, pudiendo tener pequeños nucleolos¹⁸⁵. En el CP las células son pleomorfas y con bordes vagos, los núcleos son más grandes, de diferentes formas y en la mayoría de las ocasiones poseen nucleolos. La cromatina se condensa en la parte periférica y hay vacuolización del núcleo.

Para poder diagnosticar un CP es necesario, como mínimo, que la muestra de biopsia presente uno de los tres criterios mencionados anteriormente, siendo el más específico la presencia de nucleolos.

2.-GRADACION DEL CANCER DE PROSTATA

Las clasificaciones son un procedimiento esencial que intenta acotar un grupo heterogéneo de tumores en categorías que permitan un diagnóstico patológico más fácil y una mejor monitorización de la respuesta a la terapéutica.

Mientras que cualquier sistema puede proporcionar un marco para el estudio de la enfermedad, se debe estar precavido de que el acto de clasificación en si mismo no crea conocimiento ni similitud de la biología del cáncer. En el mejor de los casos, la documentación de los rasgos

INTRODUCCION

celulares y/o patrón de crecimiento (gradación), y el volumen tumoral o extensión (estadio) describe el resultado de un proceso que ha ocurrido previamente a la detección clínica o patológica. Estos sistemas solo pueden tener valor pronóstico si pueden claramente separar lesiones con potencial futuro de progresión de aquellas que no lo tienen.

Sin embargo, el valor de la gradación es obvio para grandes grupos de pacientes que han sido monitorizados estrechamente durante muchos años. Su utilidad en casos concretos es más limitada ya que existen múltiples excepciones a los principios generales de crecimiento y diferenciación.

La mayoría de los tumores prostáticos son de lento crecimiento, incidentales, y su grado de anaplasia es directamente proporcional a su tamaño. Por lo tanto, no es sorprendente que se pueda conseguir una correlación significativa con la potencial conducta biológica cuando los tumores son gradados de acuerdo con su patrón de crecimiento, tamaño o atipia citológica.

De los muchos sistemas propuestos el más popular son los sistemas de Gleason y Mostoffi aunque también se han propuesto otros sistemas como los de Gaeta, Böcking, Broders (Clínica Mayo) y el del MD Anderson Hospital (MDAH)^{24,36,37,100,105,106,182,264}.

El sistema de gradación de **GLEASON**, utilizado en nuestro estudio, será expuesto en detalle en el apartado de Material y Métodos.

El sistema de **MOSTOFFI** se basa en una combinación de patrón histológico y anaplasia nuclear. En el grado I existe una discreta atipia nuclear, en el grado II moderada y en el grado III severa. A su vez los tumores bien diferenciados constan de glándulas simples, pequeñas o grandes, o tienen papilas; los moderadamente diferenciados son los que presentan glándulas cribiformes o fusionadas y los poco diferenciados tiene una formación glandular escasa o abortiva.

INTRODUCCION

El método de *GAETA* es en cierta forma una mezcla entre el de Gleason y el de Mostofi ya que conjuga el patrón glandular con la atipia nuclear.

GRADO I: se observan glándulas monoestratificadas adosadas entre sí, con núcleos basales de cromatina uniformemente distribuida.

GRADO II: Patrón glandular conservado infiltrando el estroma, núcleos moderadamente pleomórficos y prominencia de nucléolos basófilos.

GRADO III: Patrón glandular abortivo, con zonas de carcinoma escirro o cribiforme. Los núcleos son vesiculosos con nucléolos muy prominentes y acidófilos

GRADO IV: Pérdida total de la diferenciación glandular con crecimiento difuso e infiltrante, anaplasia nuclear con un promedio de tres mitosis por cada campo de gran aumento.

El método de *M.D. ANDERSON* es de muy fácil reproducción ya que se basa en el porcentaje de tumor que desarrolla glándulas y así el grado I tiene del 75 al 100% de glándulas; el II del 50 al 75%; el III del 25 al 50% y el grado IV del 0 al 25%.

Todos los sistemas de gradación tienen defensores los cuales proponen que su sistema es objetivo, reproducible y que puede predecir mejor que los otros, la futura conducta del tumor. Sin embargo los datos existentes en la bibliografía^{80,186} son contradictorios sin apreciarse ninguna mejoría sustancial para ninguno de los sistemas de gradación. Estas aparentes discrepancias pueden ser un reflejo de la subjetividad de la determinación histológica así como de las imperfecciones inherentes a los propios sistemas⁴⁶.

3.-MARCADORES INMUNOLOGICOS:

Las reacciones inmunohistoquímicas para el antígeno específico prostático (PSA) y fosfatasa ácida prostática (FAP) son un procedimiento útil para la identificación del tejido prostático. Las reacciones positivas son variables tanto en intensidad como en extensión y ambos antígenos no se expresan en todas las células normales o tumorales siendo frecuente que en una misma muestra se encuentren células antígeno positivo y negativo. Como norma los tejidos tumorales tienden a ser menos antigénicos que los tejidos normales. Ninguna de las dos sustancias puede usarse para distinguir tejido normal del neoplásico así como para predecir los niveles del antígeno en la circulación periférica⁷⁰. Tampoco pueden ser utilizados como indicadores fiables del grado histológico o del estadio clínico, ni pueden predecir la posibilidad de progresión. Su uso fundamental se basa en establecer el origen prostático de una lesión a estudio. Es de particular importancia para definir el lugar de origen de grandes masa pélvicas poco diferenciados, el estudio de metástasis en ganglios o hueso cuando se desconoce el tumor primario o para confirmar el origen de los tumores con hallazgos sugerentes de origen prostático pero que los factores clínicos como historia previa de cáncer vesical pueden confundir al patólogo.

El PSA y la FAP se expresan por todas las variantes de adenocarcinoma prostático aunque suele ser menos reactivos los tumores con patrón cribiforme o papilar²⁴⁰. El PSA es un marcador más específico y las reacciones positivas son muy raras con tejidos no prostáticos²⁸⁴. Sin embargo la FAP es bastante común en carcinoides rectales y puede aparecer en los adenocarcinomas de vejiga²⁴³. Cuando existe actividad para la FAP en un tumor no prostático, esto sucede en un pequeño número de células y no se asocia a positividad para el PSA lo que ayuda a realizar el diagnóstico diferencial.

Existen otros marcadores potenciales tales como el CEA aunque no se ha establecido su uso de rutina.

4.- CITOMETRIA Y CITOPATOLOGIA DEL CANCER DE PROSTATA

La aplicación de la citometría de flujo (FCM) y técnicas de análisis de imagen (AI) para el reconocimiento y separación de poblaciones heterogéneas de células, ha supuesto una nueva dimensión para nuestra capacidad de analizar la naturaleza de los tumores. La citofotometría convencional basada en el estudio con microscopio óptico requiere varias horas para medir unas 100 células, pero con FCM y AI se pueden llegar a analizar 100-200 células/sg.

En el momento actual existen en el mercado diversos aparatos de FCM aunque sus fundamentos son los mismos. Estos analizadores automáticos de células combinan sensores ópticos y eléctricos los cuales con la ayuda de un soporte informático permiten la determinación simultánea de varios parámetros en la misma célula. Las determinaciones más comunes son volumen y tamaño celular y determinación de las estructuras intracelulares. Por medio de técnicas especiales de tinción se puede cuantificar la cantidad de DNA del tumor así como las propiedades bioquímicas, citológicas y funcionales de la neoplasia ²⁰.

El **diagnóstico** de CP realizado por FCM se basa en la presencia de un histograma anormal de DNA ya que no es posible analizar las células histológicamente. Desafortunadamente las anomalías en la FCM (franca aneuploidía o en más del 10-15% de la muestra) pueden aparecer en próstatas normales y no todos los tumores presentan estas anomalías. Las siguientes tablas demuestran la incidencia de aneuploidía en función del grado citológico y la gradación de Gleason.

TABLA 1: Incidencia y correlación de aneuploidía y grado citológico en 300 pacientes con CP ²⁶³

GRADO CITOLOGICO	DIPLOIDE n	ANEUPLOIDE n (%)
I	79	50 (39%)
II	41	150 (78%)
III	2	69 (97%)

TABLA 2: Incidencia y correlación de aneuploidía y Gleason en 190 pacientes con CP

⁹⁸

GLEASON	DIPLOIDE n	ANEUPLOIDE n (%)
2-4	17	8 (32%)
5-7	28	26 (48%)
8-10	8	21 (72%)

Se puede apreciar que a mayor grado citológico o mayor Gleason, aumenta el porcentaje de aneuploidía. Se puede apreciar que 2 de las 71 muestras con citología grado 3 y 8 de los 29 tumores con Gleason 8-10, presentaron un patrón diploide de DNA aparentemente normal. Esto representa que la determinación aislada de DNA no es lo suficientemente sensible y específica para ser útil en la detección y diagnóstico del CP.

También se ha utilizado la ploidía celular determinada por FCM para determinar el **pronóstico** de la enfermedad. En pacientes con enfermedad localizada los resultados han sido contradictorios. Algunos estudios demuestran una clara capacidad para estratificar a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo, pero otros estudios han muestran que no es mejor, y en ciertos casos peor, que la gradación histológica^{96,98,216}. Sin embargo en pacientes con enfermedad metastásica parece que el análisis de la ploidía del DNA puede reconocer una cierta agresividad biológica no identificable con la histopatología habitual²⁵⁴. En términos generales se puede afirmar que las tasa de supervivencia a los cuatro años son del 95 % para tumores diploides y del 25 % para los aneuploides²⁶³. Estos datos pueden ser aún más fiables si al patrón de ploidía sumamos como factor pronóstico el patrón de diferenciación glandular (Gleason)⁹⁶.

INTRODUCCION

La reducción del porcentaje de células aneuploides en un cáncer de próstata se ha propuesto como método de monitorización de la respuesta al tratamiento habiéndose confirmado su eficacia en diversos estudios ¹⁴⁶.

DIAGNOSTICO DEL CARCINOMA DE PROSTATA:

En el momento actual el diagnóstico del CP se realiza fundamentalmente sobre población sintomática que acude a la consulta del urólogo por hematuria o sintomatología obstructiva del aparato urinario inferior. Otro grupo de enfermos son diagnosticados al evaluar estadios avanzados de la enfermedad en pacientes con anemia o dolor óseo por metástasis. La aplicación de un programa para detectar un mayor número de tumores en esta población sintomática no incrementa la proporción de pacientes potencialmente curables ya que únicamente representa un correcto diagnóstico de la enfermedad.

Por contra el "*Screening*" -cribaje- consiste en el estudio de la población asintomática para identificar un grupo con alta probabilidad de padecer una enfermedad⁶⁴. La *detección precoz* se basa en aplicar una serie de pruebas diagnósticas a una población con alto riesgo de enfermedad debido a factores de comportamiento, biológicos, hereditarios o genéticos⁶⁴.

Las pruebas utilizadas en el diagnóstico del CP son el **Tacto Rectal (TR)**, la **Ecografía transrectal (ECOTR)** y los **marcadores tumorales**.

1.-TACTO RECTAL

El TR sigue siendo actualmente la prueba inicial más ampliamente usada en el diagnóstico del CP. A pesar de estar muy influenciado por la experiencia del observador y el nivel de sospecha, los trabajos publicados en la literatura coinciden en atribuirle una alta especificidad. Sin embargo es escaso el número de tumores localizados detectados con estos programas. Incluso se ha confirmado en otros estudios que el 50% de los tumores que se consideraban localizados por TR estaban infraestadiados siendo verdaderamente estadios patológicos D⁷¹.

INTRODUCCION

La incapacidad de detectar a muchos pacientes con tumores de bajo volumen puede ser concordante con la alta incidencia de tumores prostáticos en las biopsias y la baja prevalencia clínica. Si la mayoría de tumores son subclínicos y de bajo potencial de crecimiento puede que nunca alcancen un tamaño suficiente para ser detectados por TR. El tamaño mínimo para poder palpar una lesión de próstata oscila entre 1-1,5 y 3 cms¹⁷². Se ha postulado que los tumores menores de 1,5 cm no tienen significado biológico y que los mayores de 3 cm probablemente se hayan hecho extraprostáticos. A esto hay que añadir la gran subjetividad de la prueba. Se afirma que si un paciente tiene un cambio en la consistencia de la próstata al ser analizada por un nuevo médico es más, debido a la variabilidad del médico, que a la próstata del paciente.

En un estudio realizado por el "Brooke Army Medical Center" durante 102 meses sobre pacientes referidos desde los servicios de atención primaria al tener un TR anormal se concluye que un 25% de los pacientes que mueren por CP tienen un TR normal en el momento del diagnóstico y otro 11% lo han tenido normal los tres años previos al diagnóstico²³⁸.

Asumiendo que el paciente tenga un nódulo palpable, ¿es este nódulo verdaderamente un cáncer?, es decir, ¿con qué frecuencia es un TR falsamente positivo?. La correlación entre anomalías palpables y biopsia prostática se ha llevado a cabo en una población de 100 pacientes sometidos a prostatectomía radical por enfermedad en estadio B1 (88) y B2 (12). En los pacientes con estadio clínico B1 la biopsia confirmó la existencia de adenocarcinoma en el lóbulo sospechoso en el 83% de los casos. Curiosamente el 25% de los pacientes que se pensaba tenían estadio B1 presentaban enfermedad bilateral y el 17% (15 pacientes) tuvieron solo tumor en el lóbulo contralateral al considerado anormal por el TR. Al estudiar el patólogo la pieza de cirugía en 12 de estos 15 pacientes se confirmó la existencia de tumor en el lado de la anomalía palpable. La conclusión del estudio es que si se palpa un nódulo, en la mayoría de los casos se confirma el

cáncer. Sin embargo la mayoría de las lesiones palpables identificadas como B1 tienen enfermedad bilateral y el 66% tendrán extensión extraprostática²³⁸. El TR tiene una buena especificidad para el CP, pero desafortunadamente su sensibilidad es muy baja y si uno considera la tasa de autopsias como verdadera prevalencia del cáncer de próstata la sensibilidad calculada oscila del 2 al 9%. Estos datos determinan que el uso del TR, como única prueba de diagnóstico, no sea apropiado⁶.

Sin embargo el TR puede detectar pacientes con CP que pasarían inadvertidos si el PSA fuese usado como única prueba de detección (un 25% de los tumores de un programa de screening según Andriole⁶). La simplicidad, bajo coste, ausencia de efectos adversos y la capacidad para detectar, en algunas ocasiones, CP potencialmente curables, hacen que, en el momento actual, el TR siga siendo una pieza imprescindible en el diagnóstico del CP.

2.-ECOGRAFIA TRANSRECTAL

Watanabe en 1975 fue el primero que propuso el usar la ECOTR como un medio de diagnóstico y control del CP pero, hasta la introducción de los transductores de 7 Mhz, la ECOTR no alcanzó su utilidad actual^{274,275,276}. La ECOTR al igual que el TR es un procedimiento que depende de la subjetividad del explorador. Para ser completamente efectiva en el diagnóstico del CP el examen ha de basarse en la impresión obtenida durante la exploración a tiempo real, no en la imagen fotográfica. Por esta circunstancia es un procedimiento que depende de la cualificación y del nivel de sospecha del explorador.

Existen ciertos problemas en el uso de la ECOTR como método de diagnóstico del CP. Una lesión maligna debería tener teóricamente una apariencia ecográfica distinta del tejido sano que la rodea. Este es el caso de las lesiones focales y bien diferenciadas. Sin embargo las lesiones

INTRODUCCION

difusas e infiltrantes dan un problema de imagen. En un trabajo de Rifkin²¹⁵ se demostró que los tumores de bajo grado tienden a ser hipoecoicos, mientras que las lesiones anaplásicas de alto grado tienden a ser iso o incluso hiperecoicas. Debido a este problema existe la posibilidad de dejar de diagnosticar, si solo se utiliza la ECOTR como método diagnóstico, tumores de alto grado que aún no han alcanzado el suficiente tamaño para alterar la arquitectura prostática o aquellos de una variedad difusa infiltrante que aparecen isoecoicos con el tejido circundante. También se debe considerar la hipoecogenicidad de la zona transicional normal. Si aceptamos los datos de Rifkin, incluso una lesión de bajo grado en esta zona podría pasar desapercibida. Si a esto sumamos el hecho de que existen otras muchas lesiones tales como quistes, infartos y zonas de prostatitis focales que pueden aparecer como nódulos hipoecoicos²⁰².

El uso de la biopsia ecodirigida dobla la capacidad de detección en el caso de lesiones evidenciadas por TR, sin embargo el uso de la ECOTR en casos de próstatas normales al TR es menos alentador²⁷⁸.

Debido a lo anteriormente expuesto no se puede abogar por el uso de la ECOTR como método inicial de diagnóstico del CP y debe ser reservada para aquellos casos en que el TR o el PSA son patológicos.

La ECOTR puede ser utilizada en el estadiaje local del CP diagnosticado. Los signos ecográficos de invasión capsular son el abombamiento, adelgazamiento, irregularidad, interrupción y asimetría de los contornos prostáticos. La afectación de las vesículas seminales puede sospecharse por la aparición de ecos internos anormales, desplazamiento anterior, asimetría en el tamaño y forma de las mismas. En el estadiaje local del CP la ECOTR posee una escasa sensibilidad (5-86%) y una especificidad aceptable (58-100%), reflejo de la dificultad para diagnosticar la invasión microscópica²¹⁸.

3.-MARCADORES TUMORALES

Actualmente se considera que un marcador tumoral es toda aquella sustancia de carácter bioquímico producida por las células tumorales, o por el organismo del huésped, en respuesta al desarrollo de un tumor, que puede ser detectada en el suero, en otros líquidos biológicos o en los propios tejidos del individuo y que indica de forma cualitativa o cuantitativa el desarrollo de una neoplasia.

3.1: EVOLUCION HISTORICA DE LOS MARCADORES TUMORALES:

La idea del marcador tumoral surge como consecuencia de la necesidad clínica de poder contar con indicadores biológicos de la existencia de un cáncer y que, así mismo, fuesen el reflejo de su evolución. El primer marcador tumoral empleado es la MORFOLOGIA en la cual se basa el diagnóstico de los tumores y las lesiones precancerosas. De su estudio se pueden obtener, así mismo, conclusiones pronósticas. Pero, tras los cambios estructurales, existen alteraciones metabólicas responsables de la conducta biológica de los tumores, y las células tumorales pueden producir sustancias detectables por métodos inmunoquímicos o bioquímicos, y que nos aportan información clínicamente útil.

La primera sustancia química, identificada en el laboratorio, a la que se puede considerar marcador tumoral, data de 1846 con el descubrimiento por Bence-Jones de un precipitado en la orina de un paciente con mieloma múltiple.

En 1928, Brown³⁶ publica el caso de una paciente con cáncer de pulmón de células de avena, asociado a hipercorticismismo suprarrenal, lo que constituye la primera descripción de una secreción hormonal ectópica relacionada con cáncer. Posteriormente Gutman y cols.¹¹⁶ descubren el aumento de la hidrólisis enzimática de los fosfatos orgánicos a pH ácido en el suero de pacientes con CP. Esto significó el descubrimiento de las fosfatasas ácidas y su relación con el CP.

INTRODUCCION

Tras esta época en que se observa la asociación de diversos marcadores biológicos con el cáncer, es en los años 60, con el descubrimiento de las proteínas oncofetales, cuando surge el interés actual por los marcadores tumorales y se describen los primeros marcadores no endocrinológicos. El primero de ellos es la alfafetoproteína descubierta por Abvelev en 1963¹ en ratas y ratones con tumores hepáticos y posteriormente en el carcinoma hepatocelular humano, neoplasias de células germinales y en otros tumores derivados del endodermo. En 1965 es descubierto el antígeno carcinoembrionario (CEA)¹⁰⁹ demostrándose que es un antígeno específico de adenocarcinomas del tracto digestivo, estando también presente en los tejidos endodérmicos durante los dos primeros trimestres del desarrollo embrionario y fetal. El CEA es el marcador tumoral más estudiado, sirviendo como patrón de referencia para el estudio de otros marcadores. En esta época los marcadores adquieren gran importancia práctica pero al mismo tiempo se constata su falta de especificidad tumoral ya que la introducción de nuevas técnicas cuantitativas de dosificación mucho más sensibles, como el radioinmunoanálisis, pone de manifiesto que estas sustancias pueden observarse en sujetos normales y en pacientes con patologías no tumorales. Se entra así en un período que abarca hasta 1975 en el que se concreta la aplicación de los marcadores tumorales conocidos y se intenta aumentar la especificidad tumoral mediante el establecimiento de límites cuantitativos, aún a costa de perder sensibilidad.

En 1975 se produce un hecho que marca el concepto de marcador: la génesis del hibridoma y el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales¹⁴⁷. En este momento se tiene una técnica adecuada para poder evidenciar los mínimos cambios evidenciados por la célula tumoral. Con esta tecnología es posible contar con antígenos específicos de un tipo histológico y de ciertos estadios de diferenciación celular o tisular, que tienen una traducción clínica real. Igualmente han puesto

en evidencia la importancia de la expresión de ciertos antígenos de la membrana celular neoplásica relacionados con la respuesta inmunológica, el potencial metastásico y la capacidad de respuesta al tratamiento.

3.2: CLASIFICACION

Los marcadores admiten varias posibilidades de clasificación. En general siempre se suele distinguir entre marcadores tumorales derivados del propio tumor y marcadores que desarrolla el huésped como consecuencia de la presencia de la neoplasia. Hoy en día el gran avance de la bioquímica tumoral ha hecho que cada vez gane más adeptos otro tipo de clasificación la cual diferencia los marcadores tumorales *serológicos* de los *tisulares*²⁶⁵ :

CLASIFICACION DE LOS MARCADORES TUMORALES

SEROLOGICOS	-Antígenos Oncofetales	-AFP, CEA
	-Antígenos asociados al tumor	1: Determinantes hidrocarbonados: CA 19.9, CA50. 2: Mucinas epiteliales: CA 15.3 3: Glicoproteínas: CA 125, SCC.
	-Hormonas	-HCG, ACTH, PTH.
	-Neuromediadores	-5TH, catecolaminas.
	-Proteínas	-microglobulina, ferritina. -PSA
	-Enzimas	-PAP, PAcP, NSE
	-Aminas	
	-Productos oncogénicos	- <i>c-myc</i> , <i>neu</i>

<u>TISULARES</u>	-Marcadores de diferenciación	-Receptores estrógeno y progesterona.
	-Marcadores de proliferación	-Factores de crecimiento y sus receptores.
	-Marcadores de potencial metastásico	-Catepsina D -Fibronectina
	-Oncogenes y antioncogenes	-myc, H-ras, p53 Rb.

Los primeros engloban a los clásicos marcadores y son diferentes productos elaborados y excretados por la célula tumoral o bien originados por el organismo huésped. Se incluyen productos oncogénicos, antígenos oncofetales, enzimas, proteínas del citoesqueleto y de la matriz extracelular, etc. Su principal indicación clínica radica en el seguimiento de los tumores, preferentemente para evaluar la respuesta a una terapia y para detectar precozmente la existencia de metástasis. Su valor en el diagnóstico de la enfermedad, salvo raras excepciones, es muy limitado.

Los marcadores tumorales **tisulares** incluyen determinados parámetros biológicos del tumor que, estudiados en la propia pieza y antes de que se ejerza acción terapéutica alguna son el exponente de ciertas propiedades relacionadas con su génesis, proliferación, potencial metastático y susceptibilidad a la terapia. Su valor fundamental es que permiten establecer, dentro de un mismo estadio morfoanatómico, subgrupos con un distinto comportamiento clínico, dando lugar a lo que actualmente se llama *caracterización biológica de los tumores*, la cual ofrece una información dinámica sobre el comportamiento de un determinado tumor lo cual posibilitará realizar una terapia mucho más racional que redundará posiblemente en la supervivencia de los pacientes.

3:3: CARACTERISTICAS DEL MARCADOR IDEAL.

El marcador tumoral serológico ideal debería reunir las siguientes características²⁶⁵:

a.- Ser una sustancia producida exclusivamente por el tejido maligno por lo que su detección en el suero pueda distinguir a los sujetos sanos o con patología benigna de los pacientes oncológicos.

b.- Ser una sustancia fácilmente medible y reproducible, con una vida media suficientemente corta como para no acumularse en los tejidos corporales y dar resultados falsamente positivos.

c.- Debe ser capaz de detectar una mínima cantidad de tumor (sensibilidad) lo cual posibilita hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad y aumentar las expectativas terapéuticas.

d.- Su concentración se debe relacionar positivamente con la masa tumoral y el estadio de la enfermedad, siendo un buen reflejo de la progresión, la regresión del tumor o la recaída tras el tratamiento. En este último caso sus niveles deberían elevarse de nuevo antes de la aparición de la sintomatología clínica, para permitir el tratamiento más exitoso de la recurrencia.

Sin embargo, al referirnos al CP, debemos hacer ciertas consideraciones previas a la definición del marcador tumoral ideal, ya que este marcador "perfecto" podría no ser el adecuado en este tipo de tumor. Existen actualmente muchos aspectos oscuros sobre la etiología, historia natural, pronóstico y tratamiento óptimo para el CP. Mientras que la perfección ciertamente sería lo deseable con ciertas características tales como la especificidad, otros únicamente añadirían más confusión al manejo de esta neoplasia. Un ejemplo de lo anteriormente expuesto sería una perfecta sensibilidad que permitiera la detección del cáncer cuando la primera célula hubiera comenzado la cadena de transformación necesaria para transformarse en maligna. Detectar esa célula maligna podría llegar a ser un absurdo. Actualmente se ha llegado al convencimiento de que no merece la pena esforzarse en diagnosticar condiciones neoplásicas que están destinadas

a no ser un problema clínico para el paciente aún incluso en el caso de que esos tumores contengan millones de células. Si además asumimos la prevalencia del CP en un 30 % en varones mayores de 50 años, si tuviéramos el marcador ideal, con una sensibilidad del 100% no sabríamos posiblemente hacer un uso razonable de él. Muchos de los sorprendentes aspectos del CP se resolverán en el futuro con el desarrollo de las ciencias de biología molecular y la genética. Mientras tanto, más que definir un marcador perfecto para este tumor, nos conformaremos con tener un marcador ideal que proporcione información que sea útil para el médico acorde con el presente "status" de conocimiento⁶¹.

Estrictamente definida la sensibilidad se define como la probabilidad de que una persona enferma tenga alterados los niveles del marcador. La sensibilidad de un marcador de CP es imposible de calcular con precisión pues no se realiza prostatectomía a menos que se sepa que existe un carcinoma. Esto trae consigo la incapacidad de determinar el número de casos positivos confirmados y puede obviar tumores que realmente existen pero que el marcador o la biopsia no ha detectado⁶¹. Mientras que la sensibilidad del

100 % es un reto para el futuro cuando se disponga información más precisa sobre el pronóstico de la enfermedad y tratamiento apropiado, en el momento actual se requiere un nivel de sensibilidad elevado. A pesar de no estar demostrado que la detección precoz del cáncer de

CARACTERISTICAS DEL MARCADOR IDEAL DEL CA. PROSTATA.

- | |
|---|
| <p>SCREENING</p> <ul style="list-style-type: none"> * Alta sensibilidad * Alta especificidad * Información pronóstica * Determinar célula origen <p>MONITORIZACION</p> <ul style="list-style-type: none"> * Indicativo de cura * Indicativo de progresión * Indicativo de recidiva <p>ATRIBUTOS DEL MARCADOR</p> <ul style="list-style-type: none"> * Reproducible * Barato * Rápido * Aceptado por los pacientes |
|---|

próstata conlleve un aumento de las expectativas de vida parece lógico pensar que la curación será más probable cuando el cáncer se detecta y trata en un estadio localizado al órgano de origen. En este caso el marcador debe ser capaz de identificar una alta proporción de tumores potencialmente curables.

La especificidad es la probabilidad de que una persona sin enfermedad tenga un resultado negativo. El valor exacto no puede ser conocido con exactitud por la misma limitación que adolece la sensibilidad, es decir, no se operan las próstatas aparentemente benignas.

Si la especificidad de un marcador tumoral fuera perfecta no habría lugar para la realización de biopsias. Esto podría ser así en el caso de que el marcador determinara la célula de origen tumoral, distinguiendo tumores primarios de los secundarios y los epiteliales de los estromales. Así mismo debe proporcionar información sobre el pronóstico del tumor encontrado, expresar información sobre su volumen, diferenciación celular y posibilidad de haberse diseminado localmente o haber dado metástasis a distancia.

Monitorización: En pacientes que han seguido cualquier forma de tratamiento del CP, un marcador ideal debería tener una vida media lo suficientemente corta para definir si el tratamiento empleado ha sido curativo. Debe alcanzar un nivel indetectable tras la curación y nunca debe volver a aumentar en ausencia de enfermedad. El fracaso para conseguir un valor indetectable de marcador se debe interpretar como persistencia de la enfermedad y la positivización tras un periodo de tiempo debe indicar recurrencia mucho antes de que la progresión clínica sea evidente.

Atributos propios del marcador: Se requiere un alto grado de reproductibilidad si pequeños cambios en la concentración del marcador tienen significado clínico. Su nivel ha de mantenerse invariable frente a diversos factores que no se relacionan directamente con el cáncer tales como edad, actividad física o sexual, enfermedad coexistente, drogas o reactividad cruzada con otras

sustancias. El marcador debe estar libre de variaciones circadianas, por manipulación transrectal o uretral. En cuanto a la determinación cuantitativa del marcador, ésta ha de hacerse por medios automatizados para evitar al máximo el error humano. Es también necesaria una prueba que determine rápidamente los valores del "test" y cuyo costo no sea elevado. Finalmente la prueba para determinar la concentración del marcador ha de ser fácilmente aceptada por la población, es decir se debe basar en una determinación fácil de obtener y no dolorosa. Los candidatos idóneos son la sangre y la orina pero debido a la variabilidad de las sustancias en esta última se suele utilizar el suero de los pacientes obtenido mediante venopunción.

3.4: FOSFATASA ACIDA PROSTATICA EN EL DIAGNOSTICO DEL CÁNCER DE PROSTATA.

Las Fosfatasas ácidas (FA) son un grupo de enzimas capaces de hidrolizar ésteres del ácido ortofosfórico en un medio ácido. En el varón fueron identificadas por primera vez en los eritrocitos en 1924¹⁶⁷, en la orina en 1925⁸⁴ y en el hígado y bazo en 1934⁷⁹. Posteriormente se evidenció que el eyaculado humano y la próstata¹⁴⁹ eran ricos en FA la cual eran similar a la de origen urinario. Estos descubrimientos fueron confirmados por Gutman y cols.¹¹⁷ y desde 1936 a 1942 este grupo se dedicó a estudiar exhaustivamente la fosfatasa ácida y establecer su significado clínico en las enfermedades humanas. La FA se encuentra de forma abundante en la próstata humana aunque sus valores son indetectables antes de la adolescencia. Su concentración está sujeta a influencia hormonal y puede ser inducida por la administración de testosterona pero no de estradiol. Pronto se llegó a la conclusión que la FA sérica se incrementaba en pacientes con

CP, especialmente en aquellos que presentaban metástasis óseas¹¹⁶. Se postuló que el mecanismo que favorecía el incremento de la concentración sérica de este marcador se debía al paso a la circulación general a través de capilares sanguíneos y vasos linfáticos invadidos por el tejido neoplásico metastático.

En 1941 Huggins y Hodges¹²⁹ confirmaron las investigaciones previas y definieron que el crecimiento del epitelio prostático tanto normal como maligno se encontraba bajo control hormonal. El tratamiento con antiandrógenos, bien en forma de estrógenos, bien eliminando la testosterona por castración disminuía la actividad del carcinoma prostático y reducía la actividad de la fosfatasa ácida prostática (FAP). Esto dio pie al uso del marcador como sistema de monitorización en pacientes con enfermedad diseminada en los que se comenzaba tratamiento con antiandrógenos y dio los fundamentos para el moderno tratamiento hormonal para el CP.

El grupo de enzimas denominado Fosfatasa ácida (FA) se ha detectado en suero, plaquetas, leucocitos, bazo, hígado, osteoclastos y en epitelios glandulares de estómago, colón, mama y próstata. De ahí los esfuerzos en caminados a separarla mediante su movilidad electroforética en isoenzimas. De los seis obtenidos²⁸⁸ la concentración más alta en el tejido prostático adulto corresponde a la isoenzima 2A (más del 90% del total de la PAP), un pequeño porcentaje a la 4 y de las 2B solo hay vestigios.

En la próstata la FAP es producida exclusivamente por las células epiteliales que recubren los acinos, y bajo condiciones fisiológicas, es secretada directamente al sistema de conductos prostáticos. Sus valores pueden aumentar amen de otras patologías extraprostáticas en la hiperplasia prostática benigna obstructiva, el infarto prostático y el CP²⁶⁶. El incremento de la FAP sérica ligada a estas circunstancias es la consecuencia de la combinación de varios mecanismos. Cuando crece el adenoma o el carcinoma prostático, los conductos prostáticos

adyacentes son comprimidos, ocasionando una obstrucción del flujo de la secreción de los acinos prostáticos. Al aumentar la presión en los conductos obstruidos, se produce una retrodifusión de la de la FAP hacia los capilares y los linfáticos a través del parénquima. Otra fuente de FAP son las células neoplásicas desorganizadas que forman acinos irregulares que no comunican con los ductos normales y se vale también de la retrodifusión a través del parénquima. Es decir, la ruptura de las barreras fisiológicas que conducen la FAP por los cauces normales de secreción y la vierten a la circulación origina un incremento de su nivel sérico.

3.4.1: METODOS DE DETERMINACION:

Con la intención de determinar lo más fiablemente los niveles de los isoenzimas de FA producidos por la próstata, evitando las interferencia de aquellas secretadas por otros tejidos corporales, se han descrito cinco métodos de detección de FAP en el suero sanguíneo. Estos métodos se basan en el estudio enzimático, contrainmunolectroforesis, radioinmunoensayo y estudios con enzimas monoclonales inmunoradiométricos e inmunoenzimométrico. De todos estos métodos el más fiable para la determinación de la FAP es el método **enzimático**²⁶⁸ pues, aunque su sensibilidad es algo inferior que con las otras técnicas, es el más específico a la hora de detectar enfermedad metastásica ósea²⁸⁰. Dicho método se basa en la incubación del suero del paciente a pH ácido en un substrato de fosfato orgánico midiendo la liberación de fosfato o de un tinte orgánico incorporado al substrato para determinar la actividad enzimática de la PAP. La inespecificidad de este método ha requerido el uso de **sustratos** que sean hidrolizados preferentemente por la FAP tales como la timolftaleína monofosfato sódica²²⁴ o **inhibidores específicos** de las diferentes enzimas tales como el L-tartrato. el cual produce la inhibición casi completa (95%) de la fracción prostática por lo que se considera específico de la próstata²⁸⁸.

A pesar de las variaciones de los distintos métodos de determinación existen problemas básicos, inherentes a las características del marcador que condicionan el uso de la FAP en el diagnóstico del CP. Estos problemas incluyen la reactividad cruzada con fosfatasas ácidas de otros tejidos, sus variaciones diurnas, la elevación por manipulación prostática y la complejidad del manejo de la muestra derivados de la inestabilidad enzimática ¹⁶⁴.

3.4.2: APLICACIONES CLINICAS DE LA FAP EN LA ERA DEL PSA

El papel principal de las determinaciones de la FAP en el momento actual, con la facilidad de determinación del PSA, sería para la identificación de pacientes con CP clínicamente localizado que no serían candidatos a una cirugía radical debido a la alta probabilidad de tener un estadio C o D al tener un resultado positivo. Si es normal su determinación no añade ninguna información pues no descarta la diseminación local o a distancia. Esta posición es cada vez menos defendida ante la reciente actitud agresiva del tratamiento quirúrgico que aborda los estadios C y D ²⁵¹.

Las elevaciones de la FAP se correlacionan claramente con el estadio de la enfermedad. Las elevaciones de la FAP ocurren en un 12% de los pacientes con estadio A clínico, 15-20% de los que presentan estadio B, 29-38% con estadio C y 60-82% con estadio D ¹²³. Este marcador no es válido para el screening y detección precoz del CP por las siguientes razones:

- * Da valores normales frecuentemente en los estadios bajos de la enfermedad ²⁵⁸.
- * Existe una alta tasa de falsos positivos (baja especificidad) debido de los problemas del "test" antes mencionados.
- * Una FAP elevada tiene únicamente un valor predictivo positivo del 5% en el diagnóstico del CP ²²⁰.
- * Si la FAP se encuentra elevada existe una alta probabilidad de existir enfermedad metastásica ²⁸⁰.

El PSA es superior a la FAP para el diagnóstico, screening y monitorización del CP. Incluso y aunque existan en el momento actual tres ensayos para determinar el PSA, existe menos confusión para interpretar sus resultados que para la FAP. Si a estos añadimos la escasa disponibilidad del método enzimático de ROY, el más específico para determinar los valores de FAP, se puede afirmar que son pocos los urólogos que siguen pidiendo determinaciones de FAP en sus enfermos con CP.

3.5: EL PSA COMO MARCADOR TUMORAL:

3.5.1: *PSA: HISTORIA Y CARACTERISTICAS FUNDAMENTALES:*

El PSA se identificó por primera vez en el plasma seminal en 1971¹²¹, reconociéndolo como una "gamma-seminoproteína". Posteriormente Li y Beling¹⁵⁹ la aislaron y purificaron. En 1978, Sensabaugh²³⁹, caracterizó esta proteína específica del semen y la denominó "p 30" ya que su peso molecular era aproximadamente de 31.000 daltons. En 1979 Wang²⁶⁹ aisló un antígeno tisular específico de la próstata y lo llamó "antígeno específico prostático" (PSA). Posteriormente estos mismos autores concluyeron que esta proteína tisular era inmunológicamente idéntica a la encontrada originariamente en el plasma seminal. En 1980 Papsidero y cols.¹⁹⁷ desarrollaron un "test" serológico para cuantificar el PSA en el suero humano.

El PSA es una glicoproteína de 33-34 KD, codificada en un gen de 6 KB, compuesto por cuatro intrones y cinco exones y localizado en el cromosoma 19^{166,211}. Está compuesto en un 93 % por una cadena de aminoácidos, que aparece como única banda en electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida; el 7% restante lo componen cuatro cadenas laterales de carbohidratos.

INTRODUCCION

El peso molecular del PSA en suero es de 90-100 kD, estimado por filtración en gel, sugiriendo que el PSA se debe polimerizar y/o unir a otras proteínas del suero^{197,270}. El complejo PSA-alfa 1 antiqumiotripsina (80-90 kD) es la forma predominante de PSA en el suero, mientras que la forma libre supone menos del 30% del total y se desconoce si se trata sólo de un zimógeno o de la forma funcional del PSA¹⁶⁰. El PSA puede también formar otro complejo estable con la alfa-2-macroglobulina (alfa2M)⁷⁵. El complejo resultante (25-50 kD) es muy minoritario e impide la exposición de epítomos del PSA puesto que la alfa2M encierra la enzima diana en una estructura que torna inaccesible al PSA en condiciones no desnaturalizantes²⁴⁵. El 70% se encuentra en forma activa. Esta alta tasa de actividad es consecuencia de la carencia de cantidades suficientemente grandes de inhibidores de proteasas séricas en el semen, para asegurar la regulación de la actividad del PSA sobre una base equimolar.

La molécula del PSA tiene 240 aminoácidos, en el extremo N-terminal tiene una isoleucina y en el C-terminal una prolina, y su serina-186 le sirve como punto de unión al substrato. Su secuencia de aminoácidos coincide en un 78% con la calicreína glandular humana, en un 56% con el factor de crecimiento nervioso gamma, en un 53% con la proteína fijadora del factor de crecimiento epidérmico y en menor grado con otras proteínas séricas, sugiriendo por tanto un origen común. No obstante, los determinantes antigénicos del PSA son exclusivos y no presentan reacciones cruzadas con estas proteínas de secuencia homóloga. Existen en su molécula dos epítomos específicos de la próstata humana, que se han podido identificar por anticuerpos monoclonales⁷⁶. El punto isoelectrico del PSA purificado de tejido prostático o del líquido seminal es 6,9²⁷⁰.

En el líquido prostático parece sufrir una degradación y los fragmentos resultantes se identifican con anticuerpos frente al PSA. Los más importantes tiene un peso molecular de 18 a 30 kD y un punto isoeléctrico de 6,5 a 8,8. El fragmento de 30 kD es el grupo proteico principal y probablemente la forma más estable del PSA en el líquido prostático; mientras que los fragmentos de 27-29 kD y 18-24 kD son los productos finales de la digestión del PSA en el líquido prostático ¹⁵³.

El PSA tiene actividad proteolítica similar a la tripsina y quimiotripsina²⁷⁷. Es el responsable de la disolución del gel formado durante la eyaculación, mediante la proteólisis de las proteínas mayores a seminogelinas I y II y fibronectina soluble, con la consiguiente licuefacción del eyaculado y la liberación de espermatozoides progresivamente móviles ¹⁶⁹.

3.5.2: LOCALIZACION DEL PSA

El PSA está localizado en las células epiteliales de los conductos y acini prostáticos, concentrado en el citoplasma apical, no en el núcleo ni en los componentes intranucleares. Se libera "in vitro" en el sobrenadante de cultivos de células de CP, e "in vivo" en el suero de ratones inoculados con estas mismas células. La concentración del PSA es similar en la próstata normal, en la hiperplásica y en la maligna, y se ha estimado en 95 ng/ml/mg de tejido²⁵⁶. Se detecta en el 100% de los casos de hipertrofia benigna, de CP y de sus metástasis, aunque su detección varía de una célula a otra, entre distintas áreas y de tumor primario a metastásico ¹⁹⁷. Así mismo se ha demostrado la presencia de PSA en las secreciones y concrecciones prostáticas.

A nivel ultraestructural, Warhol y Longtine²⁷³ lo estudiaron en tejido de hiperplasia benigna y carcinoma, observando que a diferencia de la PAP, el PSA no se encuentra en los lisosomas.

INTRODUCCION

Es sintetizado por el retículo endoplásmico rugoso, se almacena en vesículas y vacuolas, liberándose a la luz glandular por exocitosis. En los adenocarcinomas está presente de forma irregular en las secreciones lumbinales, pero la tinción es similar en tejido de hipertrofia benigna que en ellos.

El epitelio prostático es el único que sintetiza PSA²⁷¹. Esta especificidad se confirma mediante el empleo de anticuerpos monoclonales⁹⁷. Sin embargo algunos tejidos no neoplásicos han demostrado algún grado de reactividad para el PSA, tales como:

*Pólipos uretrales benignos de tipo prostático ²¹².

*Células aisladas de adenocarcinoma de vejiga urinaria ⁹¹.

*Teratoma ovárico con tejido prostático ³⁹.

*Glándulas parauretrales de Skene benignas y con adenocarcinoma ^{184,203}.

*Vestigios de uraco, con tinción focal, asociado a la posibilidad de que el epitelio conserve su pluripotencia ¹¹⁰.

*Células acinares no mucosas de las glándulas anales normales en el hombre, no en mujeres, como característica de un epitelio derivado de la cloaca ¹⁴⁰.

*Saliva y glándula parótida ³⁵.

No obstante, en todos estos casos en que se detecta por tinción la síntesis irregular de PSA, habría que distinguir cuidadosamente entre las verdaderas tinciones positivas y las inespecíficas de fondo.

Recientemente Qiu y cols. ²¹⁰ observaron que el PSA y su RNAm se expresaban de manera diferente en los tejidos prostáticos observados. En los tejidos benignos se encontraba en altas concentraciones con distribución uniforme, mientras que en los tumores la tinción era heterogénea y menos intensa.

3.5.3: DISTRIBUCION DEL PSA

El PSA está distribuido de forma bimodal por edades. Se ha observado que su concentración es alta en el nacimiento, disminuye a los seis meses de edad, desaparece de los 12 meses a los 10 años y vuelve a aumentar a partir de esta edad hasta que se alcanza la maduración completa de la próstata. Estas fases comprenden periodos similares a los de secreción de testosterona y por ello se cree que tengan dependencia hormonal²⁵², tal como ocurre con las calicreínas⁵⁶.

La tinción para PSA difiere de la de la PAP en las siguientes características:

- 1.-) Los niños prematuros y a término de 0-3 meses demuestran más tinción de PAP en las glándulas periféricas que en las centrales.
- 2.-) No existe tinción de PSA entre los 12 meses y los 10 años.
- 3.-) A los 10 años, el PSA reaparece más lentamente que la PAP.

En el tejido del CP existen grandes variaciones en el contenido de PSA. Mediante técnicas inmunohistoquímicas se ha observado que la presencia del PSA parece correlacionarse mejor que la de la PAP con el grado de diferenciación tumoral, resultando en menor porcentaje de tinción en los casos menos diferenciados (grados de Gleason más altos). Únicamente el 57% de los tumores con Gleason 10 se tiñen, siendo la tinción focal en la mayoría de los casos. Así la ausencia de tinción en un tumor pobremente diferenciado no descartaría inequívocamente la posibilidad de un CP¹⁴⁴. Esta relación con el grado histológico ha sido confirmada por distintos autores. Morote y cols.¹⁸¹ informaron de unas concentraciones menores de 1 mg/g de proteína en el 22% de los cánceres bien diferenciados, el 33% de los moderadamente diferenciados y 67% de los anaplásicos. No obstante aunque una glándula de tumor indiferenciado puede ser inmunohistoquímicamente negativa para el PSA, siempre contiene su RNAm aunque sea en

cantidades pequeñas. Esta disminución de la expresión de PSA puede deberse a una alteración de la transcripción genética o a la pérdida de estabilidad del ARNm²¹⁰.

3.5.4: SECRECIÓN DEL PSA

Normalmente el PSA es segregado a la luz de la glándula prostática desde donde pasa al plasma seminal alcanzando concentraciones muy elevadas (0,24-5,50 mg/ml). El paso a la sangre se produce por:

- * Pérdida de la capacidad de excreción hacia la luz acinar.
- * Obstrucción y pérdida de la estructura ductal normal²¹⁰.

Los niveles séricos de PSA no están relacionados con su expresión tisular por lo que las elevaciones en pacientes con CP no se deben a una mayor expresión por el tumor²¹⁰.

Algunos datos sugieren que la expresión del PSA está bajo control de los andrógenos:

- * Su distribución por edades siguiendo los niveles de testosterona.
- * Los genes de la caliceína son andrógeno-dependientes demostrado en las proteínas de la rata⁵⁶.
- * Los niveles de PSA en pacientes con HBP tratados con antiandrógenos están relacionados con la testosterona sérica²⁷⁹.
- * En pacientes con CP metastásico bajo tratamiento hormonal se han observado niveles normales de PSA a pesar de existir progresión de la enfermedad, indicando una disminución de su expresión sin la relación con la actividad tumoral¹⁵⁷.
- * En la línea celular de CP LNCaP se induce la expresión del ARNm del PSA mediante un andrógeno sintético y DHT a través del receptor androgénico²⁸⁹.

3.5.5: EXCRECION DEL PSA

En hombres jóvenes sanos, el PSA se acumula en la uretra entre las micciones y es eliminado con la primera porción de la orina. En general, se observa una variación a lo largo del día en la concentración urinaria del PSA, con valores más altos al final del día o tras la eyaculación. Estas concentraciones pueden oscilar entre 27 y 496 ng/ml.

Las mujeres y los niños prepúberes excretan niveles indetectables de PSA, aunque en aquellas se han encontrado valores de 0,4 ng/ml en relación con el coito reciente.

En pacientes con hipertrofia benigna prostática, su excreción es mayor que en los hombres jóvenes, con una media de 216-389 ng/ml, sin relación con el tamaño prostático.

En el CP, los niveles son inferiores a los de la hipertrofia benigna y disminuyen más tras el tratamiento hormonal. El descenso de los niveles urinarios acompañado de niveles séricos elevados podría indicar buena respuesta prostática al tratamiento sin evidenciarse respuesta a nivel de las metástasis ⁸¹.

3.5.6: ELIMINACION DEL PSA SERICO

En estudios realizados en pacientes que sufrieron prostatectomía radical se ha observado que el PSA se elimina del suero siguiendo un patrón logarítmico bifásico:

**primera fase* que comprende desde el momento de la prostatectomía hasta las 6 horas después de la operación. La eliminación del PSA es rápida con una vida media de $12,6 \pm 19,7$ horas.

**segunda fase* en la que aumenta su vida media a $2,2 \pm 0,8$ días, siendo el determinante principal de la eliminación del PSA, ya que tiene efecto como mínimo a las 12 horas después de la intervención. En la mayoría de los enfermos operados el PSA es indetectable a los 14 días ²⁴⁶.

INTRODUCCION

No se ha observado excreción de PSA en orina obtenida a través de nefrostomía, ni disminución de sus niveles séricos después de hemodiálisis; por lo tanto, el riñón no parece intervenir en la eliminación del PSA del suero, pudiendo ser degradado en el hígado¹³⁸.

La vida del PSA se ha calculado en pacientes operados de prostatectomía radical con diferentes resultados según los distintos autores:

* $2,2 \pm 0,8$ días²⁴⁶

* $3,15 \pm 0,09$ días¹⁹¹

* $45,5 \pm 4,9$ horas²⁰⁴

CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DEL PSA Y FAP

	PSA	FAP
Masa molecular (Daltons)	30.000-34.000	100.000-102.000
Clase	Glicoproteína	Glicoproteína
Subunidad	Monómero	Dímero
Nº Isómeros	3 a 5	2 a 3
% Contenido Carbohidratos	7	13
Coefficiente Sedimentación	3,1	5,7
Mobilidad electroforética	β	$\alpha - \beta$
Total de aminoácidos	237	
Aminoácido extremo NH_2 terminal	Isoleucina	Lisina
Familia enzimática	Proteasas Serinas	Fosfat. Ácidas
Vida media	2-3 días	1,9 días
Especificidad Inmunológica	PSA exclusivamente	FAP sólo

3.5.7: EL PSA COMO MARCADOR TUMORAL DEL CANCER DE PROSTATA

Hasta la fecha se han realizado varios estudios encaminados a la detección precoz del CP, y en todos ellos se ha constatado la elevada eficacia del PSA, asociado o no al TR ^{49,53,150}. La determinación sérica del PSA y el TR se han convertido en los elementos que componen la primera línea de actuación en el algoritmo del diagnóstico precoz del CP, permitiendo la realización de biopsias sextantes ecodirigidas para confirmar la existencia de tumor en caso de que el marcador alcance valores patológicos. La aplicación de este algoritmo ha demostrado, en población Americana de más de 50 años, que un 15% de los varones sometidos a estudio tenían un nivel sérico de PSA por encima de 4 ngr/ml., un 15% tenían TR sospechoso y un 26% presentaban una de las dos pruebas alteradas. Sin embargo sólo se confirmó CP en el 23% de las 1.167 biopsias realizadas por Catalona et al.⁵³. La probabilidad, según esta serie de encontrar cáncer en función de estas pruebas es la siguiente:

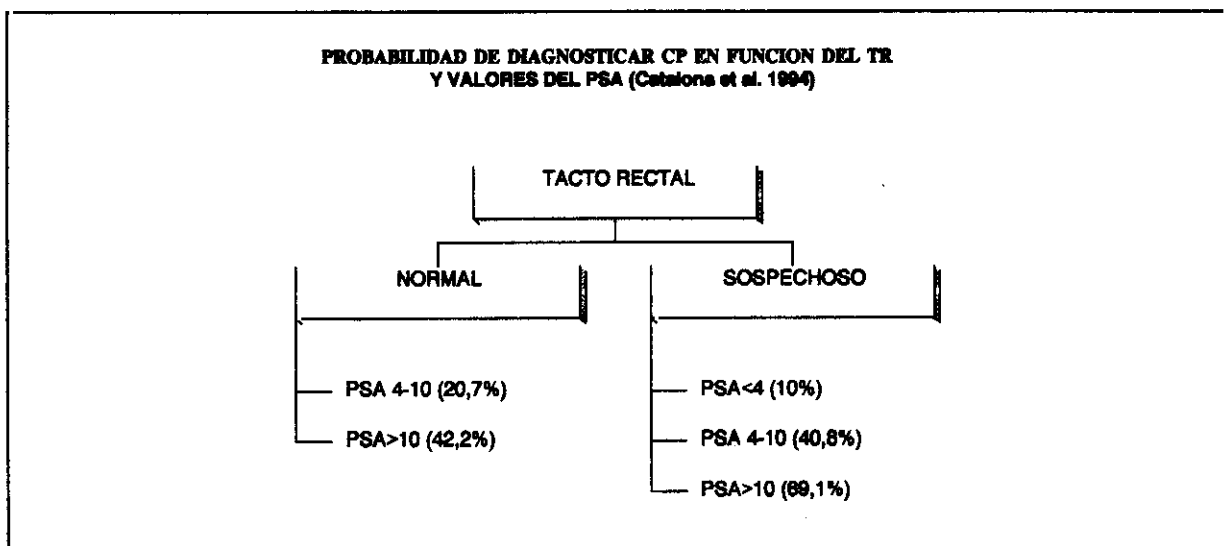


FIGURA 1: PROBABILIDAD DE CP EN FUNCION DEL TR Y VALORES DEL PSA

INTRODUCCION

El hecho de que exista un gran solapamiento en los niveles de PSA de pacientes portadores de HBP y CP localizado, en especial cuando los niveles del marcador son inferiores a 10 ngr/ml.¹⁰⁰. Por este motivo en los últimos años se han desarrollado nuevas fórmulas, basadas todas ellas en la cuantificación del PSA y relacionándola con variables no tumorales que pudieran modificar los niveles del marcador. En definitiva todos estos intentos pretenden aumentar la especificidad del marcador con el objetivo de reducir el número de biopsias no confirmativas de cáncer, manteniendo una tasa de detección similar. Sobre este aspecto se hablará detalladamente en la discusión del presente trabajo con lo que se podrá hacer una comparación exhaustiva con nuestros resultados.

ESTADIAJE DEL CANCER DE PROSTATA:

La práctica de intentar dividir los casos de cáncer en distintos grupos según su estadio surge del hecho probado de que las tasas de supervivencia para la enfermedad localizada son mejores que en los casos en que la enfermedad se han extendido más allá del órgano de origen. Estos casos eran denominados tradicionalmente "precoces" o "tardíos". En los años 60 se realizaron múltiples esfuerzos en desarrollar una clasificación de la extensión del CP en un intento de eliminar la ambigüedad a la hora de comparar la experiencia de los distintos grupos en orden a protocolizar mejores métodos de diagnóstico y tratamiento.

Los sistemas de estadiaje presentan varias características conceptuales similares a los de gradación. Al ser una medida de la conducta biológica previa pueden indicar una posible respuesta posterior la cual entre estadios extremos es bastante precisa (enfermedad metastásica vs. neoplasia *in situ*) mientras que la comparación entre estadios intermedios es menos fiable. El estadiaje es fundamentalmente una práctica clínica (a diferencia de la gradación que es patológica) basada en el TR, determinaciones séricas y estudios radiológicos. Se considera subjetiva y requiere una gran experiencia y habilidad por parte del médico⁴⁷. El estadiaje clínico de la enfermedad tiende a reflejar la actual capacidad del tumor mientras que el grado patológico tiende a indicar la potencial conducta de la enfermedad.

Existen dos sistemas de estadiaje ampliamente difundidos por todo el mundo. El primero es el sistema de **Whitmore** modificado, de amplio uso en la comunidad americana^{48,136,281} de tal manera que también es conocido como el sistema urológico Americano.

SISTEMA DE CLASIFICACION DE WHITMORE

ESTADIO A: HALLAZGO INCIDENTAL REALIZADO POR EL PATOLOGO.

- A1: Tres o menos focos bien diferenciados
- A2: Más de tres focos o forma difusa o tumor pobremente diferenciado

ESTADIO B: CLINICAMENTE PALPABLE Y CONFINADO A LA GLANDULA PROSTATICA

- B1: Menos de dos cm. y afectando únicamente a un lóbulo
- B2: Más de 2 cm. o afectación difusa de un lóbulo
- B3: Afectación de ambos lóbulos.

ESTADIO C: EXTENSION LOCAL SIN EVIDENCIA DE METASTASIS

- C1: Mínima extensión extracapsular. No fijo.
- C2: Gran diseminación local. Fijo.

ESTADIO D: CARCINOMA METASTASICO

- D1: Afectación de ganglios linfáticos por debajo de la bifurcación aórtica.
- D2: Afectación ganglionar por encima de la bifurcación aórtica y/o metástasis en otros lugares.

Posteriormente tres organizaciones con mayor responsabilidad en el mundo de la oncología, la AJCC (American joint comitee of cancer), UICC (Union international contre le cancer) y la EORTC (European organization of research in the treatment of cancer) han coordinado sus esfuerzos para consensuar un único sistema que combine los conceptos tradicionales con los recientes avances técnicos en el diagnóstico del cáncer de próstata ²³⁴.

SISTEMA INTERNACIONAL DE CLASIFICACION DEL CP

T: TUMOR PRIMARIO

- TX:** No se puede asegurar la existencia del tumor primario.
- T0:** No evidencia de tumor primario.
- T1:** Tumor no detectado clínicamente por palpación o imagen.
 - T1A:** Tumor incidental en menos del 5 % del tejido resecado.
 - T1B:** Tumor incidental en más del 5 % del tejido resecado.
 - T1C:** Tumor no palpable identificado por biopsia (Ej. por elevación del PSA) (*)
- T2:** Tumor intraprostático diagnosticado por palpación o por imagen.
 - T2A:** El tumor afecta a la mitad o menos de un lóbulo.
 - T2B:** Tumor que afecta a más de la mitad de un lóbulo.
 - T2C:** Tumor que afecta a ambos lóbulos.
- T3:** Tumor extraprostático.(**)
 - T3A:** Extensión extracapsular unilateral.
 - T3B:** Extensión extracapsular bilateral.
 - T3C:** Afectación de vesículas seminales.
- T4:** Tumor fijo o que invade estructuras vecinas.
 - T4A:** Invasión de cuello vesical, esfinter externo o recto.
 - T4B:** Invasión de músculos elevadores y/o fijo a la pared pélvica.

(*) El tumor descubierto en uno o ambos lóbulos por biopsia prostática pero no detectado por palpación o imagen se clasifica como T1C.

(**) La invasión del ápex prostático o la cápsula (pero no más allá) se clasifica como T2.

N: GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES

NX: No se puede asegurar que exista afectación linfática.

N0: No existe afectación de ganglios linfáticos.

N1: Afectación de un único ganglio de 2 cm. o menos.

N2: Invasión de un único ganglio de 2 a 5 cm. o de varios inferiores a 5 cm.

N3: Invasión de un ganglio mayor de 5 cm.

M: METASTASIS A DISTANCIA

MX: No se puede asegurar la existencia de metástasis.

M0: No existencia de metástasis.

M1: Existencia de metástasis a distancia.

M1A: Metástasis ganglionares no regionales.

M1B: Metástasis óseas.

M1C: Otras metástasis.

G: GRADO HISTOPATOLOGICO

GX: No se puede asegurar el grado histopatológico.

G1: Bien diferenciado.

G2: Moderadamente diferenciado.

G3: Pobremente diferenciado o indiferenciado.

El estadiaje del CP se realiza en base a las pruebas representadas en la siguiente tabla:

METODOS DE ESTADIAJE DEL CANCER DE PROSTATA

ESTADIO T:	ESTADIO N:	METASTASIS:
Tacto Rectal	Linfografía	PSA, FAP
Ecografía transrectal	CT	Gammagraf. ósea
Tomografía Computerizada (CT)	RM	Rx. Tórax
Resonancia Magnética Nuclear (RM)	Laparoscopia	CT

El valor del TR, la ECOTR y el PSA han sido ya ampliamente discutidos en esta Introducción.

El CT presenta como ventajas su buena resolución espacial y como inconvenientes la necesidad de utilizar contrastes. Su utilidad a la hora de evaluar el estadiaje local definiendo la afectación de vesículas seminales o la ruptura de la cápsula prostática es controvertido y su eficiencia no suele ser a la de la ECOTR. El CT es capaz de detectar cambios de tamaño ganglionar, pero no siempre los ganglios tumorales se asocian con un volumen incrementado²¹⁸. Debido a que en el 2-3% de

INTRODUCCION

los tumores estadio T1 se encuentran metástasis y en el 5-10% de los T2²⁰¹, antes de la prostatectomía se realiza una disección ganglionar radical acompañada de un examen histológico extemporáneo de los cortes criopreservados.

La **RMN** está aún en fase de evaluación. Es un medio capaz de aportar un buen contraste tisular y permite obtener, además, imágenes tridimensionales de la próstata.

Localmente, la posibilidad de diferenciar entre carcinoma y HBP no parece tan clara, por lo que su utilidad como elemento de diagnóstico inicial es cuestionable²³².

En la evaluación de extensión ganglionar, la RMN es superior al CT, siendo capaz de detectar ganglios de tamaño superior a 0,8 cm, aunque no puede distinguir entre adenopatías inflamatorias y tumorales. La utilidad de la RMN es esencial en la evaluación del déficit neurológico en pacientes con CP avanzado para evaluar la posibilidad de compresión medular.

El uso de la linfografía es muy escaso y solo en casos seleccionados se realiza **linfadenectomía laparoscópica**. Su descripción como método de estadiaje de neoplasia pelvianas se debe a Schuesdler en 1990²³⁵. La ventaja fundamental de esta técnica reside en que posibilita evitar la laparotomía en caso de ganglios afectados.

La **Gammagrafía ósea** se basa en la administración de radiotrazadores, los cuales se fijan en el esqueleto en relación directa a su situación metabólica local. Constituye la técnica más sensible y precoz para diagnosticar las metástasis óseas en el CP. Su problema es la baja especificidad, ya que lesiones no neoplásicas como la osteítis, artritis o la enfermedad de Paget dan una afectación indistinguible de la diseminación metastásica¹²⁶.

Existe un acuerdo, prácticamente unánime, sobre la utilidad e indicación del rastreo óseo como parte de la evaluación en pacientes con CP. Sin embargo, no están definidas sus pautas de utilización, proponiéndose la valoración de parámetros como el dolor o los niveles de marcadores para decidir el momento de repetir un rastreo óseo previamente negativo²²⁵.

Dado que un 6% de los pacientes con CP presentarán metástasis pulmonares²⁰², la **exploración**

radiológica de tórax es obligada en el estadiaje y el seguimiento.

De todo este abanico de posibilidades disponible pensamos que una pauta precisa de estadiaje del CP consiste en que tras la confirmación de la existencia de un CP por biopsia se debe realizar un cuidadoso TR y una ECOTR. Si se detecta alguna alteración en las vesículas seminales estas pueden ser biopsiadas en el mismo acto. Es necesario tener una determinación de PSA basal previo a cualquier tipo de tratamiento ya que nos servirá como método para monitorizar la evolución de la enfermedad. Rutinariamente creemos conveniente realizar Gammagrafía ósea aunque esta podría ser obviada en caso de PSA inferior a 10 ng/ml y Gleason igual o inferior a 6. Esta aproximación permite con un alto índice de fiabilidad considerar un tumor localizado, avanzado o metastásico en orden a decidir que plan de tratamiento escoger²²⁸.

A pesar de realizar el estadiaje de forma meticulosa y por personal entrenado, las pruebas clínicas y los métodos de imagen infraestadian el CP en un porcentaje cercano al 60 %²¹³. En el mometo actual no disponemos de un método preciso capaz de establecer la diferencia entre estadio T2 y T3 con la consiguiente frecuente aparición de márgenes positivos tras la realización de Prostatectomía Radical. Allepuz y cols.⁴ recomiendan la realización de biopsia de vesícula seminal en pacientes con estadio T2c o superior, y en los casos con estadios clínicos inferiores que presenten PSA igual o mayor a 20 ngr/ml. y/o grado de Gleason igual o superior a 7. En el futuro es posible que la aportación de los factores neuroendocrinos o la posibilidad de detectar metástasis por anticuerpos monoclonales aporte una mejor evaluación en el estadiaje preoperatorio de los paciente con CP.

DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER DE PROSTATA. ¿ES REALMENTE NECESARIO?

El CP es un problema de salud pública en la mayoría de los países del mundo. Sin embargo, a pesar de su elevada incidencia y mortalidad hay muchas controversias sobre la necesidad de realizar un diagnóstico precoz. Estas se basan en varios argumentos:

*1: El CP es una enfermedad con alta prevalencia en varones de edad avanzada en los cuales las expectativas de vida son limitadas por enfermedades no relacionadas con el tumor.

*2: El CP es un tumor de lento crecimiento si lo comparamos con otras neoplasias tales como el cáncer pulmonar o el colorectal. El tiempo medio de progresión de CP localizado a metastásico es de 10-15 años y la media de supervivencia de los pacientes con metástasis oscila entre 24 y 36 meses ²²¹.

*3: Se han encontrado CP microscópicos en más de 50% de varones adultos. El hecho de que menos de un 25 % de estos tumores sean significativos, ha llevado a la opinión de infravalorar el riesgo de progresión en pacientes con CP clínico⁸⁵.

*4: Muchos cánceres detectados pueden ser tratados mediante observación y aquellos que en el momento del diagnóstico se encuentran avanzados son, en el momento actual incurables.

Estos factores han llevado a la idea de que la mayoría de los pacientes mueren "con el CP y no de él" o como Willet Whitmore se pregunta "¿Es posible la curación en aquellos en que es necesaria?, ¿Es la cura necesaria en aquellos en que es posible?".

Sin embargo existen opiniones encontradas que basan sus argumentos de defensa de estrategia de detección precoz en tres puntos:

*1: Las expectativas de vida han aumentado notablemente por lo se incrementa el período de "riesgo" en el que un varón puede morir por CP.

*2: La incorporación del PSA posibilita la detección de tumores en estadio precoz cuando todavía

no han dado síntomas⁵⁰.

*3: Existe un mejor conocimiento de la relación entre los CP incidentales detectados en autopsias y los CP clínicos habiéndose identificado ciertos factores (volumen tumoral, diferenciación...) que pueden predecir el riesgo de progresión²³¹.

Para llegar a una opinión válida sobre este aspecto de controversia es necesario revisar varios puntos sobre el CP.

1.- DETECCION PRECOZ DEL CP BASADA EN EL PSA. EFECTO POTENCIAL DEL "LEAD TIME BIAS " Y EL "LENGTH TIME BIAS".

Parece lógico pensar que en aquellos pacientes en los que un programa de detección precoz de CP diagnostica un tumor localizado puedan beneficiarse de un tratamiento precoz curativo, lo cual se traduciría en una aumento de la supervivencia d este grupo. Este puede no ser el caso por tres razones:

a) *Lead time bias*: Si el diagnóstico precoz simplemente detecta cánceres pero no altera la progresión de la enfermedad, estos pacientes aparentemente vivirían más desde el tiempo de

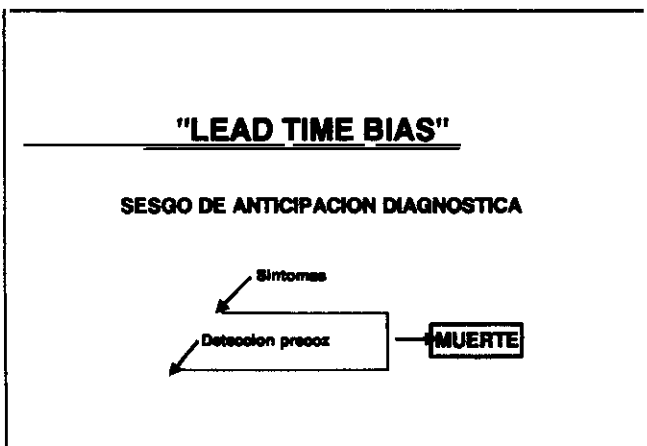


FIGURA 2

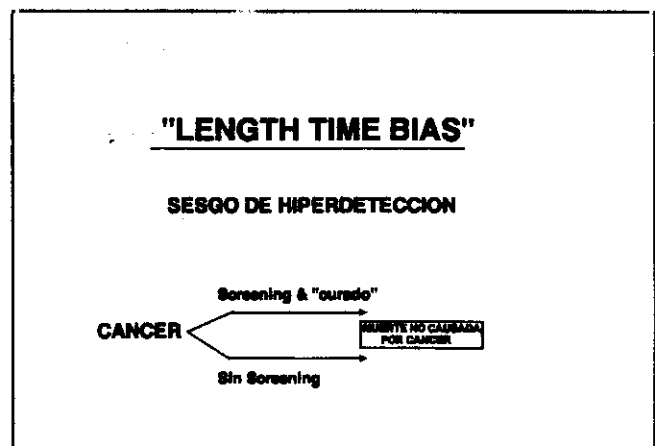


FIGURA 3:

diagnóstico pero su supervivencia global no habría cambiado.

b) *Length time bias*. La posibilidad de detectar tumores incidentales, que no suponen una amenaza para la vida del paciente puede dar la falsa impresión de que el screening aumenta la expectativas de vida siendo este dato erróneo.

c) *Sesgo de Selección*: A un programa de detección precoz no acude toda la población invitada sino únicamente un porcentaje de ella. ¿Por qué acuden éstos?. Indudablemente pueden estar más concienciados por su salud o simplemente aprovechan la oportunidad que les brinda un programa de este tipo para solicitar una evaluación sobre síntomas prostáticos ya existentes. Frente a estos argumentos los defensores de la detección precoz justifican que estas campañas producen una migración de los tumores detectados a estadios más bajos en los que es posible un tratamiento más efectivo.

2.-HISTORIA NATURAL DEL CP:

Gromber y cols ¹¹³ estudiaron a 6890 varones con CP de todos los estadios y compararon su supervivencia con la de un grupo homogéneo de controles sanos. En general la supervivencia relativa de los pacientes con CP fue solo del 45 % comparada con el grupo control a los 10 años de seguimiento. El descenso de la supervivencia fue más acusado en los pacientes más jóvenes y en aquellos que presentaban un grado tumoral más alto. Otra manera de analizar los datos de supervivencia es calcular los años de vida perdidos por CP. En general los hombres con CP pierden un 40% de su vida esperada. Esta pérdida es mayor en los pacientes más jóvenes, pero incluso en aquellos mayores de 75 años se pierde hasta una media de 3,5 años debido al cáncer. Según un estudio realizado sobre 22.071 médicos varones de 40 a 84 años, el 2% desarrolló CP en un período de 10 años. Los pacientes con cáncer tuvieron un exceso de mortalidad en comparación con el grupo control y el 75 % de las muertes del grupo de pacientes con CP

ocurrieron por causas directamente relacionadas con su enfermedad ¹⁰¹.

Estos datos indican que el CP es una causa principal de muerte en varones con enfermedad clínica diagnosticada y que no puede ser considerada como un "tumor benigno" de buen pronóstico.

El hecho de que en un 8% de las resecciones transuretrales de próstata por supuesta enfermedad benigna se detecte CP incidental ²³³ apoya el hecho de un periodo de latencia largo en el cual la enfermedad puede ser detectada por un programa de detección precoz.

Sin embargo no está aún claro el significado biológico que estos tumores tendrían si se dejaran evolucionar al azar. Una serie de estudios recientes, basados en el seguimiento de tumores de próstata órgano-confinados (T1 y T2), establecen que las tasas de progresión son dependientes del tiempo, grado, diferenciación y volumen de la lesión primaria. Lowe y Listrom ¹⁶³ han calculado que el tiempo medio de progresión para las lesiones T1a y T1b es de 13,5 y 4,75 años respectivamente.

**TASAS DE PROGRESION Y MUERTES DE LOS TUMORES DE PROSTATA LOCALIZADOS
(ESTADIO T1 Y T2)**

	Nº y ESTADIO	SEGUIMIENTO media	PROGRESION	MUERTES POR CP
BLACKARD²³	45 T1 a,T1b	62 meses	13 (28,8%)	2
CANTRELL⁴²	48 T1a 34 T1b	> 48 meses	1 (2%) 11 (32%)	0 5
EPSTEIN⁹²	50 T1a	> 96 meses	8 (16%)	6
LOWE¹⁶³	143 T1a 55 T1b	13,5 años 4,75 años	50 %* 50 %*	3 12
JOHANSON¹³⁷	72 T1a 34 T1b	> 10 años	10 (14%) 16 47%9	4 5
BYAR⁴¹	20 T2	91 meses	7 (35%)	1
CHODAK⁷⁴	Metanaálisis 828 casos de 6 estudios	79,5 meses	Grado 1: 19 % Grado 2: 42 % Grado 3: 74 %	Grado 1: 13 % Grado 2: 13 % Grado 3: 66 %
WHITMORE²⁸³	37 B2	120 meses	29 (78%)	18

*Según el modelo de Kaplan-Meier de tiempo medio de progresión

*En el metanaálisis de Chodak y cols. se define como grado 1 aquellos tumores con Gleason 2-4; grado 2 si el Gleason es de 5 a 7. Si el Gleason es superior se consideran grado 3.

Es de destacar que ninguno de los trabajos presentados diferencian entre progresión local o a distancia lo cual puede condicionar grandes diferencias en el manejo de la enfermedad. Muy pocos de estos pacientes vivirán el tiempo suficiente para morir por una causa directamente relacionada con el CP ya que la patología asociada en estos grupos de edad es muy frecuente.

Cantrell y cols⁴² fueron los primeros en estudiar los factores que pueden predecir la

INTRODUCCION

progresión de la enfermedad. Según estos autores la afectación tumoral de menos del 5% de la superficie analizada histológicamente es el factor pronóstico más importante. En el mismo análisis se concluye que el segundo aspecto más importante es el grado de diferenciación.

Sobre la base de estos hallazgos es actualmente una práctica habitual no tratar la enfermedad localizada en pacientes de edad avanzada ni en aquellos con estadio T1a.

En cuanto a los tumores palpables localizados en la glándula prostática (estadio T2) el tiempo medio de progresión es muy variable, en relación con las distintas subclasificaciones de este tipo de tumores.

Desafortunadamente no existen parámetros que indiquen una realista expectativa de progresión. El grado de diferenciación determinado tras la prostatectomía radical parece ser el parámetro más fiable¹³⁷. Sin embargo este grado no puede ser demostrado fiablemente mediante la realización de biopsias prostáticas. La posibilidad de utilizar la ploidía del DNA, el patrón de proliferación o el volumen ecográfico estimado por ecografía transrectal podrían ser parámetros útiles para este fin. Sin embargo el impacto de estos factores a la hora de determinar una conducta de tratamiento no está clara en el presente. En resumen, en el momento actual podemos concluir que el CP es una enfermedad con una mortalidad significativa, sin embargo no se puede asegurar que existan criterios fiables que posibiliten realizar una preselección de pacientes con tumores clínicamente localizados detectados mediante un programa de detección precoz en los que el tratamiento radical ofrezca una mayor expectativa de vida.

Varios estudios recientes han estudiado la historia natural del CP localizado no tratado. Johanson y cols.¹³⁷ estudiaron a 223 pacientes con CP localizado dejado a su libre evolución. Sólo en el caso de detectarse progresión se comenzaba con tratamiento hormonal. En este estudio la supervivencia a los 10 años para pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados es del 91 y 85 % respectivamente. Los tumores poco diferenciados tenían una supervivencia del 71% a

los 5 años. Estos autores concluyen que la supervivencia de la mayoría de los pacientes con CP localizado tratados únicamente mediante observación es alta y el tratamiento precoz agresivo (prostatectomía radical o Radioterapia) puede, en el mejor de los casos, mejorar la supervivencia de una forma muy limitada. Otros estudios han llegado a conclusiones similares: Chodak y cols.⁷⁴ realizaron un meta-análisis sobre 6 estudios que versaban sobre tratamiento conservador del CP localizado y calcularon una supervivencia del 87 % a los 10 años para aquellos tumores bien o moderadamente diferenciados y un 34% para aquellos pobremente diferenciados.

Si el CP localizado tiene una escasa mortalidad tenemos una aparente paradoja. Por un lado el CP es la segunda causa de muerte en la mayoría de los países civilizadas. Por el contrario parece que el CP localizado produce pocas muertes a los 10 años de seguimiento, y el tratamiento de estos tumores parece innecesario para algunos autores. La solución a esta aparente contradicción podría estar en que en ausencia de programas de detección precoz la mayoría de los CP detectados se encuentran en estadio avanzado. Incluso aquellos que parecen clínicamente localizados podrían tener más predisposición a progresar al aparecer en personas sintomáticas.

Otros autores han usado modelos de decisión de análisis para cuantificar el potencial sobre el paciente de una técnica agresiva o de observación en el tratamiento del CP. Fleming y cols.⁹⁵ usando un modelo de Markov que descuenta años de vida en función de las posibles complicaciones que pueden afectar la calidad de vida bien por tumores dejados a la observación o bien por tumores en los que se realizó tratamiento agresivo.. Los autores asumen una tasa de metástasis del 13% a los 10 años de seguimiento en los casos no tratados. Con esta premisa no descubren un beneficio adicional en el enfoque agresivo mediante prostatectomía radical o Radioterapia.. Las conclusiones de estos estudios han sido criticadas recientemente por su baja tasa de progresión asumida¹⁷. Considerando las tasas de progresión que se desprenden de los trabajos

de Chodack⁷⁴; 19, 42 y 64 % para los bien, moderada y pobremente diferenciados a los 10 años de vigilancia y re-evaluando el modelo de decisión de Fleming existiría un beneficio de 3,3 años con tratamiento agresivo para un paciente de 60 años y no es hasta la edad de 75 años en que el beneficio es menor a un año de vida. Según estos datos y como contestación a la pregunta de Whitmore, parece que la cura del CP es necesaria en un porcentaje elevado de pacientes en los que es posible.

¿DISMINUYEN LOS ESTUDIOS DE DETECCIÓN PRECOZ LA MORTALIDAD POR CANCER DE PROSTATA?

No existen en el momento actual ningún estudio fiable que demuestre el impacto de los programas de detección precoz en la mortalidad por CP. Sin embargo se han iniciado varios estudios prosperspectivos que intentar arrojar luz sobre este punto tan debatido. El Instituto Nacional del Cáncer está llevando a cabo un estudio randomizado para probar la eficacia del screening del CP como parte de un estudio global sobre Prostata (prostate), pulmón (Lung), Colorectal y tumor de Ovario (Ensayo PLCO)¹⁰⁸. En este ensayo 74.000 varones de edad comprendida entre 60 y 75 años serán randomizados en dos grupos: a uno de ellos se le realizará screening durante tres años y al otro únicamente sus revisiones periódicas de salud. El estudio pretende comparar la mortalidad y morbilidad específica por CP en los dos grupos tras 13 años de seguimiento. Este estudio ha sido criticado por tres razones:

a) El rango de edad propuesto (60-74 años) no parece el más preciso para detectar tumores de próstata. Pacientes con edad de 50 a 60 años y con un gran potencial de beneficiarse de estrategias agresivas de detección estarán fuera del estudio.

b) El período de seguimiento de 12 años puede ser demasiado corto para detectar diferencias

significativas en la mortalidad debida al cáncer.

c)El estudio puede menospreciar el valor de la velocidad de PSA en el diagnóstico del CP al estar limitado a un seguimiento de tres años.

Otro estudio randomizado que ha comenzado es el PIVOT (Prostate Cancer Intervention versus Observation trial) que comparará la prostatectomía radical frente a la observación en el tratamiento del CP localizado²⁸⁶. Los pacientes serán randomizados durante un período de 3 años y serán seguidos durante 12-15 años. Los paciente en los que se decide observación serán solo tratados si se detecta sintomatología local o progresión a distancia y no serán informados de cambios en el TR o incrementos en el PSA hasta que este alcance una cifra de 100 ngr/ml. También este estudio ha recibido críticas pues:

a)Es poco probable que se consiga un reclutamiento de 2.000 pacientes en 3 años

b)El nivel de corte de 100 ngr/ml implica que la mayoría de estos pacientes tendrán enfermedad metastásica siendo imposible su curación.

c)El poder incluir pacientes mayores de 75 años implica un sesgo importante en la mortalidad que se observe.

Mientras estos dos estudios ofrezcan resultados concluyentes, lo cual es poco probable por los defectos observados en su diseño, el urólogo recibirá noticias contradictorias sobre la necesidad o lo erróneo de aplicar estrategias agresivas para la detección del CP. Sin embargo, nuestra acción debe realizarse hoy en día pues el paciente reclama una acción inmediata. Aplicar los conceptos conocidos sobre el CP, evaluar en nuestro medio las pruebas de diagnóstico, conocer exactamente la prevalencia de la enfermedad en nuestro país y podrá aportar estrategias que aumenten la especificidad del diagnóstico es necesario. De esta forma disminuirémos la morbilidad por biopsias prostáticas, el gasto sanitario y realizaremos una medicina más efectiva.

HIPOTESIS TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPOTESIS DE TRABAJO

Para disminuir la mortalidad por CP hay tres estrategias posibles: Prevención primaria, diagnóstico precoz y mejora en el tratamiento de la enfermedad diseminada. En un futuro inmediato es improbable que se pueda prevenir la enfermedad manipulando los factores ambientales o genéticos. También es improbable que se pueda prolongar la supervivencia de pacientes con enfermedad avanzada manteniendo los niveles de morbilidad en un rango aceptable. Debido a estos factores y a una mayor demanda de la sociedad, concienciada por la salud prostática, se han potenciado los métodos de diagnóstico precoz, en orden a detectar un mayor número de tumores confinados a la glándula, potencialmente curables mediante cirugía o radioterapia.

Dentro de las pruebas diagnósticas del CP la que más popularidad y relevancia ha alcanzado ha sido el PSA. A esto ha contribuido su superioridad frente al TR en la detección de CP clínicamente localizados y el ser una prueba barata, objetiva y fácilmente tolerada por la población.

Como máximo exponente de las estrategias "agresivas" de detección se ha llegado a proponer realizar un determinación anual del marcador a todos los varones mayores de 50 años.

Sin embargo el PSA como marcador tumoral plantea varios problemas. La prevalencia del CP (denominador necesario para evaluar una prueba diagnóstica) varía significativamente de unas zonas a otras con lo cual puede que los datos Americanos o Escandinavos no sean fácilmente extrapolables a nuestra zona donde el CP no es la neoplasia urológica más frecuentemente diagnosticada. Si a esto sumamos que la especificidad del marcador no suele superior al 90% nos planteamos si la morbilidad de la biopsia prostática justifica realizar esta prueba a un numeroso grupo poblacional. Incluso, en el momento actual existen dudas de qué seguimiento hacer al varón al que hemos cuantificado su PSA y hemos obtenido valores inferiores a los patológicos. ¿Son

HIPOTESIS-OBJETIVOS

subsidiarios de re-evaluación anual todos los varones o sólo aquellos que acumulan factores de riesgo tales como una historia familiar de CP?

Por todas estas razones, y con el intento de aclarar alguna de estas cuestiones, nos propusimos realizar un estudio amplio sobre los métodos diagnósticos del CP que abarcará aspectos originales en nuestro país como el valorar la eficacia de la Velocidad del PSA como método de seguimiento del varón evaluado y en el que no diagnosticamos CP. Nuestro estudio se basa en una población con escasa sintomatología prostática pero sus resultados son extrapolables al total de la población.

OBJETIVOS PRINCIPALES:

- *Valorar la **incidencia del CP** en nuestro medio.
- *Establecer la eficacia del **PSA** como prueba aislada en el diagnóstico del CP.
- *Establecer la eficacia de la **DPSA** en el diagnóstico del CP
- *Establecer la eficacia de los **rangos PSA/EDAD** en el diagnóstico del CP.
- *Evaluar la eficacia de la **velocidad de PSA** como medio de seguimiento de los varones mayores de 50 años en los que no se detecta CP.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- *Análisis de la **eficacia marginal del TR** y la **ECOTR** como pruebas complementaria al PSA.
- *Incidencia del **CP familiar**. Valorar la posible relación causal del prostatismo y la vasectomía.
- *Valorar la **morbilidad** de estrategias agresivas de detección. Complicaciones de la biopsia prostática.
- *Distribución del PSA en la población sin CP.

MATERIAL Y METODOS

POBLACION

El reclutamiento de los pacientes se realizó a partir del censo electoral de 1993 cedido por el Ayuntamiento de Getafe. El área que incluye esta población es una zona que dista 13 Km. de Madrid y tiene una extensión de 78,4 Km². Es un núcleo fundamentalmente urbano aunque con algunos zonas rurales. La población es de 144.662 habitantes (72.233 varones y 72.429 mujeres). La densidad de población es pues de 1.845 Habitantes/km². Las pirámide poblacional es la siguiente:

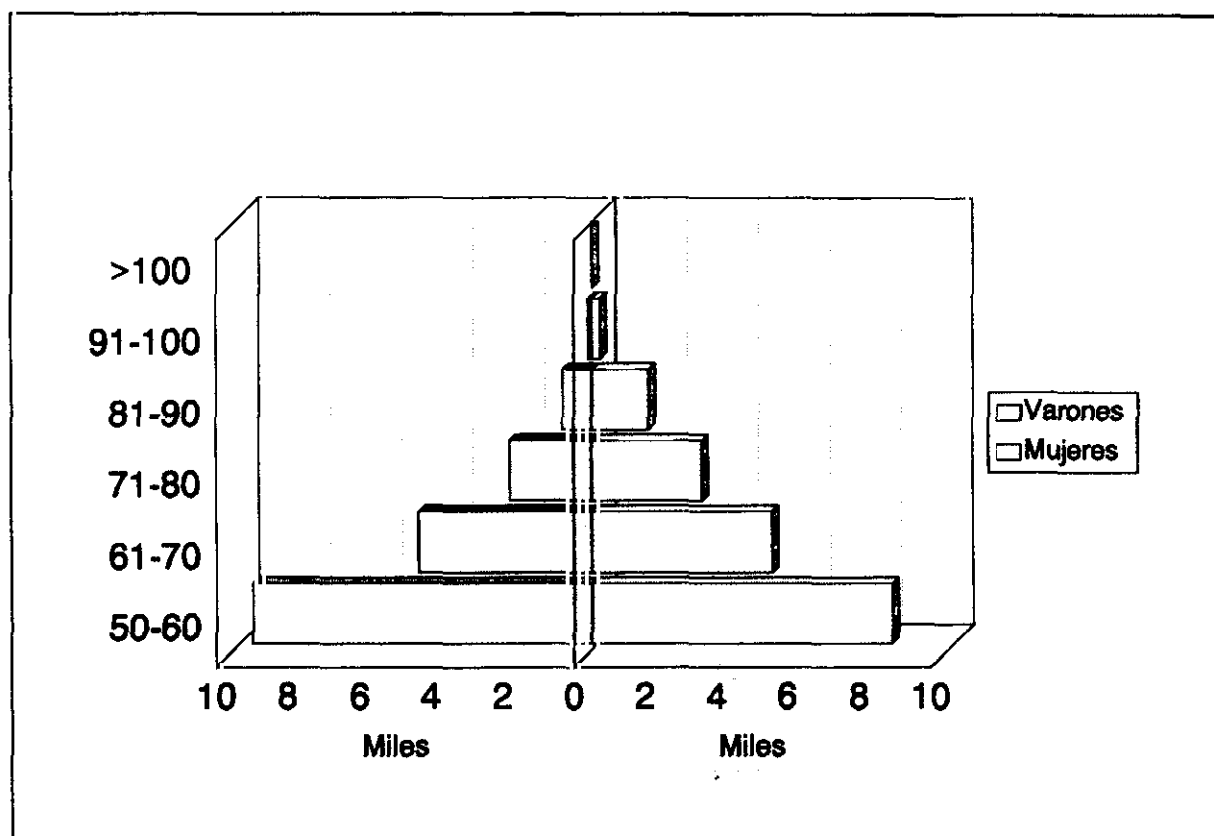


figura 4:PIRAMIDE POBLACIONAL DE GETAFE. MAYORES DE 49 AÑOS

Como se puede comprobar corresponde fundamentalmente a una población joven, estando el mayor grupo poblacional situado entre los 11 y 30 años. 79.645 habitantes (55 %) nacieron en la provincia de Madrid y el resto (45 %) en otras provincias de España. Esto es importante ya que

MATERIAL Y METODOS

si sumamos el dato de ser una población joven resultan las características de un núcleo fundamentalmente constituido por emigrantes de otras zonas de España¹³². El paro registrado en 1990 es de 6.566 varones y la renta per cápita (valorada a partir de la recaudación de impuestos directos e indirectos) es similar a la media nacional.

RELACION DETALLADA PIRAMIDE POBLACIONAL DE GETAFE

	Varones	Mujeres	Total
De 50 a 60 años	9.501	8.412	17.913
De 61 a 70 años	4.860	5.053	9.913
De 71 a 80 años	2.304	3.085	5.389
De 81 a 90 años	821	1.588	2.409
De 91 a 100 años	96	237	333
Más de 100 años	0	6	6

DATOS ECONOMICOS POBLACION DE GETAFE

**Establecimientos industriales: 351*

**Líneas telefónicas: 42.055*

**Oficinas bancarias: 59*

**Unidades Urbanas: 46.544*

**Valor Unidades urbanas (miles pts.): 104.949.527*

**Recaudación impuestos municipales (miles pts.) 1.857.211*

**IRPF (millones de pts.): 6.712,01*

MATERIAL Y METODOS

El reclutamiento se hizo en esta población entre los varones mayores de 49 años (17.582 varones). Se estableció un límite inferior de edad pues el CP es poco prevalente en pacientes más jóvenes¹⁰⁴. No se estableció límite superior debido a que el presente estudio reúne las características de prospectivo y observacional y uno de los objetivos consiste en averiguar la prevalencia del CP en los distintos grupos etareos.

Durante el período de inclusión fueron invitados a participar, mediante carta explicativa enviada por orden alfabético, dicha población. La tasa de participación fue del 22,7 %. Respondieron la invitación y tenemos el estudio concluido en 2.691 varones.

1ª FASE: PRIMERA EVALUACION DE LA POBLACION

La primera visita del paciente fue realizada en la Consulta externa de nuestro Hospital por un Urólogo. Tras una breve información adicional a la carta remitida se explicaban los objetivos del estudio y se solicitaba su participación. Se recogieron todos los datos en una ficha informática (Base de datos R-Sigma Babel®) que posibilitó su posterior análisis estadístico. El algoritmo diagnóstico empleado fue el siguiente:

ALGORITMO DIAGNOSTICO UTILIZADO

PSA	TR	ACCION DIAGNOSTICA
*Cualquier valor	Positivo	ECOTR: Biopsia de zona palpable o lesión sospechosa detectada por ecografía. Mínimo 6 biopsias.
*PSA ≤ 4 ngr/ml.	Negativo	Revisión anual con PSA
*PSA > 10 ngr/ml.	Negativo	ECOTR: Biopsia sextante. Si se detecta lesión ecográfica en ese sextante se biopsia zona sospechosa.

Los datos recogidos en dicha base de datos se resumían en los siguientes campos:

- 1) FILIACION Y ANTECEDENTES DEL PACIENTE
- 2) CUANTIFICACION SINTOMATOLOGIA PROSTATICA
- 3) REALIZACION DE TR
- 4) DETERMINACION DE LOS NIVELES DEL PSA
- 5) ECOTR CON BIOPSIA EN CASO DE SER NECESARIA
- 6) ESTADIAJE CLINICO DE LOS CP DETECTADOS

1: FILIACION Y ANTECEDENTES DE LOS PACIENTES:

Se recogieron de forma informática el nombre completo, fecha de nacimiento, dirección y teléfono de contacto de los participantes. En caso de tener historia clínica abierta en nuestro Hospital se solicitó el número de la misma.

Se anotó de forma detallada todos los antecedentes médicos y quirúrgicos de los participantes, con especial atención a los diagnósticos urológicos que pudieran tener relación con la patología del CP tales como la HBP o la realización de vasectomía.

Se preguntó sobre la existencia de antecedentes familiares de CP y en caso de ser afirmativa la respuesta se realizó el árbol genealógico correspondiente.

2: SINTOMATOLOGIA PROSTATICA

Hace unos años un subcomité de la Asociación Americana de Urología elaboró una puntuación para cuantificar la intensidad y frecuencia de los síntomas más frecuentes del prostatismo. Sus resultados fueron publicados en 1992 por Barry y cols.¹⁶. Este baremo sintomático constituyó la base del que ha sido más tarde conocido como Baremo Internacional de Síntomas Prostáticos (I-PSS). Para cuantificar la sintomatología en nuestra población estudiada hemos utilizado este cuestionario.

A partir de la versión original Americana se han realizado varias traducciones al Castellano, una de las cuales ha sido la utilizada en el presente trabajo. Esta diversidad de cuestionarios llevó en 1994 a crear un Comité Internacional para generar traducciones válidas a los diversos idiomas que permita que las preguntas sean perfectamente entendidas por los pacientes de los distintos países y no se artefacten por razones lingüísticas o culturales. Esto posibilita la comparación de series internacionales²⁶⁷. Desgraciadamente, nuestro trabajo comenzó antes de que fuera presentada

la validación en Castellano por el Dr. Vela Navarrete con lo cual no pudo ser adoptadas. Las diferencias sin embargo entre los dos cuestionarios son mínimas y , a nuestro juicio, escasamente significativas.

VALORACION INTERNACIONAL DE LA SINTOMATOLOGIA PROSTATICA (IPSS)

	Nunca	Menos 20% veces	Menos 50% veces	Aprox. 50% veces	Más 50% veces	Casi siempre
1: Durante el último mes, ¿Con qué frecuencia ha tenido la sensación de no vaciar completamente su vejiga al acabar de orinar?	0	1	2	3	4	5
2: Durante el último mes. ¿con qué frecuencia ha tenido que orinar de nuevo en menos de dos horas tras haberlo acabado de hacer?	0	1	2	3	4	5
3: Durante el último mes. ¿con qué frecuencia ha interrumpido y reanudado varias veces el chorro mientras orinaba?	0	1	2	3	4	5
4: Durante el último mes. ¿con qué frecuencia ha tenido dificultad para retrasar o aguantar las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5: Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido un chorro con menos fuerza de lo habitual?	0	1	2	3	4	5
6: Durante el último mes. ¿con qué frecuencia ha tenido que esforzarse o apretar para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
7: Durante el último mes ¿cuántas veces ha tenido que orinar desde el momento de irse a la cama por la noche hasta el momento de levantarse por la mañana?	0	1	2	3	4	5

Se cuantificó así mismo la calidad de vida producida por los síntomas urinarios según la pauta propuesta por el mismo Comité:

CALIDAD DE VIDA PRODUCIDO POR LOS SINTOMAS URINARIOS

	Placentero	Agradable	Aceptable	Entre aceptable e inaceptable	Inaceptable	Desgraciado	Terriblemente mal
1: Si tuviera que pasar el resto de su vida con los problemas urinarios que ahora tiene, ¿cómo se sentiría?	0	1	2	3	4	5	6

3: REALIZACION DEL TR

La importancia de realizar un TR cuidadoso y metódico evita la posibilidad de cometer errores diagnósticos serios. Todos los TR fueron realizados por cuatro urólogos (ES;AH;JCR y JM), el 75% por los dos primeros para evitar la subjetividad de la prueba.

Se realizó esta exploración tras finalizar la anamnesis del paciente y haber completado la ficha informática con sus datos. Previamente se explicó brevemente en qué consistía con el fin de disminuir la ansiedad que pudiera suscitar la prueba. En la mayoría de los casos se le colocó en bipedestación, con los muslos cercanos a la mesa de exploración, el tronco flexionado hasta que queda en posición horizontal y las piernas entreabiertas. Esta posición es la más adecuada ya que permite una meticulosa exploración y es más rápida al evitar cambiar las sábanas entre los pacientes. En individuos de edad avanzada o con patología concomitante se optó por la posición de decúbito supino, flexionando las piernas, separando las rodillas y apoyando los talones sobre la camilla²². En todos los casos se dio al paciente el tiempo suficiente para que se colocara adecuadamente y se sintiera cómodo en la posición elegida.

La exploración comenzó separando los glúteos e inspeccionando la zona rectal por la posible existencia de hemorroides o fisuras. Con el dedo índice enguantado y cubierto de una generosa

MATERIAL Y METODOS

capa de lubricante hidrosoluble (para evitar el manchar de forma permanente la ropa del paciente) se introdujo la primera falange de dicho a través del esfínter rectal. Esta estimulación del esfínter es de gran importancia ya que permitió una valoración de una posible hipertonia o atonia del mismo (vejigas neurógenas). Se consiguió, así mismo, la distensión rápida del ano lo que facilitó la posterior penetración del dedo sin dolor para el paciente. Seguidamente exploramos toda la superficie de la mucosa rectoanal en la distancia que permitía la longitud del dedo, valorando el calibre y las posibles irregularidades de la superficie, el sangrado al retirar el dedo enguantado (cáncer rectal). También es factible palpar la porción terminal del sacrococix (tumores óseos) antes de pasar a la exploración de la glándula prostática¹⁵⁶.

La exploración de la próstata nos dio datos en cuanto a tamaño, consistencia y regularidad de la misma. Una próstata mide aproximadamente tres centímetros en ambos diámetros, siendo más ancha a nivel de la vejiga, notándose una depresión central que limita los lóbulos prostáticos y que a medida que va adquiriendo enfermedad adenomatosa va borrándose, hasta adquirir una forma ovoidea cuando el adenoma está bien desarrollado. La consistencia de la glándula normal es semejante a la consistencia que se aprecia al palpar la mejilla; cuando está afectada por una hiperplasia adenomatosa se corresponde con la palpación del cartilago nasal, y cuando es sospechosa de CP, la consistencia se corresponde con la palpación del mentón. La palpación de las vesículas seminales es normalmente difícil.

El **tamaño** de la glándula se valoró en una escala de tres: *Pequeña* cuando era como una avellana o difícilmente palpable por sus escasas dimensiones; *Grande* cuando era difícil palparla con el dedo en su totalidad por su gran tamaño; y *Mediana* cuando el agrandamiento prostático fue intermedio entre los dos.

MATERIAL Y METODOS

La **consistencia** fue considerada como *Adenomatosa* cuando era firme y elástica, y ofrecía la resistencia de una pelota de goma al dedo del explorador; *Aumentada* cuando se encontraba una zona -lóbulo o totalidad de la glándula- indurada; *Nódulo pétreo* cuando se localizaba un nódulo duro y fijo en una zona de la glándula; o *Pétreo* cuando casi la totalidad de la glándula estaba fija, dura y desestructurada.

La **forma** fue definida como *regular* cuando la glándula tenía los bordes bien delimitados, lisos y ambos lóbulos tenían crecimiento simétrico; e *irregular* cuando no se cumplían esas circunstancias.

Tras la realización del TR se consideraron sospechosa de CP aquellas glándulas con cualquier alteración de la consistencia. A estos pacientes se les realizó ECOTR con biopsia sextante, dirigida a la zona sospechosa. Se consideraron normales las alteraciones aisladas de la simetría y/o el tamaño prostático. No se valoró la movilidad de la glándula o si se producía dolor por la palpación de la misma.

4: DETERMINACION DE LOS NIVELES DE PSA

El PSA es una glicoproteína producida exclusivamente por el tejido prostático. Esta órgano-especificidad, sumado a que es la única prueba diagnóstica del CP cuantificable de forma objetiva, hacen que actualmente sea el "arma" fundamentalmente en torno a la que gira el diagnóstico del CP.

4.1: DIFERENTES METODOS DISPONIBLES PARA DETERMINAR LA CONCENTRACION DEL PSA SERICO

Existen en la actualidad 5 "Kits" comercializados para determinar la concentración del PSA sanguíneo.

a) *Tandem-R PSA Assay*: Consiste en un análisis inmunoradiométrico (IRMA) que utiliza dos anticuerpos *monoclonales* murinos para dos epítomos separados de la molécula del PSA. El diluyente que se suele utilizar habitualmente es suero femenino. Fue el primer "kit" aprobado por la FDA y se refleja en la literatura como el más utilizado en los Estados Unidos⁷. Myrtle y cols.¹⁸⁷ definieron el rango de referencia para el PSA usando este método. Estos autores demostraron que el 100 % de los varones sanos menores de 40 años y el 97 % de los que tenían más de esta edad presentaban valores de PSA inferiores o iguales a 4 ngr/ml. Ercole y cols.⁹³ estudiaron 1.154 pacientes sin enfermedad tumoral, 352 de los cuales presentaban HBP; 91 % de ellos presentaban valores de PSA inferiores a 4 ngr/ml y en 8 % de ellos el PSA oscilaba de 4 a 10. Los valores normales en mujeres es de 0 a 0,2 ngr/ml.⁶⁷ El coeficiente de variación intraensayo es del 1,6 al 4,9 % y el intraensayo del 2,8 al 6,8 %.

Una desventaja de este "Kit" es el hecho de que altas dosis de PSA pueden dar niveles de laboratorio anormalmente bajos. Esta circunstancia conocida con el nombre de "efecto rebote de alta dosis" es raro y solo aparece con niveles de PSA superiores a 5.000-10.000 ngr/ml.

b) *Pros Check PSA Assay*. Consiste en un estudio radioinmunométrico policlonal basada en una inhibición proteica competitiva. Un total de 157 varones sanos de 21 a 76 años fueron estudiados por Stamey y cols.²⁴⁶ para establecer sus rangos de referencia. Usando el valor medio más dos desviaciones standard el nivel máximo para una determinación normal se considera es de 2,5 ngr/ml.

MATERIAL Y METODOS

c) *Tandem-E PSA assay*: Consiste en una determinación inmunoenzimática monoclonal que usa los dos mismos anticuerpos monoclonales que el Tandem R PSA Assay. Sin embargo, en vez de utilizar un anticuerpo marcado radioactivamente se utiliza una enzima para medir la concentración del PSA¹⁹³. Utilizando un analizador fotónico de Hybritech o cualquier espectro-fotómetro se pueden calcular los valores del PSA de una manera muy similar a la determinación con RIA: $\text{Tandem-E} = 0,977 \text{ Tandem-R} - 0,231$ ($r=0,977$). Utilizando un analizador automático se pueden procesar de forma semiautomática hasta un total de 60 muestras. La gran ventaja de este método es que el personal de laboratorio no se ve obligado a manejar material radioactivo, ni se generan residuos de este tipo. Las características son similares a las del Tandem R-PSA assay siendo los valores de normalidad de 0 a 4 ngr/ml. Los coeficientes de variación intraensayo varían de 3,3 a 4,8 % e interensayo de 4,4 a 4,8 %. La concentración mínima detectable es de 0,3 ngr/ml. No se ha observado ningún tipo de reactividad cruzada o interferencia con la Fosfatasa ácida prostática u otro tipo de sustancias.

d) *IRMA PSA Assay*. Es una determinación inmunométrica monoclonal que utiliza dos anticuerpos. La concentración mínima detectable es de 0,12 ngr/ml.

e) *Enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA)*. Utiliza anticuerpos monoclonales de ratón que forman un "sandwich" con el antígeno reactivo a ambos. El anticuerpo unido a la micropartícula captura al antígeno y en la fase líquida se detecta mediante una reacción que se mide fluorométricamente. El nivel mínimo de detección desciende hasta 0,003 ngr/ml lo cual le da un gran valor para detectar recidivas tras la realización de la prostatectomía radical²⁶⁸.

4.2: METODOLOGIA EMPLEADA PARA CUANTIFICACION EL PSA

Tras la primera visita y pasado un tiempo no inferior a tres semanas se realizó una extracción sanguínea para determinar los valores sérico del PSA. Todo este proceso fue realizado por el Servicio de Bioquímica de nuestro Hospital. No se exigió ningún tipo de preparación especial del paciente. Se obtuvo un tubo completo de sangre por venopunción siguiendo las normas habituales de asepsia y normopraxis médica. Tras coagularse la sangre, el tubo de extracción se introduce en una centrífuga durante 15 minutos obteniéndose posteriormente el suero. Si la muestra iba a ser analizada en la próximas 24 horas se mantenía conservada a una temperatura de 2-8 °C. En el caso de que la determinación fuera a realizarse posteriormente se congelaban las muestras de suero con nitrógeno líquido a una temperatura inferior a -20 °C.

El método de análisis ha sido un análisis inmunoenzimático comercial (Tandem-E PSA). El principio del análisis es el mismo que para el Tandem-R excepto que es marcado con fosfatasa alcalina en vez de con I¹²⁵. Los reactivos son enviados en dos "set" diferentes: por un lado anticuerpos anti-PSA conjugados con Fosfatasa alcalina, y por el otro anticuerpos anti-PSA cubiertos por "bolas". En el procedimiento existen dos fases:

a) Una fase sólida: Las muestras conteniendo PSA reaccionan:

-Con unas "bolas" de plástico cubiertas con anticuerpo monoclonal sobre un lugar de la molécula del PSA.

-Con una enzima (Fosfatasa alcalina) marcada con anticuerpo monoclonal contra un antígeno diferente situado en la misma molécula de PSA. Se constituye de esta manera una fase sólida PSA/anticuerpo ¹³¹.

b) Una fase líquida: Las "bolitas" son lavadas para eliminar el anticuerpo marcado no ligado y después se incuba con el enzima substrato en forma líquida (fosfatasa p-nitrofenil). La cantidad

MATERIAL Y METODOS

de substrato removido es determinado colorimetricamente por la medida de la absorción de la reacción apagada a 405 nm. y 450 nm. Para ello se utilizó el analizador Hybritech Photon. Se construye de esta forma una curva mediante seis calibraciones (0-100 microgr/L.). La absorción colorimétrica es proporcional a la concentración de PSA en la muestra "test" de 0 a 100 ngr/ml. El cálculo de las concentraciones de la muestra se basó en los "test" de PSA calibradores, control y diluyentes cero.

Este método tiene el inconveniente del efecto de atrapamiento. Una concentración entre 100 a 5.000 ngr/ml dará como resultado una concentración de PSA mayor de 100 ngr/ml. Si las muestras analizadas fueran mayores a 100 ngr/ml, sería necesario la dilución de las mismas, las cuales suelen ser de 1:10, 1:20; o 1:100.

Los resultados normales fueron comunicados por carta personalizada. En caso de anomalía en el TR o en PSA se les enviaba una carta explicativa, así como una citación para realizarse una ecografía transrectal con biopsia prostática.

5: ECOGRAFIA TRANSRECTAL DE LA PROSTATA

5.1: METODOLOGIA

La próstata puede ser visaulizada por vía transabdominal a través de la vejiga llena. Aparte de una grosera evaluación del tamaño prostático, poca información accesoria puede ser objetivada por esta vía. La vía transperineal ofrece una mejor visualización de la glándula pero en la mayoría de los estudios se usa el acceso transrectal por ser el más idóneo.

La tecnología utilizada para la realización de la ECOTR se ha mejorado notablemente desde la primeras descripciones realizadas en 1955 por Wild y Reid²⁸⁵ y las posteriores descripciones

MATERIAL Y METODOS

de Watanabe y cols²⁷⁵. Actualmente la mayoría de las sondas transrectales tienen menos de 2 cm. de diámetro y son multiplano, por lo que se pueden obtener secuencialmente planos longitudinales y transversales sin modificar la posición del transductor. La sonda utilizada en este estudio es de tipo multiplanar, de 7,5 Mhz, dotada de canal guía para la realización de biopsias y no requiere el uso de balón de agua para una adecuada visualización de la próstata.

Antes de comenzar la exploración la sonda debe ser preparada para conseguir una máximo rendimiento diagnóstico, así como para producir la mínima cantidad de molestias al paciente. La sonda se cubre con un preservativo lubricado y en el caso de requerir canal de biopsia se coloca un segundo preservativo sobre ésta.

El paciente se coloca en posición de decúbito supino izquierdo y previamente a cualquier exploración se realiza un TR en orden a provocar lubricación y dilatación del esfínter anal que facilita la posterior penetración de la sonda y a detectar posibles anomalías palpables que orientarán a una más cuidadosa visualización de esas zonas sospechosas. La imagen de la próstata visualizada en el monitor está invertida verticalmente, por lo que la próstata se visualiza de la misma manera que si observáramos una Tomografía Axial Computerizada: El lado derecho de la próstata se visualiza al lado izquierdo de la pantalla y su margen posterior se orienta hacia la base del monitor. Esta orientación puede ser modificada en ciertos ecógrafos tales como el usado para nuestro trabajo.

5.2: ECOANATOMIA NORMAL DE LA PROSTATA

Para evitar confusiones en la definición de las lesiones utilizamos como tejido prostático de referencia la tonalidad grisácea de los elementos glandulares de la zona periférica. Tejidos como la grasa o la fascia tienen una mayor reflexión del eco por lo que se consideran *hiperecoicos*.

MATERIAL Y METODOS

Aquellos que tienen menor ecogenicidad tales como los tumores o el músculo liso de la pared rectal los denominaremos *hipoecoicos*. Las estructuras sin ecos en su interior tales como los quistes con contenido líquido serán denominadas *anechoicas*.

Ecográficamente la anatomía de la próstata puede variar dependiendo del plano de sección y la edad del paciente. Además es importante que el ecografista tenga capacidad para reconocer estructuras normales y sea capaz de distinguirlas de las patológicas en orden a evitar errores de diagnóstico.

La primera estructura evaluada en el plano transversal, tras introducir la sonda aproximadamente unos 15 cms., fueron las vesículas seminales y la porción ampular de los conductos deferentes. Debido a que estas estructuras contienen fundamentalmente líquido, aparecen como estructuras hipoecoicas. Normalmente tienen una disposición horizontal en el plano transversal pero esta orientación puede variar por lo que el punto clave para su evaluación es la simetría que debe existir entre ambas vesículas. Tras retirar el transductor el siguiente plano evaluado fue la base de la próstata la cual está formada fundamentalmente por zona central con zona periférica rodeándola posterolateralmente. Su ecoestructura es de punteado grisáceo homogéneo y no se suele diferenciar el límite entre zona central y periférica. Entre estas zonas sí existe una diferencia patológica notable, pero la diferencia en composición de elementos glandulares y estromales no es lo suficientemente grande para poderla apreciar ecográficamente. A medida que descendemos hacia el ano, se va visualizando más zona periférica que rodea la zona central, la cual va disminuyendo de volumen. En la zona anterior se puede apreciar el estroma fibromuscular el cual tiene un aspecto hipoecoico debido a la uniformidad de su músculo liso y componentes fibrosos. Al nivel del "veru montanum" aparece en la imagen la zona transicional la cual se sitúa alrededor de la uretra. A medida que descendemos ya no existe zona central y la

MATERIAL Y METODOS

glándula está compuesta únicamente por zona periférica y estroma fibromuscular. La ecogenicidad de la zona transicional es similar a la observada en planos superiores. Ocasionalmente pueden apreciarse los músculos elevadores del ano como bandas hipoeoicas. La periferia de la próstata se rodea de grasa y fascia hiperecogénicas la cual se ve atravesada lateralmente por los haces neurovasculares que tienen un aspecto hipoeoico.

Después de una completa evaluación en el plano transversal se realizó la exploración en el plano sagital. Esta proyección es importante ya que ayuda a verificar las lesiones sospechadas en el corte transversal, proporciona un plano óptimo para la realización de biopsias y permite una mejor apreciación de la zona del ápex y base prostática. En línea media se aprecia el tercio superior del borde posterior formado por zona central y los 2/3 inferiores son fundamentalmente zona periférica. La uretra se visualiza en la zona central de la glándula. Su porción proximal es normalmente hipoeoica debido a su componente de musculatura lisa. El "veru-montanum" es una estructura hipoeoica situada en el punto de máxima angulación de la uretra. Por delante de la uretra el estroma fibromuscular hipoeoico ocupa los dos tercios superiores de la glándula y el tercio inferior está compuesto por zona periférica. Aproximadamente a 20° a la derecha de la línea media la próstata tienen un aspecto más ovalado. La proporción de los distintos componentes depende del plano exacto de la sección. En el varón joven su ecoestructura típicamente grisácea y punteada debido a la mayor contribución de la zona periférica y menor de la zona transicional. En este plano se puede apreciar también las vesículas seminales. El borde posterior de la vesícula, la grasa periprostática hiperecoica y la zona posterior de la base prostática forman un triángulo fácilmente visualizado y que en caso de estar obliterado indica la invasión de las vesículas por el CP. Las secciones longitudinales más laterales contienen zona periférica rodeada de grasa hiperecoica.

5.3: METODOS PARA CALCULAR EL VOLUMEN PROSTATICO

Debido a que el volumen prostático es importante a la hora de calcular índices como la DPSA es necesario tener conocimiento preciso de los mecanismos necesarios para hacer una medición correcta.

Actualmente existen cuatro métodos para calcular el volumen prostático.

a) El primero utiliza los tres diámetros mayores de la próstata: el diámetro cráneo-caudal (L) se mide sobre el corte longitudinal en línea media. Los diámetros Antero-Posterior (AP) y Transverso (T) se calculan sobre la zona de sección máxima en un corte transversal de la glándula. Estimando que la próstata tienen una forma similar a la *elipse prolapsada* se utiliza la fórmula de $\frac{4}{3}\pi r^3$ sustituyendo "r" por los tres diámetros calculados. Simplificando la fórmula queda en $0,524 (L \cdot AP \cdot T)$. Esta fórmula da el volumen de la glándula prostática; para calcular el peso de la misma sólo hay que multiplicar por el peso específico del tejido prostático (1,02)¹³.

b) *Planimetría*: Consiste en calcular el volumen del segmento prostático que se obtiene cada 5 mm. El soporte informático del ecógrafo integrará todas las mediciones y calculará el volumen total prostático. En el momento actual es el método más preciso para calcular el volumen de la próstata. Sin embargo es un procedimiento costoso ya que exige un explorador muy experimentado, más tiempo de exploración que con los demás métodos, así como un ecógrafo de altas prestaciones.

c) Volumen de la *esfera prolapsada*: $0,524 \cdot T \cdot T + AP$

d) Volumen del *elipsoide* calculada mediante semiplanimetría: $8 \cdot (\text{área de la sección transversa mayor}) \cdot \frac{2}{3} \pi \cdot AP$.

El método ecográfico más preciso para estimar el volumen prostático es la planimetría¹⁶². Sin embargo, requiere equipos sofisticados no disponibles por la mayoría de los servicios urológicos y experiencia por parte del ecografista para trazar varios contornos prostáticos con velocidad y

precisión. Las técnicas de volumen utilizadas en nuestro estudio, basadas en la fórmula de la elipsoide, son rápidas y precisas¹⁶², y sus resultados, reproducibles en manos experimentadas⁵⁸.

5.4: SEMIOLOGIA ECOGRAFICA DEL CP

La mayoría de los CP se originan en la porción glandular de la próstata, la cual ocupa 2/3 del volumen de la misma. Debido a que el 70-75% de la próstata es periférica, el 70% de los tumores se origina en esta zona¹⁵⁵. La mayoría de estos tumores asientan a 3-4 mm. del límite de la cápsula prostática por lo que frecuentemente pueden ser detectados por TR. Además los tumores que asientan el zona trapezoidal (zona delimitada entre uretra membranosa, fascia de Denonvillers, zona periférica y músculo "recto uretralis") son frecuentemente extraprostáticos cuando son diagnosticados ya que esta zona posee una cápsula muy delgada. Los CP de la zona periférica tienden a ser de mayor tamaño y más fáciles de detectar por ECOTR. La zona central y transicional constituyen el 25 y 5% respectivamente de la próstata. Un 15-20% de los tumores se originan en la primera y un 10-15 % en la segunda. La mayoría de los CP de estas zonas son pequeños y pueden pasar desapercibidos, en particular aquellos que se originan en la zona transicional se suelen descubrir incidentalmente tras una Resección de próstata por enfermedad supuestamente benigna (Estadio T1a y T1b). La zona central se considera una zona débil y puede ser invadida por tumores originados en otras zonas de la próstata.

La descripción inicial de las características ecográficas del CP se basan en trabajos realizados con transductores de baja frecuencia y se describían como hiperecoicos. Muchas de estas lesiones eran de hecho zonas de cuerpos amiláceos y HBP. Actualmente se piensa que los tumores hiperecoicos son raros y algunos autores dudan de su existencia. Cuando aparecen suelen ser

carcinomas ductales que han invadido una zona de calcificación o de cuerpo amiláceo. Sin embargo, a partir de 1985, las comparaciones de la ecografía con las piezas de prostatectomía radical muestran que los cánceres iniciales se manifiestan por formaciones hipocogénicas de la próstata periférica. Quizás sea que la lesión hipocogénica se detecte más fácilmente ecografía pero actualmente el 60-97% de los casos comunicados son hipocogénicos. Estas neoformaciones pueden tener un contenido heterogéneo con contornos irregulares y se caracterizan por no presentar atenuación posterior. De cualquier forma la histología desempeña un papel fundamental en el aspecto ecográfico del CP. El carácter hipocogénico del tumor se explica por la arquitectura tumoral del cáncer, que se compone en la mayoría de los casos de masas densas de células que ofrecen a los ultrasonidos escasas interfases que reflejen el eco, contrariamente al tejido vecino normal que aparece más laxo con más interfases distinguibles por ecografía. Cuando más elevado es el grado histológico, es decir cuando más indiferenciado es el tumor, más bloques celulares aparecen estrechados y las interfases ecográficas son cada vez más escasas con un aspecto intensamente hipocogénico. En la periferia de las zonas tumorales se puede apreciar la presencia de tejido menos denso, cuyo aspecto macroscópico se torna bastante parecido al del tejido normal adyacente; en este caso, la periferia de las lesiones malignas puede escapar a la ecografía que tendrá, por tanto, tendencia a disminuir el volumen real de la lesión tumoral.

Desde el punto de vista semiológico, también es importante tener en cuenta el carácter a menudo heterogéneo de la lesión tumoral y de sus contornos frecuentemente irregulares, mal definidos y a veces mejor delimitados por fuera debido a la presencia de la cápsula que constituye una primera barrera a la diseminación tumoral.

MATERIAL Y METODOS

A veces se diagnostican CP que no han sido detectados en ECOTR realizadas previamente. Estos son los llamados tumores isoecoicos, y pueden llegar a ser hasta un 30%. Estos tumores suelen ser pequeños y asentar en la zona central o transicional. En estos casos sólo los signos asociados como la asimetría o la ruptura de la cápsula prostática pueden sugerir la existencia de una lesión tumoral. Cualquier distorsión del contorno glandular debe hacernos sospechar de la existencia de un proceso expansivo como un cáncer. La alteración del margen antero-lateral pueden no ser tan significativa debido a la posible existencia de nódulos de hiperplasia. La pérdida de la cápsula quirúrgica hipoeoica puede ser un signo secundario de CP al estar invadida por un proceso tumoral de la zona transicional o periférica.

Como guía podemos decir que las características que empleamos para distinguir un tejido normal del que es sospechoso de CP son:

- *Zona de ecogenicidad distinta dentro de la zona periférica.
- *Asimetría de la ecogenicidad prostática, particularmente de la zona periférica.
- *Asimetría de la forma de la próstata, particularmente en la zona periférica.
- *Distorsión capsular.
- *Rotura capsular.
- *Pérdida de la diferenciación normal entre la zona central y la periférica.

Finalmente es necesario alertar sobre la existencia de procesos benignos tales como nódulos atípicos de HBP, prostatitis aguda y crónica, atrofia e infarto que pueden dar imágenes ecográficas indistinguibles del CP.

5.5: DIAGNOSTICO DEL CP POR PUNCION

El diagnóstico del CP puede hacerse a través de tejido obtenido en el tratamiento de una hiperplasia de próstata o de las muestras de biopsia realizada ante la sospecha clínica de una neoplasia. En esta última circunstancia existen básicamente dos formas: la biopsia (por punción transperineal o transrectal) y la punción aspiración. En el primer caso se obtienen unos cilindros de tejido que permiten reconocer la estructura. Esto permite, además del diagnóstico anatómico-patológico, la posibilidad de usar los métodos de gradación e incluso en ciertas circunstancias en las que la neoplasia no sea claramente sugestiva de un origen prostático, métodos de inmunohistoquímica para su diagnóstico. La punción-aspiración⁷² proporciona grupos celulares o "clusters" en los que es posible hallar las características citológicas de malignidad siendo las alteraciones del nucléolo las más específicas. Muy raramente permite sugerir la estructura glandular por lo que no es posible establecer los sistemas de gradación. Las ventajas de este método residen en su aparente inocuidad, la posibilidad de obtener muestras de una amplia zona y su fácil repetición. La tasa de falsos negativos oscila del 2 al 29%^{175,291}. Esta disparidad de datos se debe a que es una técnica complicada que requiere una curva de aprendizaje importante y el alto porcentaje de atipias o muestras con material insuficiente para el diagnóstico en las que no es posible hacer un diagnóstico cierto de CP. Recientemente se ha publicado un trabajo¹⁸⁸ que estudia a 94 pacientes que fueron biopsiados mediante punción-aspiración y biopsia transrectal con cilindro. Se detectó CP en 30 pacientes (32%). Los cilindros fueron en todos los enfermos positivos para CP mientras que las muestras de aspiración sólo fueron positivas en 21 casos (70%). Los inconvenientes de la aspiración son:

- *Largo período de aprendizaje
- *Patólogo experimentado en la interpretación de muestras
- *Hallazgos frecuentes de meras atipias que obligan a repetir la muestra.

MATERIAL Y METODOS

Actualmente se están utilizando dispositivos automáticos "*pistolas de biopsia*" que permiten obtener cilindros prostáticos por vía transrectal o perineal. Los de calibre 18 Gauge son los más usados. Esta última vía presenta como inconvenientes que necesita una anestesia profunda con xilocaína y gran dificultad para alcanzar las lesiones situadas en la parte más alta de la próstata o las vesículas seminales. Estos inconvenientes pueden ser obviados utilizando la vía *transrectal* que es la empleada en nuestro estudio. Los efectos secundarios son escasos e incluyen infección, hematuria, hemospermia, rectorragia o retención de orina.

Otro punto de interés es realizar biopsias dirigidas por método digital o ecográficamente. Está demostrado, y ya ha sido comentado en capítulos anteriores, que la ecografía puede detectar lesiones no palpables. Esto implica que el control ecográfico es obligatorio en este tipo de lesiones. Sin embargo la necesidad de utilizar la ECOTR en casos de próstatas con anomalías detectadas por TR no está tan claro. Resnick realizó biopsias por ambos métodos en 45 pacientes con alteraciones del TR sin encontrar diferencias significativas en la tasa de detección de CP por lo que concluye diciendo que el uso rutinario de la ecografía para realizar la biopsia prostática es innecesario. Sin embargo en este estudio se utilizó un transductor de 4 Mhz, los cuales dan imágenes menos precisas que aquellos que utilizan frecuencias más altas. Otros estudios más recientes y realizados con mejores equipos ecográfico²⁷⁸ demuestran la superioridad de emplear la ECOTR. Según este autor, en una serie de 51 pacientes con TR sospechoso se detectó CP en 21 usando biopsia ecodirigida y en 9 usando control digital.

Para nuestro estudio hemos realizado la técnica descrita por Hodge¹²⁷ que consiste en tomar 6 biopsias sextantes, bilateralmente de ápex, zona media y base prostática. En caso de detectarse alguna anomalía ecográfica o digital en el sextante a biopsiar la aguja se dirige específicamente hacia esa zona. Este es sin duda el método más preciso para realizar la biopsia.

MATERIAL Y METODOS

Se colocó al paciente en decúbito lateral izquierdo . Previamente a la realización de la prueba se administró una dosis única de Aminoglucósido (Tobramicina 100 mgr.) por vía parenteral como profilaxis para evitar infecciones de orina. Tras colocar el canal de biopsia en el ecógrafo se cubre con un segundo preservativo y se selecciona el canal de biopsia en el ecógrafo. En la pantalla aparece dos líneas convergentes que están sincronizadas con la dirección que llevará la aguja de la pistola. Tras seleccionar el objetivo a biopsiar se introduce la aguja hasta la cápsula prostática adyacente a la lesión y se efectúa el disparo. El cilindro de tejido prostático se introdujo en un bote con formol y se remitió al patólogo para su estudio. Se utilizó en todos los casos la técnica de biopsias sextantes ecodirigidas explicada anteriormente.

5.6: ESTADIAJE DEL CP MEDIANTE LA ECOTR

Para que la ECOTR sea efectiva en el estadiaje local del CP ha de ser capaz de detectar afectación de la cápsula prostática, vesículas seminales y haz neurovascular. Como norma general se puede decir que las lesiones de mayor tamaño, más hipoeoicas y situadas más posteriormente tienen más posibilidad de haberse extendido más allá de la cápsula. Si la lesión se encuentra próxima al haz neurovascular es probable que se encuentre afectado. Desafortunadamente, la afectación microscópica es indetectable por lo que el proceso de estadiaje suele ser poco preciso.

El estudio de las vesículas seminales para detectar su posible afectación por CP es importante. La vía más frecuente de invasión es a través de los conductos eyaculadores. La detección de asimetría, irregularidades en el contorno o alteraciones en el tamaño son la clave para definir una afectación de las mismas. Scardino y cols.²³⁰ describieron tres signos que en el caso de detectarse un CP homolateral son sugestivos de infiltración de vesículas . Estos signos son:

MATERIAL Y METODOS

*Pérdida del plano de grasa periprostática que separa la vesícula de la base de la próstata.

Se le llama también "*signo de adhesión*" y se puede apreciar en el corte transverso.

*Pérdida de la capacidad de movilización de la vesícula cuando se comprime con el transductor transrectal (*signo de convexidad posterior*).

*Presencia masa hipocóica en el interior de la vesícula. Sugiere diseminación hematológica.

La rotura capsular se manifiesta por la pérdida del contorno de la glándula. Esta solución de continuidad puede ser localizada o generalizada y permite afirmar el diagnóstico de CP y estadiarlo como estadio T3. El traspaso de la cápsula prostática puede acompañarse de invasión de las partes blandas periprostáticas, en forma de zonas heterogéneas mal delimitadas. La invasión puede afectar a la cara anterior del recto hasta llegar a ser inseparable del tejido prostático. Hacia arriba la invasión puede producirse a expensas del suelo vesical y originar un aspecto mamelonado, irregular, de este suelo, que puede estudiarse bien por vía suprapúbica. La extensión puede realizarse igualmente hacia la zona trapezoidal la cual en condiciones normales tiene un aspecto hipocogénico y relativamente homogéneo. En caso de extensión tumoral, aparece colonizada por un tejido tumoral de ecoestructura idéntica a la lesión intraprostática y en continuidad con ella.

5.7: EVALUACION DE LAS COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PROSTATICA

A la hora de evaluar los métodos diagnósticos del CP es necesario establecer las complicaciones que estrategias agresivas de detección pueden generar en la población estudiada. Si bien la biopsia prostática ecodirigida es un procedimiento relativamente indoloro y bien tolerado por el paciente, no está exento de complicaciones. La administración de antibióticos parenterales previo a la realización de la prueba no da una garantía absoluta de evitar los procesos infecciosos y las complicaciones del procedimiento pueden llegar a ser duraderas.

Para evaluar la morbilidad de nuestras biopsias realizamos entre los pacientes sometidos a éste procedimiento una encuesta por carta. Tras realizarse la prueba, una muestra aleatoria de 225 pacientes, recibieron en su domicilio una carta explicativa acompañada de una invitación a rellenar un cuestionario sobre las posibles complicaciones que pudieran haber tenido.

Como se puede apreciar es un cuestionario en el que prima la comprensión, sobre la terminología científica, cuestión básica en este tipo de encuestas. En el mismo envío se remitió al paciente un sobre franqueado con la dirección de nuestro Hospital para que pudieran enviar más cómodamente sus respuestas. Las contestaciones fueron archivadas en un programa informático de base de datos (R-Sigma Babel) para su posterior análisis estadístico.

COMPLICACIONES DE BIOPSIA PROSTATICA

*Nombre y Apellidos: _____

*Edad: _____

TRAS LA REALIZACION DE LA *BIOPSIA PROSTATICA* USTED: (Marcar SI o NO y número de días en caso afirmativo)

	SI	NO	¿Cuántos días?
Fiebre			
Sangrado en la orina			
Sangrado por el ano			
Sangrado con la eyaculación			
Dificultad para orinar			
Necesitó ser sondado			
Necesitó acudir al médico de cabecera por alguna de las complicaciones anteriores			
Necesitó ir al Hospital			
Perdió algún día de trabajo			
Estuvo ingresado en algún Hospital			
Tuvo que tomar alguna medicación			

*¿Presentó alguna otro tipo de complicación o anomalía expresado anteriormente?.

¿Cuál? _____

*COMENTARIOS Y SUGERENCIAS: _____

6: DIAGNOSTICO DEL CP Y ESTADIAJE DE LOS TUMORES DETECTADOS

6.1: PREMALIGNIDAD

En la literatura existe una cierta confusión con respecto a las lesiones epiteliales prostáticas con atipia celular, tanto en criterios diagnósticos como en las implicaciones pronósticas. Este hecho es debido a que en muchos artículos, de una forma casi inadvertida, se mezclen los conceptos de hiperplasia microglandular atípica y displasia intraductal (PIN)¹⁴². Afortunadamente, de una forma progresiva, se van delimitando ambas lesiones y se ha establecido que la hiperplasia atípica adenomatosa corresponde a una lesión microglandular de la zona de transición y por lo tanto se relaciona con la HBP¹⁴⁸, mientras que la displasia intraductal prostática corresponde a los cambios del epitelio de los ductos y glándulas de mayor calibre y suele aparecer en la zona periférica²⁶. Los cambios celulares de la PIN (cuyo término es análogo a otras situaciones premalignas tales como la neoplasia intraepitelial cervical - CIN-) se han graduado en tres grupos según la intensidad de las alteraciones citológicas:

El PIN 1 se caracteriza por cierta disminución del citoplasma, núcleos algo mayores de lo habitual y concentración nuclear focal. Esta variante es difícil de reconocer y es la que menos se ha correlacionado con los cambios neoplásicos²⁰⁹.

El PIN 2 se caracteriza por una moderada basofilia celular¹⁷³ y por presentar un epitelio biestratificado, con proyecciones papilares hacia la luz, compuesto por células de núcleo mayor a lo normal, de cromatina granulosa y dispersa. Ocasionalmente presenta nucléolos dispersos y concentración nuclear.

El PIN 3 corresponde a glándulas con hiper celularidad manifiesta debido a una gran alteración arquitectónica. Las células presentan núcleos grandes y nucléolos (únicos o múltiples) de gran tamaño que tienen tendencia a colocarse en una posición central. Para algunos autores

corresponde ya a un carcinoma "in situ". Aunque la posible evolución de la lesión PIN 3 hacia carcinoma no está aceptada por todos los patólogos si que es innegable la gran frecuencia de la concomitancia de ambas lesiones, ya que en el 82 % de los carcinomas de la zona periférica hay áreas de PIN 3^{26,27}.

La lesión de PIN es propia de la zona periférica por lo que se encuentra en un muy escaso número de especímenes obtenidos por adenomectomía y es más frecuente en las muestras de biopsia de zona periférica. Debido a que estas se realizan por la sospecha de un adenocarcinoma el hallazgo de un PIN 3 obliga a biopsiar de nuevo al paciente dada la alta incidencia concomitante de ambas lesiones.

6.2: GRADACION

Los sistemas de gradación del CP son múltiples como se ha discutido en la introducción del presente trabajo. Para nuestro análisis se ha utilizado el de Gleason al ser el más empleado en la práctica clínica habitual^{GLEASON 1974}. Este sistema sólo describe la capacidad de formar glándulas y la delimitación del tumor con el tejido prostático no neoplásico. De acuerdo a estos criterios, subdivide a los carcinomas en cinco patrones. Debido a las frecuentes mezclas de patrones asigna un dígito al patrón principal (primario) y otro al secundario con lo que el tumor queda categorizado por dos números, cada uno con una variación del 1 al 5, y así se establece un "score" o dígito sumatorio del 2 al 10. En el caso de que sólo haya un patrón se multiplica por dos.

PATRON 1: Microglándulas redondeadas, monoestratificadas, con citoplasma claro y sin estroma interglandular, estando todo el conjunto glandular bien delimitado del entorno.

PATRON 2: Glándulas más irregulares y citoplasma más claro. La delimitación con el entorno es irregular, con "pérdida" de glándulas y existe estroma interglandular.

MATERIAL Y METODOS

PATRON 3: Mayor patrón de irregularidad glandular con amplia separación estromal. Los citoplasmas son más basófilos y existe una mala delimitación del entorno. Pueden existir microglándulas o un patrón cribiforme sin necrosis.

PATRON 4: Existe una progresiva fusión de las glándulas. Existe una variedad de células claras con aspecto hipernefroide y otros de células oscuras

PATRON 5: Es la forma más indiferenciada en la que se incluyen las variantes comedocarcinomas y las formas cordonaes o sólidas con glándulas ocasionales. Incluye también la variante en forma de "células en anillo de sello"

Los cilindros de biopsias de nuestro estudio fueron remitidos en botes separados al Servicio de Anatomía Patológica de nuestro Hospital donde fueron evaluados según los parámetros comentados anteriormente y en el apartado de Patología de la Introducción del presente trabajo. En todos los casos en que no se detectó patología maligna se envió una carta a los participantes comunicando el resultado de la biopsia para su conocimiento personal y para que fuera incluida en la historia clínica de su médico de cabecera. En caso de detectar un PIN o un CP se citó al enfermo en nuestra consulta de Oncología para seguimiento posterior.

El estadiaje de los tumores diagnosticados se realizó mediante una nueva ECOTR, TR, Rx tórax, y Gammagrafía ósea según los criterios comentados en el apartado de Introducción.

EVALUACION DE LA VELOCIDAD DEL PSA. RE-SCREENING

La Velocidad del PSA implica los cambios en los valores del PSA a lo largo del tiempo. Se sabe que este marcador puede variar por circunstancias no tumorales tales como la edad del paciente o la coexistencia de HBP. Sin embargo, teniendo en cuenta que la velocidad de progresión del CP es 100 veces mayor que la de la HBP, es lógico pensar que el PSA aumente también más rápidamente. Carter y cols.⁴⁵ demostraron mediante un modelo de regresión, que la tasa de cambio del PSA en pacientes con CP era significativamente mayor que en aquellos con HBP. Estos autores estudiaron un total de 134 varones con HBP y 37 con CP durante 7 años antes del diagnóstico de patología prostática. En el grupo de pacientes con HBP el PSA aumentó según la tasa esperada y el grupo del CP el incremento fue mucho mayor y exponencial. No hubo diferencias significativas en la velocidad del PSA con una sola determinación en términos de sensibilidad para detecta CP. Este estudio presenta los inconvenientes de ser retrospectivo, el pequeño número de pacientes estudiados (n=18), y el hecho de que todos los sujetos, en el momento de ser incluidos en el estudio tenían una edad inferior a 70 años y un nivel de PSA inferior a 4 ngr/ml. Sin embargo, el nivel de corte establecido por Carter de 0,75 ngr/ml/año ha sido confirmado por otros autores como válido a la hora del diagnóstico del CP⁵³.

Mastropolo y cols.¹⁶⁸ también demostraron que los pacientes con CP tienen un incremento anual del PSA mayor que aquellos con patología benigna. Con determinaciones realizadas a intervalos de 1-6 meses, los pacientes con HBP tuvieron variaciones individuales del marcador que oscilaron del -41% al 183%. Sin embargo, ninguno de estos pacientes tuvo un incremento mayor al 5% en dos determinaciones consecutivas. Esta tasa de incremento se observó en el 95% de los pacientes con CP. Este incremento según Brawer, es variable y propone un valor del 20% anual

MATERIAL Y METODOS

En nuestro trabajo, y para evaluar la velocidad del PSA hemos realizado una nueva determinación de PSA a 913 participantes en los que la primera evaluación no detectó CP. En el caso de que el PSA no se repitiera a los 365 días exactos de la primera determinación, se calcularon los días transcurridos entre la primera y segunda muestra calculando la tasa de cambio anual del marcador. La fórmula empleada fue:

$$IA = \frac{PSA2 - PSA1}{\frac{D}{365}}$$

donde : *IA = *Incremento anual del PSA*

*PSA 2 = *2ª determinación del PSA*

*PSA 1 = *1ª determinación del PSA.*

*D: *Días transcurridos entre las dos determinaciones del PSA.*

Los criterios par realizar biopsia en este segundo tiempo fueron:

*Incremento PSA > 0,7 ngr/ml.

*PSA > 4ngr/ml, independientemente de las variaciones del marcador.

También y para evaluar los resultados obtenidos se calculó el incremento relativo anual del PSA (incremento porcentual respecto al valor inicial), aunque este criterio no se utilizó como indicación de biopsia.

La sistemática para realizar las biopsias, así como el estadiaje de los tumores detectados se realizó con los mismos criterios que ya hemos expuesto en secciones anteriores.

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

INFERENCIA ESTADISTICA. CONTROL DE LOS ERRORES

Cuando se plantea un estudio para evaluar una o varias pruebas diagnósticas su interés no está únicamente en los pacientes concretos a los que ha tenido o puede tener acceso, sino más bien a todos los pacientes similares a éstos. Al conjunto de individuos en los que se quiere estudiar algún problema se les denomina **población** y a los individuos concretos que participan en el estudio se les denomina **muestra**. Por lo tanto el clínico va a tener acceso a los individuos de la muestra y lo que le interesa es sacar conclusiones válidas aplicables a la población global. El procedimiento estadístico que permite pasar de lo particular, la muestra, a lo general, la población, se denomina la *inferencia estadística*¹¹⁴.

Es evidente que se deben elegir unos criterios de elección de los individuos de la muestra, de tal manera que reflejen las características reales de la población, dicho en otros términos, que la muestra sea representativa de la población. En estadística existen un conjunto de técnicas de muestreo que permiten elegir muestras con estas características.

El hecho de no estudiar el problema de interés en toda la población conlleva un error llamado **aleatorio**. Este error es prácticamente inevitable. En nuestro estudio al incluir mediante listado del censo a todos los varones de 50 años este error queda prácticamente anulado. Queda sin embargo por evaluar si la población que acudió a nuestro estudio es representativa lo cual se analizará comparando las pirámides de población del municipio con la distribución de los pacientes incluidos.

La siguiente pregunta que nos debemos contestar *¿Cómo de fiable es el valor de la estimación de nuestra experiencia concreta?*. El **error estándar de la media** es la medida que trata de captar la variabilidad de los valores de la media en todas las posibles muestras de un tamaño

determinado. Cuanto más pequeño sea éste, más nos podemos fiar del valor de una muestra concreta. En el caso de estar trabajando con medias viene dado por la expresión:

$$s/\sqrt{n}$$

donde s es la desviación típica y n el tamaño de la muestra.

En el caso de que estemos trabajando con proporciones su valor vendría dado por:

$$\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

donde p es la proporción de la muestra.

Obsérvese que tanto en el error estándar de la media como en el de una proporción, el tamaño de la muestra figura en el denominador, lo que significa que mientras mayor sea el tamaño de la muestra, menor será el error standard de la media.

Esto que se puede probar empíricamente es un resultado muy importante de la estadística que se conoce como el *teorema central del limite*²²⁹: para los estimadores que pueden ser expresados como suma de los valores muestrales, la distribución de sus valores en las distintas muestras sigue aproximadamente una distribución normal con media la de la población y desviación típica igual al error estándar del estimador del que se trate. La distribución normal depende de dos parámetros, la media y la desviación típica y tienen la forma de una campana. El 90% de los valores de una distribución normal se encuentran en el rango $\text{media} \pm 1,64 * \text{Desviación típica}$; el 95 % de los valores están en el rango $\text{media} \pm 1,95 * \text{Desviación típica}$. El "test" empleado para ver si una distribución se ajusta a la normalidad es el de Kolmogorov-Smirnov²⁸.

Los **intervalos de confianza** son un medio de conocer el valor de un parámetro en una población, midiendo el grado de error implícito en todo proceso que tiene que ver con el azar. En general si el estimador de la muestra sigue una distribución normal, un intervalo de confianza para un parámetro de una población viene dado por la expresión:

$$\text{estimador} \pm z (\text{e.e.})$$

donde e.e. es el error standard del estimador y z es un valor que depende del nivel de confianza $1-\alpha$ con que se quiera dar el intervalo; los valores de z para los niveles de confianza del 0,90 , 0,95 y 0,99 son 1,64 , 1,96 y 2,58 respectivamente. El signo \pm significa que cuando se elija el signo negativo se conseguirá el extremo inferior del intervalo, y cuando se elija el signo positivo se tendrá el extremo superior. Un intervalo de confianza del 95% indicaría que el 95% de las observaciones estarán incluidas en él.

Además de los intervalos de confianza, otro procedimiento fundamental en el proceso de la inferencia estadística son los llamados **"test" o contrastes de hipótesis**. Su uso se basa en establecer a priori una hipótesis acerca del valor de un parámetro, realizar un estudio y analizar la coherencia entre la hipótesis previamente establecida y los hallazgos encontrados en el estudio. En todo contraste de hipótesis se parte de lo que se denomina *hipótesis nula* que parte del hecho de no existir diferencia entre los dos tratamientos o dos variables estudiadas. Si partimos de este hecho, es decir que los resultados obtenidos en nuestro estudio son debidos al azar, se pretende rechazar la hipótesis nula para dar validez a nuestro estudio¹¹⁴.

TABLA 2x2 PARA EL ESTUDIO DE CONTRASTE DE HIPOTESIS

		Verdad en la población	
		Asociación	Sin Asociación
Resultados en la muestra	Rechazar la Hipótesis nula	CORRECTO	ERROR TIPO I (α)
	No rechazar la Hipótesis nula	ERROR TIPO II (β)	CORRECTO

Para poder hacer esta comparación y aceptar o rechazar la hipótesis nula utilizamos el "test" de χ^2 el cual está diseñado para averiguar si dos variables categóricas son independientes. Una vez calculado este valor y mediante una tabla matemática se puede calcular el valor de p. Mientras mayor sea el valor de χ^2 , más bajo será el valor de p y más probable es que exista un rechazo de la hipótesis nula.

"p" es la *probabilidad de que la hipótesis nula sea falsamente rechazada (error α)*. Arbitrariamente, en medicina, se asume un valor de p inferior a **0.05** para rechazar la hipótesis nula y otorgar significación estadística al estudio. Esto significa que podemos rechazar la hipótesis nula con un 95% de probabilidades de no equivocarnos.

La **Potencia** es la probabilidad de rechazar correctamente la hipótesis nula. Es la probabilidad de detectar un efecto con los datos disponibles. Corresponde a $1-\beta$. La potencia habitual de los estudios es 0,2 (Potencia = 0,8).

Si en un estudio "p" nos da un valor no significativo, lo primero que hay que preguntarse es si el estudio tiene una potencia adecuada para detectar el efecto. La potencia depende de varios

factores, pero sobre todo de la **magnitud del efecto** que se está estudiando. Si este efecto es grande (Ej: un fármaco que reduce un 90% la incidencia del cáncer de colon) será fácil detectarla en la muestra. Por el contrario si la magnitud de la asociación es pequeña será difícil detectarlo.

MEDIDAS DE FRECUENCIA: INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En el manejo de los distintos tipos de estudio, es clara la necesidad de un instrumento que permita la medición y comparación de grupos. Las medidas de frecuencia cumplen esa función. En estas medidas el uso de números absolutos es en general inadecuada. Se requiere que estas medidas sean independientes del tamaño de la población, lo cual implica que deben usarse junto a denominadores, es decir: el número de sucesos o fenómenos ocurridos debe dividirse por el número de individuos que componen las poblaciones estudiadas.

La **Prevalencia** mide la situación en un punto conceptual del tiempo. Describe en qué proporción de la población estudiada está presente el suceso de interés, en un punto específico del tiempo²⁰⁰. Consiste pues en el cociente:

$P(E) = \frac{\text{N}^\circ \text{ Personas que presentan problema en un momento dado}}{\text{N}^\circ \text{ Personas población en ese momento}}$.

Esta proporción, asimilable a porcentaje, puede oscilar en un rango comprendido entre cero y uno (valores mínimo y máximo posible) y, al estar presente la misma unidad de medida en el numerador y en el denominador, el cociente resultante es adimensional. Su interpretación se traduce como la estimación de la probabilidad promedio individual de presentar el fenómeno y es posible estudiar prevalencia de eventos que no se producen necesariamente en una fecha común para todas las personas estudiadas.

La **incidencia** describe la frecuencia de nuevos casos que aparecen durante un período de tiempo²⁰⁰. Su cuantificación puede llevarse a cabo utilizando dos medidas distintas, dependiendo de que información pueda recogerse.

a) **-Incidencia acumulada:** Se puede definir como la proporción de personas en las que, no estando inicialmente presente, el problema de salud aparece durante un período de tiempo dado.

$IA = \text{N}^\circ \text{ nuevos casos durante un período de tiempo} / \text{N}^\circ \text{ individuos sin el problema al comienzo estudio}$

Están incluidos sólo individuos que, al comienzo del período de seguimiento, estaban libres del problema y, por tanto, en riesgo de que este apareciera. Como en el caso de la prevalencia, en el caso de la incidencia acumulada es una proporción, y de la misma forma puede oscilar en un rango comprendido entre 0 y 1, y es adimensional. Se interpreta como el riesgo o Probabilidad Promedio Individual de aparición del problema de salud, durante un tiempo que debe especificarse explícitamente. Deben resaltarse dos asunciones empleadas en este caso; primero, que se utiliza un grupo que es fijo y segundo, que se requiere una referencia explícita a un período de seguimiento específico. La incidencia acumulada presenta los siguientes problemas conceptuales:

*Será mayor o menor dependiendo de la longitud del período de seguimiento.

*En seguimientos largos, por los cambios en la población, el grupo estudiado puede dejar de ser representativo.

*No es posible valorar la velocidad de aparición del problema

b) **-Densidad de Incidencia:** Además de tener en cuenta la proporción de población que se afecta, toma en consideración el TIEMPO transcurrido hasta que aparece el efecto:

$DI = \text{N}^\circ \text{ casos que aparece durante un período de tiempo} / \text{Suma para cada individuo del tiempo durante el que estuvo en riesgo}$

MATERIAL Y METODOS

El numerador es igual al de la Incidencia Acumulada pero el denominador, resulta obvio que cada persona seguida aporta al conjunto global todo el tiempo durante el que no presentó el suceso de interés. Es, pues, una suma de tiempo conocido como personas-tiempo. Esta combinación informa sobre la mayor o menor velocidad de aparición del suceso de interés por unidad de tiempo de seguimiento, conocida como *fuerza de morbilidad* o *fuerza de mortalidad*.

La Densidad de Incidencia no cumple los criterios para ser considerada como una proporción. Teóricamente su rango oscila entre cero e infinito, y además, tiene dimensión pues sus unidades se expresan como tiempo²⁰⁰. No mide la probabilidad promedio de aparición de nuevos casos, sino la fuerza de una exposición para cambiar en determinada población el flujo de estado de salud al de enfermedad. Esto es una característica propia de la enfermedad, que, como se ha visto, puede comportarse de forma diferente en distintos grupos que se comparen, según distintos niveles de exposición. Este tipo de cocientes se conoce con el nombre de *TASA*.

ESTADISTICOS: MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSION

Una serie de observaciones se pueden describir y resumir mediante los llamados estadísticos. Un estadístico no es más que una manera de combinar las observaciones o dicho más formalmente es una función de los datos observados. Existen dos tipos fundamentales²²⁹:

a) *Medidas de tendencia o disposición central*:

*La más usual es la **media aritmética** conocida también como simplemente media. Se calcula como la suma de todas las observaciones dividida por el número de ellas. Media muestral = $(x_1 + x_2 + \dots + x_n) / n = (\Sigma) / n$.

***Media ponderada**. Si no todas las consideraciones tienen la misma consideración surge la necesidad de definir la media ponderada la cual se puede definir como una generalización de la

media. Se define por la fórmula:

$$\bar{X}_p = \frac{\sum_{i=1}^k W_i X_i}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

Si a todas las observaciones se les da la misma importancia, es decir todos los pesos w_i son iguales, la media ponderada coincide con la media aritmética.

***Mediana:** Es el valor que, ordenadas las observaciones en forma creciente, ocupa la posición central. En el caso de que tengamos un número n impar de observaciones, la mediana ocuparía el lugar $(n+1)/2$ y en el caso de un número par de observaciones la mediana será la media de las dos observaciones que ocupan las posiciones centrales.

***Percentiles:** Son generalizaciones de la mediana: así el percentil i es aquel valor que, ordenadas las observaciones de forma creciente, el $i\%$ de ellas son menores que él y el $(100-i)\%$ restantes son mayores. A los percentiles 25, 50 y 75 se les denomina primer, segundo y tercer cuartil respectivamente. El segundo cuartil (percentil 50) coincide con la mediana. El percentil 95 es el utilizado en nuestro estudio para calcular los intervalos de referencia de PSA-edad según propone Oosterling^{194,195,196}.

Entre las medidas de tendencia central, la mediana es la más fácil de calcular y entender, sin embargo es la media la que más se utiliza debido a su mayor popularidad y su más fácil tratamiento matemático. Sin embargo la mediana tiene la ventaja sobre ella de no dejarse influenciar por las observaciones extremas o raras de la distribución, propiedad deseable para cualquier medida que intente representar un conjunto de datos. Esta preocupación por controlar el efecto que algunas veces tienen las observaciones extremas, ha llevado a la introducción del concepto estadístico de *robustez* como propiedad consistente en no dejarse afectar demasiado por

observaciones raras¹⁷⁷.

b) *Medidas de dispersión o variabilidad:*

Aunque las medidas de tendencia central proporcionan un valor numérico que intenta resumir nuestro conjunto de observaciones, la información que aportan es limitada y no ofrecen datos sobre la variabilidad de las observaciones. Así se introdujeron los estadísticos que indican la variabilidad de las observaciones y que complementan la información aportada por las medidas de tendencia central.

*La más simple es el **rango** que consiste en la diferencia entre el valor más grande y más pequeño de la serie.

***Desviación media d_m** consiste en la diferencia desde cada observación a un valor central:

$$d_m = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})}{n}$$

*El indicador de varianza más ampliamente usado es la **desviación típica** que es definida como la raíz cuadrada de otra medida llamada *varianza*. La fórmula de la *varianza* es:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Aunque la *varianza* y la *desviación típica* contienen la misma información, quizás la segunda sea más comprensible en cuanto que mientras la *varianza* se expresa en las unidades de la variable al cuadrado, la *desviación típica* se expresa en las mismas unidades que la variable medida.

***Recorrido intercuartílico:** Es la diferencia entre el tercer y el primer cuartil.

De las definiciones anteriores se puede deducir que cualquier medida de variabilidad puede ser como mínimo cero. Es decir ninguna medida de variabilidad puede tomar valores negativos.

EVALUACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS

La evaluación de las pruebas diagnósticas se determina mediante probabilidades condicionadas las cuales se pueden dividir en dos grandes grupos⁶⁹:

a) Las que determinan el comportamiento de un "test" diagnóstico en los sujetos enfermos y no enfermos. Son intrínsecas al "test" y miden su capacidad discriminativa diagnóstica. Son la **sensibilidad, especificidad** y sus complementarios, la proporción de **falsos negativos** y **falsos positivos** respectivamente.

b) La probabilidad de que un sujeto que acude a la consulta tenga una determinada enfermedad una vez que le aplicamos una prueba diagnóstica. Son los **Valores predictivos positivo** y **negativo**.

Lo primero que debemos conocer al estudiar una prueba diagnóstica es su poder de discriminación, es decir sensibilidad, especificidad y sus complementarios. Para ello debemos aplicar el "test" que queramos analizar (PSA, TR, ECOTR...) a un grupo en el que existan personas con enfermedad y sin ella. Para asegurarnos de la existencia de enfermedad se utiliza una prueba *patrón oro* que en nuestro caso es la biopsia de próstata.

Tras aplicar la prueba diagnóstica los resultados se resumen en la llamada tabla de 2x2:

		PRUEBA DIAGNOSTICA	
		POSITIVA	NEGATIVA
ENFERMEDAD	SI	A	B
	NO	C	D

Pueden ocurrir cuatro situaciones como se puede ver representado en las casillas:

a) **Verdaderos positivos (A)**: Individuos que el "test" clasificó como enfermos y que realmente lo

estaban.

b) **Verdaderos negativos (D)**: Individuos que el "test" clasificó como no enfermos y que realmente no lo estaban.

c) **Falsos positivos (C)**: Individuos en los que el "test" clasificó como enfermos pero que realmente no lo estaban.

d) **Falsos negativos(B)**: Clasificados como no enfermos por el "test", pero que realmente si lo estaban.

La *sensibilidad* se define como la probabilidad de que el "test" sea positivo entre los verdaderamente enfermos. Dicho de otra manera, sería la proporción de pacientes realmente enfermos con el "test" positivo: $A/(A+B)$.

La *especificidad* se define como la probabilidad de que el "test" sea negativo entre los realmente no enfermos. Es la proporción de pacientes no enfermos con el "test" negativo: $D/(C+D)$.

La proporción de falsos negativos es la probabilidad de que el "test" sea negativo entre los realmente enfermos. Es la probabilidad complementaria a la sensibilidad y su valor será siempre $1 - \text{Sensibilidad}$. Según nuestra tabla corresponde a: $B/(A+B)$.

La proporción de falsos positivos es la probabilidad de que el "test" sea positivo entre los realmente no enfermos. Es la probabilidad complementaria a la especificidad y su valor será siempre $1 - \text{Especificidad}$. Según nuestra tabla corresponde a: $C/C+D$.

Todo este desarrollo es perfectamente lógico para ver la capacidad discriminativa de los "test" diagnósticos, pero en la práctica los urólogos no sabemos a priori, que sujetos tienen cáncer y cuales no y lo que nos interesa en el desarrollo de nuestra labor asistencial es conocer el nivel de

seguridad de que un sujeto tenga o no la enfermedad en función de los "test" que apliquemos. Cuando un varón acude a la consulta la probabilidad de que padezca un CP, en ausencia de información previa, será igual a la prevalencia de esta enfermedad en la población masculina. A esta probabilidad se la llama probabilidad a priori o *probabilidad pre-test*. Una vez que tengamos información sobre la anamnesis y exploración física la probabilidad de tener CP cambiará en función de los resultados obtenidos, es decir, estamos ante una probabilidad condicionada que se denomina probabilidad posterior o *probabilidad post-test*. A simple vista parece coincidir con la sensibilidad pero esto no es correcto.

El desarrollo del **Teorema de Bayes**²²⁷ se debe a un clérigo inglés con el mismo apellido que vivió en el siglo XVIII y permite calcular la probabilidad post-test conociendo tres probabilidades:

a) La probabilidad anterior que es la prevalencia de la enfermedad.

b) La probabilidad de que el "test" de positivo cuando se aplica a un grupo de pacientes con la enfermedad. Es la proporción de verdaderos positivos o sensibilidad.

c) La probabilidad de que el "test" de negativo cuando se aplica a un grupo de pacientes que no tienen la enfermedad. Es la proporción de verdaderos negativos o especificidad.

Las probabilidades post-test son los **valores predictivos positivo (VPP)** y **negativo (VPN)** y según el teorema de Bayes corresponden a las siguientes fórmulas:

*S=Sensibilidad

*E=Especificidad

*VPP = $(S \cdot P) / (S \cdot P + PFP \cdot 1 - P)$ *P=Prevalencia

*VPN = $(E \cdot 1 - P) / (E \cdot 1 - P + PFN \cdot P)$ *PFP=Probab. falsos positivos

*PFN=Probab. falsos negativos

Los cálculos de los valores predictivos también pueden realizarse a partir de la tabla de 2x2: El VPP= $A/A+C$ y el VPN= $D/B+D$.

Para evitar el problema que puede suponer que la muestra no sea representativa de la población de interés, bien porque haya demasiados enfermos con o sin CP, se puede obtener la **razón de probabilidades** que es el cociente entre la sensibilidad y la proporción de falsos positivos. Este valor apenas se influencia por una composición de la muestra diferente a la población de interés⁶⁹.

INFLUENCIA DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y PREVALENCIA EN LOS VALORES PREDICTIVOS

Los valores predictivos dependen según el teorema de Bayes de tres probabilidades, pero no dependen por igual de ellas.

El VPP depende de la:

a)Especificidad: Si la proporción de falsos positivos de un "test" es muy baja querrá decir que la mayoría de los sujetos con test positivo estarán en el grupo de enfermos, por lo que cuando el test sea positivo será bastante probable encontrar enfermos. Si en la fórmula del teorema de Bayes suponemos que la PFP es cero, independientemente de los valores de la sensibilidad y la prevalencia el VPP tendrá un valor de 1. Por esta razón cuando la especificidad sea 1 el VPP también valdrá 1. Con la sensibilidad no pasa este hecho ya que se encuentra en el numerador y el denominador.

b)Prevalencia: Si la prevalencia es alta, la proporción de enfermos es muy alta y cuando el test sea positivo la probabilidad de ser enfermo será muy alta. Conforme aumenta la prevalencia aumenta el VPP y viceversa.

El VPN depende de :

a)Sensibilidad: Si la proporción de falsos negativos de un test es muy baja querrá decir que

MATERIAL Y METODOS

la mayoría de los sujetos con test negativo estarán en el grupo de no enfermos, por lo que cuando el test sea negativo, será bastante probable que estén sanos. Considerando la fórmula del teorema de Bayes ya expuesta vemos que cuando la sensibilidad es igual a 1, el VPN también valdrá 1. Con la especificidad no ocurre esto ya que se encuentra en el numerador y denominador.

b)Prevalencia: Si la prevalencia es baja, la proporción de no enfermos es muy alta y cuando el test sea negativo la probabilidad de no ser enfermo será muy alta. Conforme disminuye la prevalencia aumenta el VPN y viceversa.

En resumen, para obtener valores predictivos positivos altos, necesitamos test muy específicos, y para valores predictivos negativos altos necesitaremos test muy sensibles.

TEST DIAGNOSTICOS Y VARIABLES CONTINUAS

Los "test" diagnósticos pueden medirse como variables categóricas (positivo o negativo) o continuas (Ej. PSA). Estas variables continuas no tienen una clara separación entre personas enfermas y sanas sino que existe un solapamiento importante entre los dos grupos, es decir si por ejemplo si ciframos el nivel de corte que discrimina lo normal de lo patológico en un valor (EJ. $PSA > 4$), habrá enfermos con CP con valores menores (falsos negativos) y no enfermos - sin CP- con valores mayores (falsos positivos).

Si establecemos distintos puntos de corte para el PSA en un mismo grupo se podría observar como cambian los valores de las casillas de la tabla de 2x2, ya que los falsos positivos (C), falsos negativos (B), verdaderos positivos (A) y verdaderos negativos (D) cambian, permaneciendo el número de enfermos (A+B) y no enfermos invariable, siendo pues la sensibilidad y la especificidad distintas para cada nivel de corte. Este hecho tiene una gran trascendencia ya que si el nivel normal de PSA lo ciframos en 10 ngr/ml. obtenemos una sensibilidad y una especificidad determinada, pero si el valor que discrimina lo normal y lo patológico lo descendemos a 4 ngr./ml.

diagnosticaremos más pacientes como patológicos y se nos escapan menos CP, con lo que disminuirémos los falsos negativos y aumentaremos la sensibilidad, pero por el contrario aumentaremos los falsos positivos y disminuirémos la especificidad. En cambio al aumentar el punto de corte a 10 ngr./ml., los falsos negativos serán mayores ya que se nos escapan más carcinomas, disminuyendo los falsos positivos. En resumen, conforme aumentamos el punto de corte, disminuirá la sensibilidad y aumentará la especificidad y viceversa.

De lo anteriormente expuesto surge la pregunta de cual es el mejor punto de corte para una prueba diagnóstica. Esto se resuelve con las **curvas de rendimiento diagnóstico o curvas ROC**.

Las curvas ROC tienen su origen en la tecnología de detección de señales y más concretamente en la predicción de trayectoria de misiles²⁶⁰, siendo posteriormente incorporadas a la evaluación de los test diagnósticos. Consisten en la representación gráfica mediante un eje cartesiano (XY) de la sensibilidad en el eje X y la proporción de falsos positivos (1-Especificidad) en el eje Y, de cada uno de los puntos de corte. Estas son las curvas ROC tipo III. Existen otros tres tipos (I,II y IV) que representan sensibilidad, especificidad o los complementarios de estas pero son menos utilizados. En el presente trabajo siempre que hablamos de curvas ROC nos referimos a las ya descritas (Tipo III).

La representación gráfica de la curva ROC se muestra en la figura adyacente:

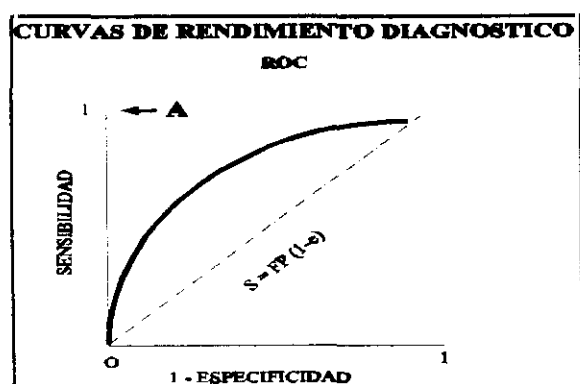


figura 5

a) La línea que se sitúa a los 45° del eje de las X y del eje de las Y, llamada *línea de no discriminación*. Todos los puntos que se situen en esa línea tendrán igual proporción de verdaderos positivos (sensibilidad) que de falsos positivos: es decir el "test" se comportará de igual manera en el grupo de enfermos que en el de no enfermos, no

teniendo, por tanto, ninguna capacidad de discriminación diagnóstica.

b) El área por encima de la línea de 45° en la que la proporción de probabilidad es mayor de 1, indica que un "test" positivo se dará con más probabilidad en los enfermos que en los sanos.

c) El área por debajo de la línea de 45° . En esta zona la proporción de probabilidad es menor de 1, indicando que el "test" dará positivo con más probabilidad en los no enfermos (falsos positivos) que en los enfermos (verdaderos positivos).

d) El punto de máxima discriminación diagnóstica (A) es el situado en el ángulo superior izquierdo, donde sensibilidad y especificidad alcanzan su valor máximo (1).

Las curvas ROC tienen dos aplicaciones concretas en la evaluación de test diagnósticos cuyas valores son variables continuas⁶⁹:

I) SELECCION DEL PUNTO DE CORTE OPTIMO: Se sitúa en la zona más próxima al ángulo superior izquierdo, que coincide con la intersección de la curva con la línea trazada perpendicular a la línea de no discriminación (bisectriz) desde el punto donde sensibilidad y especificidad valen uno.

II) COMPARACION DE TEST DIAGNOSTICOS: La discriminación de un test viene dada por el área comprendida entre la curva y la línea de no discriminación. Para efectuar la comparación se representan en el mismo eje las curvas de los test a comparar y aquel con mayor área bajo la curva será el que posea mayor poder diagnóstico.

APLICACION DE VARIOS TEST DIAGNOSTICOS

A) Test simultáneos:

Consiste en aplicar varios test diagnósticos a la vez, en nuestro caso TR y PSA a un grupo de

pacientes con y sin CP. En este caso un paciente se considera como positivo cuando uno de los test empleados lo encuadre como enfermo. De esta manera disminuimos los falsos negativos y se puede considerar una estrategia válida de aproximación inicial. Tiene como inconveniente la posibilidad de disminuir la especificidad al aumentar los falsos positivos aunque este hecho no es significativamente importante cuando no se aplican muchos test simultáneamente.

B) Test secuenciales.

Es usual en la práctica médica utilizar test diagnósticos una vez que ha sido utilizado otro previo para seleccionar un subgrupo de pacientes que padezcan las enfermedades de interés. Por ejemplo una vez que hemos utilizado la determinación de PSA, obtenemos un grupo de pacientes cuyos niveles son mayores de 4 ngr/ml. y a estos pacientes les realizamos biopsia prostática ecodirigida para confirmar el diagnóstico, pues en este grupo habrá individuos que a pesar de tener elevados los niveles de PSA, no tengan CP. Esta aplicación secuencial de pruebas diagnósticas debe realizarse teniendo en cuenta unas importantes medidas metodológicas.

En primer lugar el subgrupo de pacientes que deberán ser sometidos al segundo test, en teoría más agresivo y con mayor morbilidad para el paciente, debe ser reducido por lo que la primera prueba realizada (PSA en nuestro caso) debe tener una baja tasa de falsos negativos. Sin embargo actualmente se tiende a una actitud agresiva frente al diagnóstico del CP y se tiende a realizar un alto número de biopsias próstáticas. Llegados a este punto, el desarrollo y la evaluación de nuevas alternativas como la velocidad de PSA, la DPSA o los rangos de PSA-edad que intentan aumentar la especificidad del PSA aislado sin que la especificidad disminuya sensiblemente está plenamente justificado.

La sensibilidad de la batería de test empleados es el producto de las sensibilidades a aplicar cada uno de los test, mientras que el valor predictivo positivo será el obtenido al aplicar el último

test de la misma. La especificidad de la batería de test resultará del cociente de todos los casos denominados como negativos por cada uno de los test dividido por el número de casos de la enfermedad.

TEST PARA COMPARAR DOS GRUPOS

Existen dos tipos de variables: Predictora o dependiente y variable respuesta o independiente. La distinción entre los dos tipos de variables no es gratuita pues dependiendo de la naturaleza de ellas así será el análisis estadístico a realizar. Cuando la variable predictora sea dicotómica (EJ. TR positivo o negativo) y la respuesta continua (EJ. valores de PSA) el "test" a realizar es la *t* de Student: cuando tanto la predictora como la respuesta sean continuas el método es la llamada regresión lineal: el caso de una predictora continua y una respuesta dicotómica se analiza mediante la regresión logística²²⁹.

RESUMEN DE LOS "TEST" EMPLEADOS PARA COMPARAR GRUPOS

		<i>Variable resultado</i>	
		Dicotómica	Continua
<i>Variable Predictora</i>	Dicotómica	Test X ²	<i>t</i> de Student
	Continua	R. Logística	R. Lineal

El "test" de χ^2 ya ha sido comentado en apartados anteriores de este mismo trabajo.

a) **Test de la *t* de Student:** Si queremos evaluar la influencia del TR positivo o negativo sobre los valores del PSA. La hipótesis nula sobre la que se quiere decidir es que la positividad o negatividad del TR no influye sobre los valores del PSA. Para esta situación el estadístico de contraste es:

$$t_{\text{exp}} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}} \quad S = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Este estadístico juega un papel similar al estadístico de Pearson en el "test" de la X^2 ; cuanto mayor sea su valor, más evidencias habrá que de las dos opciones cualitativas sean diferentes. Para evaluar si el valor de la t_{EXP} es suficientemente grande hay que compararlo con una nueva distribución, la t de Student, distribución que depende de un parámetro que también se denomina grados de libertad y cuyo valor es $n_1 + n_2 - 2$. El error mínimo al cual se puede rechazar la hipótesis de igualdad es de $P=0,05$ gracias al cual se puede concluir que un TR positivo da valores diferentes de PSA con una posibilidad de error de 0,5%.

Para poder aplicar el "test" de Student es necesario que las dos variables medidas sigan una distribución normal y, por otra parte, que las varianzas en las dos poblaciones sean parecidas. La primera se puede obviar si los tamaños muestrales son ambos mayores de 30, la segunda condición se puede resolver mediante el "test" de Welch¹¹. Otra suposición fundamental para poder aplicar este "test" es que las dos variables medidas sean independientes, es decir, los valores de una no se vean condicionados por los de la otra. Cuando los tamaños de la muestra son pequeños, en general menores de 30, y las variables medidas no siguen una distribución normal no se cumplen las condiciones básicas de aplicación del "test" de Student por lo que se aplicará el "test" de **Mann-Whitney** para muestras independientes, o bien el "test" de **Wilcoxon** para muestras apareadas. Estos dos "test" forman parte de los llamados *test no paramétricos o libres de distribución* los cuales se pueden aplicar sin las condiciones antes mencionadas pero presentan una menor potencia³.

b) **Regresión lineal simple:** Bajo el nombre de modelos de regresión se engloban una serie de

técnicas que tratan de medir la relación entre una variable resultado y una o más variables predictoras. Es el carácter de la variable resultado lo que determina el modelo de la regresión: cuando la variable resultado es continua, el modelo de elección es el llamado modelo de regresión lineal que, dependiendo de si hay una o más predictoras se denomina simple o múltiple, respectivamente. El modelo de regresión lineal simple establece que³⁸:

$$E(Y) = \beta_0 + \beta_1 X$$

donde Y es la variable resultado, X es la variable predictora y β_0, β_1 son los parámetros del modelo; éste establece que E(Y), la media de variable resultado, es igual a una constante β_0 más el producto de otra constante β_1 por el valor de la variable predictora X.

Un paso fundamental en todo análisis de regresión lineal es la presentación gráfica de los datos; como quiera que la representación de las dos variables se puede representar mediante una recta, una representación gráfica mediante una nube de puntos nos va a dar pistas sobre la adecuación de los datos observados al modelo lineal.

El criterio que se utiliza en la regresión lineal para elegir la recta que represente a la nube de puntos de nuestra experiencia es el llamado criterio de los mínimos cuadrados; según este criterio, se elige la recta tal que la suma de los cuadrados de las diferencias entre lo observado y lo predicho por la recta sea lo más pequeño posible; es decir elegimos la recta que más se aproxima a todos los puntos de la nube. La ecuación de la recta es³⁸:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X$$

$$\beta_1 = \frac{\sum (X_i - \bar{X}) (Y_i - \bar{Y})}{\sum (X_i - \bar{X})^2}$$

$$\beta_0 = \bar{Y} - \beta_1 \bar{X}$$

El coeficiente β_1 de la variable predictora es conocido como *Coefficiente de regresión* y se puede interpretar como el cambio que experimenta la media de la variable resultado por unidad de aumento de la variable predictora; el cambio será aumento si el signo del coeficiente de regresión es positivo y descenso si el signo es negativo. Una cuestión importante sobre este coeficiente es que su valor depende de las unidades de medida utilizadas para las dos variables en juego de tal manera que si no se explicitan dichas unidades el coeficiente de regresión no es interpretable.

El coeficiente β_0 se denomina *término independiente o término constante* y es el valor de la media de la variable resultado cuando la predictora vale 0. Si el coeficiente de regresión fuese cero implicaría que la media de la variable resultado no depende de la predictora lo que equivale a decir que las dos variables son linealmente independientes o simplemente independientes. De todas formas debe quedar claro que con la regresión lineal lo que se estudia es la dependencia o independencia lineal y podría ocurrir que dos variables fuesen linealmente independientes pero dependientes según una relación curvilínea, lo que se puede descartar mediante una nube de puntos; de ahí el interés de realizar tal representación gráfica previamente a cualquier tipo de análisis.

Además de establecer la existencia de una asociación lineal entre dos variables también es de interés saber cómo de fuerte es esa asociación. El coeficiente de **correlación de Pearson (r)** entre dos variables continuas es una medida de la fuerza de la asociación entre esas dos variables. Su valor puede oscilar entre -1 y +1. El signo de este coeficiente indica el sentido del cambio de la variable resultado con el cambio de la predictora; así, un coeficiente de correlación negativo indica que a mayor valor de la predictora, menor valor de las variables resultado; si el signo es positivo indica que cuando aumenta una, también aumenta la otra. El valor absoluto del coeficiente

de correlación o informa de la fuerza de asociación entre las dos variables; un coeficiente con valor absoluto próximo a uno indica que las dos variables están fuertemente asociadas. Un coeficiente próximo a cero indica poca o nula asociación entre las variables. Su fórmula es :

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

El cuadrado del coeficiente de correlación se conoce con el nombre de **coeficiente de determinación (r^2)**. Este coeficiente mide la parte de variabilidad de la variable resultado que puede ser explicada por la variable predictora. En el caso de que ninguna de las variables descritas siga una distribución normal es necesario utilizar el Coeficiente de correlación de Spearman (prueba no paramétrica).

c) Regresión logística:

En el caso de que la variable resultado sea continua el modelo de regresión utilizado es el de regresión logística simple. Para analizar este tipo de relaciones se intenta expresar la probabilidad de que un individuo presente la característica de interés en función de la variable predictora. El criterio de estimación de los parámetros de un modelo de regresión logística se denomina modelo de la máxima verosimilitud y es bastante más complejo que el de los mínimos cuadrados empleado en el caso de la regresión simple. Su cálculo se basa en procesos matemáticos complejos que requieren gran cantidad de cálculo hasta tal punto que solo son posibles mediante el auxilio de un ordenador³⁸.

RESULTADOS

POBLACION Y SUJETOS DE ESTUDIO

Del total de la población, 17.582 varones mayores de 50 años, se enviaron invitaciones a participar en el estudio a un total de 14.344 personas (81,6%). 688 cartas (4,8%) fueron devueltas a nuestro Hospital por Correos por datos erróneos en la dirección o por ser desconocido el destinatario. En consecuencia, debemos asumir que el resto, 13.656, fueron recibidas.

Acudieron a participar en el estudio 3.100 varones: Tasa de participación del 22,7 %.

En el momento de presentar este trabajo tenemos los datos recogidos en 2691 pacientes.

POBLACION DE GETAFE Y MUESTRA DE ESTUDIO

	NUMERO TOTAL	PORCENTAJE
POBLACION GETAFE	17.582	100 %
CARTAS ENVIADAS	14.344	81,6 %
CARTAS DEVUELTAS	688	Devueltas el 4,8 %
CARTAS RECIBIDAS	13.656	cartas enviadas
PARTICIPACION	3.100	22,7 %
ESTUDIO COMPLETO	2.691	15 %

En 409 de los participantes no se ha completado el estudio. Las causas han sido las siguientes:

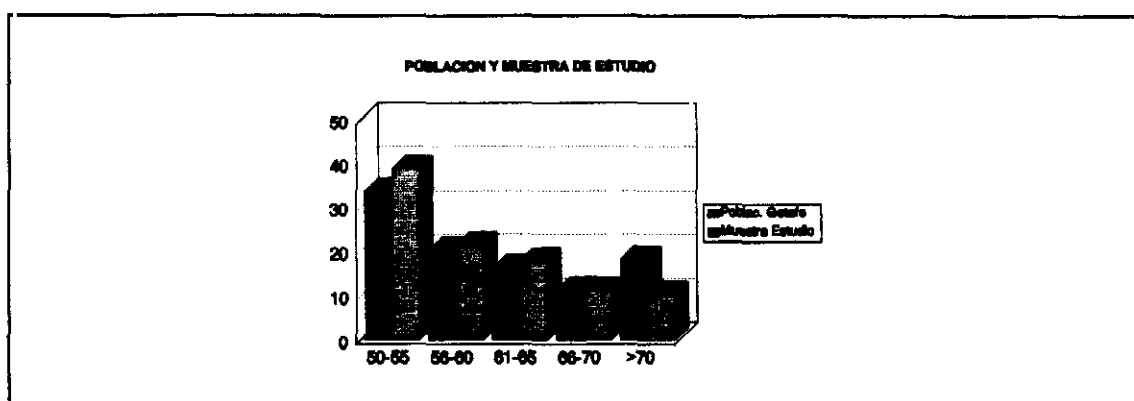
*319 pendientes de recibir el resultado de PSA o no acudieron a la cita para realizarse dicha prueba.

*En 48 pacientes no se pudo realizar el TR

*42 sin ECOTR y/o biopsia al no aceptar el procedimiento, presentar mala tolerancia al mismo o estar contraindicada la biopsia (Ej: anticoagulación).

RESULTADOS

La distribución de la muestra estudiada (2.691 varones) es similar a la distribución etarea de la población de referencia por lo que los resultados son fácilmente extrapolables. Es de señalar que el porcentaje de participación fue superior en el grupo con edad comprendida entre 50 y 55 años e inferior en aquellos mayores de 70 años. Las pequeñas diferencias observadas no son significativas tras aplicar el "test" de comparación de proporciones.



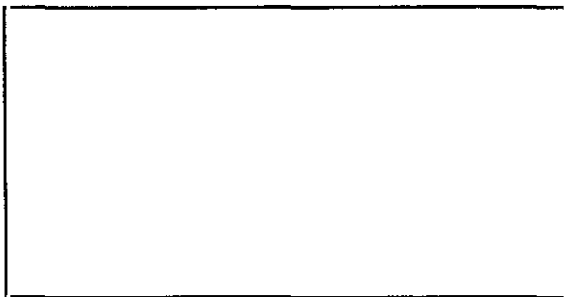
GRAF. 6: POBLACION Y MUESTRA DE ESTUDIO

DISTRIBUCION ETAREA POBLACION DE GETAFE Y MUESTRA DE ESTUDIO

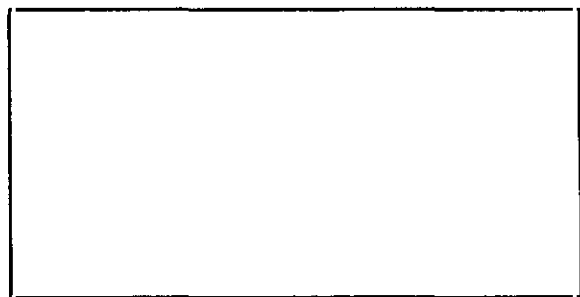
	POBLACION GETAFE	MUESTRA ESTUDIO	DIF. SIG.
50-55 años	5.938 (33,8 %)	1.050 (39%)	NO
56-60 años	3.563 (20,3 %)	580 (21,5%)	NO
61-65 años	2.865 (16,3 %)	486 (18%)	NO
66-70 años	1.995 (11,3%)	302 (11,2%)	NO
> 70 años	3.221 (18,3%)	273 (10,3%)	NO
TOTAL	17.582	2.691	NO

RESULTADOS

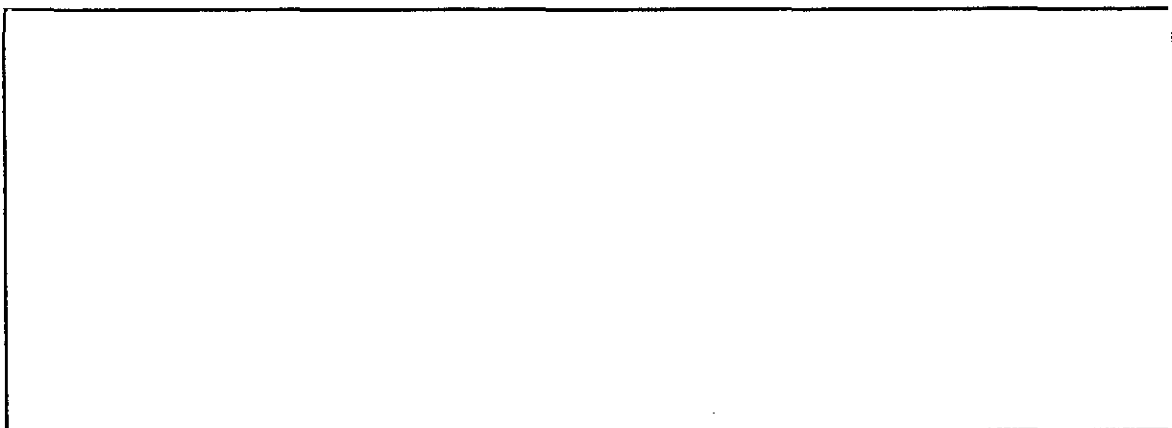
Como puede observarse de los datos descritos la población que acudió al estudio es fundamentalmente joven. La media de edad fue de 59,47 años (59,2-59,8); Rango 50-90 años; Mediana 58 años. La variable edad no siguió una distribución normal tras aplicar el "test" de Kolmogorov-Smirnov. Esto fue debido a que la mayoría de los pacientes eran menores a 60 años. Para poder aplicar en su evaluación pruebas paramétricas se transformó a su logaritmo natural, consiguiéndose una distribución que seguía una curva Gaussiana.



GRAF. 7: MEDIA EDAD



GRAF. 8: AJUSTE NORMAL EDAD



GRAF. 9: ACUMULO FRECUENCIAS EDAD. AJUSTE A NORMALIDAD

ESTUDIO DE LOS ANTECEDENTES DE LOS PARTICIPANTES

a) *Cáncer de Próstata*: 135 varones (5,01 %) referían antecedentes de CP en un familiar de primer grado (padre o hermano). La media de edad de este grupo de pacientes fue de 56,77 años, existiendo una diferencia significativa ($p < 0,5$) si la comparamos con la media de edad de los participantes sin estos antecedentes. Su distribución por edades es la siguiente:

-50-55 años: 70

-66-70 años: 8

-56-60 años: 37

-Mayor 70 años: 6

-61-65 años: 14

No existieron diferencias significativas entre el IPSS de ambos grupos de pacientes.

b) *Vasectomía*: Se había practicado vasectomía a 76 varones (2,82 %). La media de edad de estos participantes -53,35 años- era significativamente menor ($p < 0,001$) que la media de edad de los pacientes que no se habían realizado este procedimiento - 59,65 años-.

c) *Prostatismo*: Referían antecedentes de prostatismo un total de 200 participantes (7,4%). De estos pacientes 57 habían sido intervenidos de hiperplasia benigna de próstata (40 Resecciones transuretrales y 17 adenomectomías retropúbicas). La media de edad de los pacientes con prostatismo (67,26 años) fue significativamente mayor que los que no referían dicha clínica (58,85 años). Las diferencias en el IPSS (9,72 frente a 3,73) también fueron estadísticamente significativas. Estos pacientes no fueron excluidos del estudio pues es sabido que una biopsia previa por supuesta enfermedad benigna no elimina el riesgo de presentar un CP posterior. Del total de los participantes, 30 (1,11 %) referían antecedentes de episodios de prostatitis aguda o crónica. No existieron diferencias entre la media de edad o IPSS de los participantes con y sin antecedentes de esta enfermedad prostática.

VALORACION DEL IPSS Y CALIDAD DE VIDA

Se realizó cuantificación del IPSS y calidad de vida a 1.678 participantes (62,35%).

La media global fue de 4,08 (3,85-4,31); Rango 0-31; Mediana: 2. La distribución de las medias de IPSS según los distintos grupos etareos considerados es la siguiente:

*50-55 años: 2,7	*66-70 años: 5,46
*56-60 años: 3,85	*Más 70 años: 8
*61-65 años: 4,24	

Se trata, pues, de una población fundamentalmente asintomática, lo cual es concordante con el escaso porcentaje de pacientes con prostatismo (7,4%). La media de las desglosada según las distintas preguntas del cuestionario es la siguiente:

MEDIA PUNTUACION PARAMETROS DE IPSS

	Media Puntuación
1: Durante el último mes, ¿Con qué frecuencia ha tenido la sensación de no vaciar completamente su vejiga al acabar de orinar?	0,47
2: Durante el último mes. ¿con qué frecuencia ha tenido que orinar de nuevo en menos de dos horas tras haberlo acabado de hacer?	0,41
3: Durante el último mes. ¿con qué frecuencia ha interrumpido y reanudado varias veces el chorro mientras orinaba?	0,47
4: Durante el último mes. ¿con qué frecuencia ha tenido dificultad para retrasar o aguantar las ganas de orinar?	0,4
5: Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido un chorro con menos fuerza de lo habitual?	0,76
6: Durante el último mes. ¿con qué frecuencia ha tenido que esforzarse o apretar para comenzar a orinar?	0,56
7: Durante el último mes ¿cuántas veces ha tenido que orinar desde el momento de irse a la cama por la noche hasta el momento de levantarse por la mañana?	0,42

La calidad de vida se cuantificó en el mismo número de pacientes (n=1.678). La puntuación media fue de 0,78 (0,73-0,83); Rango 0-5; Mediana 0. La distribución de la medias por grupos etareos fue la siguiente:

*50-55 años: 0,52

*66-70 años: 1,02

*56-60 años: 0,73

*Más 70 años: 1,49

*61-65 años: 0,82

DATOS GENERALES SOBRE EL TR Y PSA. REALIZACION DE BIOPSIA PROSTATICA

1.- REALIZACION DEL TACTO RECTAL:

Se realizó TR a los 2.691 participantes. No pudo realizarse a 48 participantes por diversos motivos (estenosis canal anal, no dar consentimiento para el procedimiento...) los cuales no fueron incluidos en el estudio. 1.751 pacientes presentaban una próstata de pequeño tamaño; 882 mediana y 57 presentaban una glándula de gran tamaño. La exactitud y homogeneidad del TR en cuanto a la valoración del volumen prostático se puede demostrar por el escaso número de investigadores que realizaron la prueba, así como por la media de volumen de la glándula calculado ecográficamente (sólo en los casos que se realizó ECOTR). Existieron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad y volumen prostático de los distintos grupos.

RELACION ENTRE EL TACTO RECTAL Y EL VOLUMEN PROSTATICO (ECOTR)

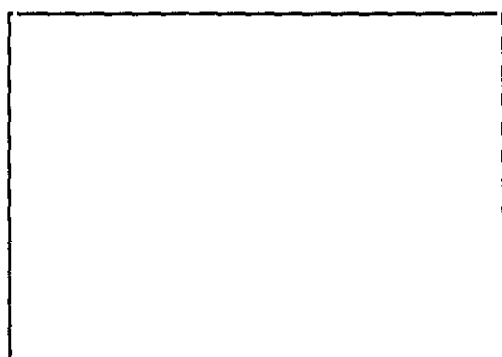
	n (%)	Media Edad	Media Vol.
Vol. Pequeña	1.751 (65%)	58,13	30,21
Vol. Mediana	882 (32,8%)	61,53	46,65
Vol. Grande	57 (2,2%)	68,75	60,91

El 95,2 % de los participantes presentaban una próstata regular y 127 pacientes (4,8%) una glándula irregular.

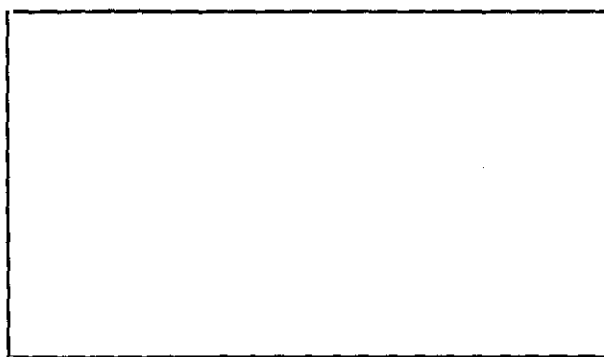
Se consideraron patológicas 96 próstatas (3,56%) que tenían una consistencia distinta a la adenomatosa. En 16 se palpaba un nódulo sospechoso, 6 casos presentaban una glándula totalmente pétrea y en 74 casos la consistencia estaba aumentada.

2.-DETERMINACION DEL PSA

Se realizó determinación del PSA en los 2.691 participantes según la técnica explicado en el apartado de material y métodos. La media global del marcador fue de 2,52 ngr/ml. (1,76-3,27). El rango osciló entre 0 y 1000. la mediana fue de 1,3 ngr/ml. El PSA no siguió una distribución normal por lo que fue necesaria su transformación logarítmica para conseguir dicha distribución..



GRAF. 10: MEDIA PSA



GRAF. 11: AJUSTE NORMALIDAD PSA

2.449 pacientes tenían niveles de PSA considerados como normales. 198 participantes valores entre 4 y 10 ngr/ml. y 44 valores superiores a 10 ngr./ml.

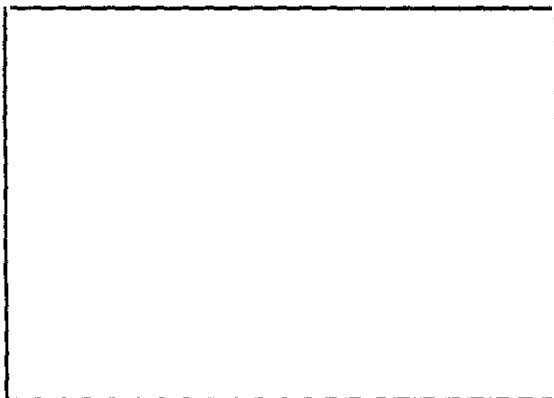
La media de este marcador en los pacientes que se habían realizado vasectomía fue de 1,43 y en los que no se habían realizado dicho procedimiento de 2,55. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,009$).

Los pacientes con antecedentes de CP presentaban una media de PSA de 1,95 y los que no presentaban dicho antecedente de 2,55. Las diferencias no fueron significativas.

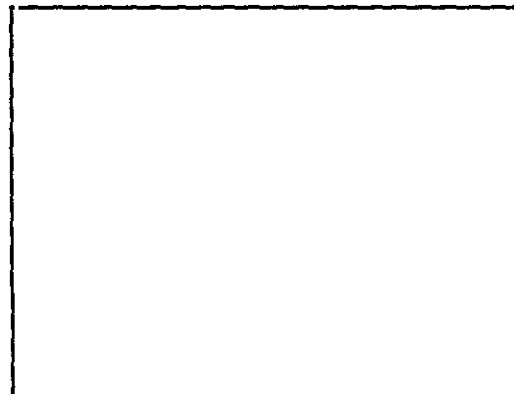
Los valores medios del marcador se relacionaron con las variaciones detectadas en el TR. Todas las diferencias observadas tanto en el volumen, simetría y consistencia de la glándula fueron significativos.

VARIACIONES DEL PSA EN FUNCION DEL TR

	Media PSA	Significación
Volumen Pequeño	1,54	SI
Volumen Mediano	3,15	
Volumen Grande	22,8	
Próstata Simétrica	2,03	SI
Próstata asimétrica	12,37	
Consistencia Adenomatosa	1,88	SI
Consistencia # Adenomatosa	19,9	



GRAF. 12: MEDIA PSA EN F(x)
SIMETRIA TR



GRAF. 13: MEDIAS PSA EN
F(x) CONSISTENCIA TR

El coeficiente de correlación de todas las determinaciones del PSA con el IPSS fue de $r=0,06$; del PSA con la edad del paciente de $r=0,07$.

3.- CRITERIOS DE INDICACION DE BIOPSIA PROSTATICA

Como se puede calcular de los datos referidos anteriormente 58 pacientes presentaban alteraciones sólo del TR; 204 presentaban niveles de PSA superiores a 4 ngr/ml. En 38 participantes ambas pruebas eran patológicas. En consecuencia un 9% de la población estudiada presentó alteraciones del PSA y un 3,56 % alteraciones del TR. Se realizaron 300 ECOTR con Biopsia.

	PSA > 4	PSA < 4	
TR Positivo	38	58	96
TR Negativo	204	2.391	2595
	242	2.449	2.691

4.-BIOPSIA PROSTATICA Y TUMORES DETECTADOS

Tras calcular el volumen prostático mediante ECOTR se apreció una relación estadísticamente significativa de esta variable con el PSA y la Edad del participante, siendo ambos variables independientes.

VOLUMEN PROSTATICO EN FUNCIÓN DEL PSA (R= 0,004)

	n	Media Volumen	SD
PSA < 4 ngr/ml.	58	27,03	23,04-31,02
PSA 4-10 ngr/ml.	197	44,39	41,4-47,4
PSA > 10 ngr/ml.	45	55,01	44,3-65,7

VOLUMEN PROSTÁTICO EN RELACIÓN CON LA EDAD PACIENTE (R=0,34)

	n	Media Volumen	Mediana Volumen
50-55 años	50	32,41	31,95
56-60 años	47	37,16	32,49
61-65 años	79	38,6	34,95
66-70 años	59	42,15	37,55
Más 70 años	65	57,13	52,08

El coeficiente de correlación del análisis multivariante fue de $r=0,009$.

Se realizaron 300 Biopsias prostáticas siendo los resultados remitidos por el patólogo los siguientes:

*Adenocarcinoma Próstata: 34

*Inflamación: 38

*PIN I: 1

*Biopsia anómala: 13

*PIN II: 10

*Biopsia insuficiente: 4

*PIN III: 2

*Normal o HBP: 198

La tasa de detección para el cáncer de próstata fue de 1,26 %. Si consideramos importante diagnosticar un PIN, la tasa de detección se eleva al 1,74 %.

Doce de los tumores fueron detectados únicamente por PSA, 3 por TR únicamente y 19 al ser ambas pruebas patológicas. Las tasas de detección para estas dos pruebas fueron:

TASA DE DETECCIÓN PARA EL TR Y EL PSA

	Tasa de Detección	Nº CP/Nº Participantes
TR	0,82	22/2.691
PSA	1,15	31/2.691
GLOBAL	1,26	34/2.691

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON CP

	Edad	Tacto Rectal	PSA	ECO	Estadio
MAG	80	Normal	20,4	Positiva	T3cNxM0
VBM	65	Normal	6,3	Negativa	T1cN0Mx
JCC	61	Alterado	5,1	Positiva	T2aN0M0
JCP	78	Normal	32,6	Negativa	T1cNxM0
FCD	68	Normal	14,1	Positiva	T3bN0M0
JCV	59	Alterado	3,5	Positiva	T2aNxM0
MAG	70	Alterado	154	Negativa	T2bN0M0
JCO	72	Alterado	181	Positiva	T3aNxM0

RESULTADOS

FEG	81	Alterado	38,7	Positiva	T3bNxM1b
CEL	64	Alterado	2,3	Negativa	T2bN0M0
TFC	58	Normal	6,9	Negativa	T1cN0M0
EFL	62	Alterado	62,1	Positiva	T3aN2M0
JGP	64	Alterado	8,5	Positiva	T3cNxM0
VGA	79	Normal	9,2	Negativa	T1cNxM0
LGG	70	Alterado	6,2	Positiva	T3aNxMx
FGM	81	Alterado	12	Negativa	T2cNxM0
MGI	72	Alterado	>1.000	Positiva	T4aNxM1b
UIM	67	Alterado	5,5	Positiva	T2aNxM0
SJA	80	Alterado	78	Positiva	T3cNxMx
ALM	58	Alterado	10,4	Positiva	T3cN0M0
MML	71	Alterado	9,5	Positiva	T2aNxMx
SMM	69	Normal	11,2	Negativa	T1cNxM0
MML	62	Normal	12	Negativa	T1cNxM0
RMD	62	Alterado	2,2	Positiva	T2aNxM0
RMG	62	Alterado	6,5	Positiva	T2aNxM0

RESULTADOS

AMR	71	Alterado	28,8	Positiva	T3bN0M1b
FMM	78	Alterado	25,9	Positiva	T2bNxM0
LMC	64	Alterado	5,3	Negativa	T2aNxM1b
RNH	69	Normal	5	Negativa	T1cNxM0
MDM	68	Alterado	5,3	Positiva	T3aNxMx
BPG	53	Normal	10,1	Negativa	T1cNxM0
FVV	54	Normal	46,9	Positiva	T3aNxM0
ESM	79	Alterado	32,5	Negativa	T2cNxM0
MSS	64	Normal	4,3	Negativa	T2cNxM0

La media de edad en los pacientes con CP fue de 68,08 años y de 59,36 años en los que no presentaban cáncer. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. La media de IPSS fue de 5,24 en los pacientes con CP y de 4,07 en el resto de la población. La media del PSA y DPSA fueron muy superiores en el grupo de pacientes con CP. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto al volumen prostático medio en los dos grupos poblacionales.

COMPARACION DE GRUPOS CON Y SIN CP

	CANCER	NO CANCER	DIF. SIGNIF.
Media EDAD	68,08	59,36	SI
Media IPSS	5,24	4,07	NO
Media PSA	54,74	1,85	SI
Media DPSA	1,27	0,14	SI
Media VOL.PROST.	38	42,6	NO

Se diagnosticaron así mismo 13 PIN con las siguientes características:

CARACTERISTICAS DE LOS PIN DETECTADOS

	EDAD	TR	PSA	ECOTR	PIN
JAA	56	NORMAL	2,1	NEGATIVA	PIN 3
MCG	83	NORMAL	6,4	NEGATIVA	PIN 2
TCM	72	NORMAL	5,3	NEGATIVA	PIN 2
JGS	57	NORMAL	0,4	NEGATIVA	PIN2
FGG	66	NORMAL	4,2	NEGATIVA	PIN 2
AGL	66	NORMAL	4,5	NEGATIVA	PIN 2
CGG	65	SOSPECHOSO	5,6	NEGATIVA	PIN 2

RESULTADOS

EGM	53	NORMAL	4,5	NEGATIVA	PIN 1
AMR	63	NORMAL	6,8	NEGATIVA	PIN 2
AMM	69	NORMAL	9,1	NEGATIVA	PIN 3
ARP	83	NORMAL	9,1	NEGATIVA	PIN 2
GSP	68	NORMAL	6,7	NEGATIVA	PIN 2
FPM	65	NORMAL	8	NEGATIVA	PIN 2

No se observaron diferencias significativas entre la edad, y el IPSS de los pacientes con CP y PIN. Si fueron significativas las diferencias de edad, porcentaje de TR y ECOTR sospechosos. Las diferencias en la DPSA fueron casi significativas.

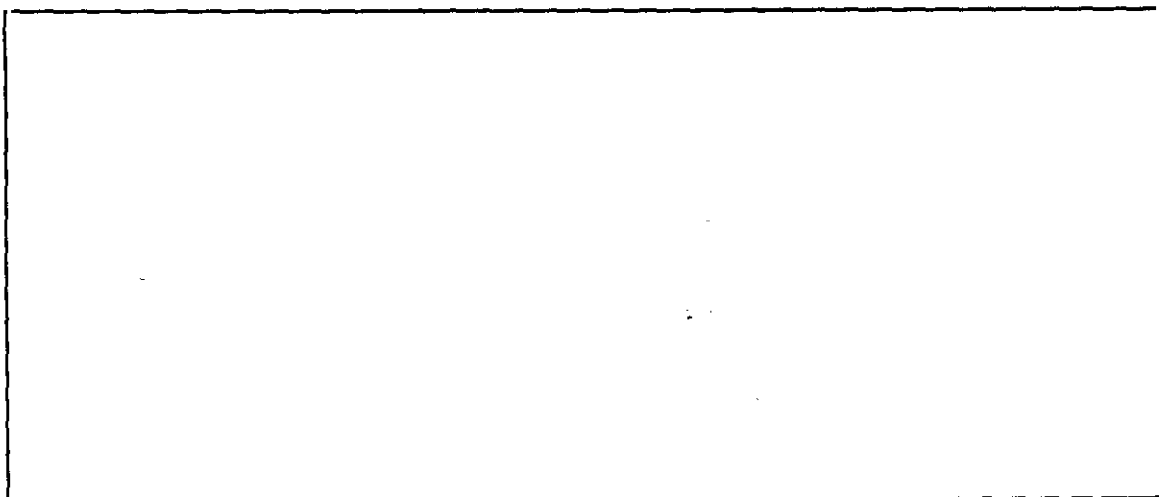
COMPARACION DE LOS PACIENTES CON CP Y PIN

	CANCER	PIN	DIF. SIGNIF.
EDAD	68,1	66,7	NO
IPSS	5,24	6,2	NO
TR POSITIVO	64,7 %	7,7 %	SI
PSA	54,8	5,6	SI
DPSA	1,27	0,12	CASI
ECO POSITIVA	58,8 %	0 %	SI

5.-COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PROSTATICA

La biopsia prostática realizada por vía transrectal con pistola automática tienen menos complicaciones que la realizada por vía transperineal. Esto ha creado el falso concepto de ser un proceso inócuo. En la realidad, esto no es así, debido al "discomfort" que produce en el paciente así como por la posibilidad de complicaciones, algunas de ellas, permanentes. Para analizar la morbilidad de nuestra serie de biopsias prostáticas realizamos una encuesta por correo sobre una muestra de los primeros 225 pacientes biopsiados. Respondieron a la encuesta 202 pacientes (89,7 %) lo cual indica, además de una alta participación, la concienciación de nuestra población en la salud prostática.

La media de la edad de los pacientes fue de 65,09 años; Rango 50-86; Mediana 65 años. De este total de pacientes el 24,3 % (49 pacientes) presentaron algún tipo de complicación. La media de edad de este subgrupo de pacientes fue de 65,03 años. La media de edad del grupo que no presentó complicaciones fue discretamente mayor (65,2 años) sin existir diferencias significativas al realizar un test de comparación de medias independientes.



GRAF. 14: COMPARACION MEDIA EDAD CON/SIN COMPLICACIONES

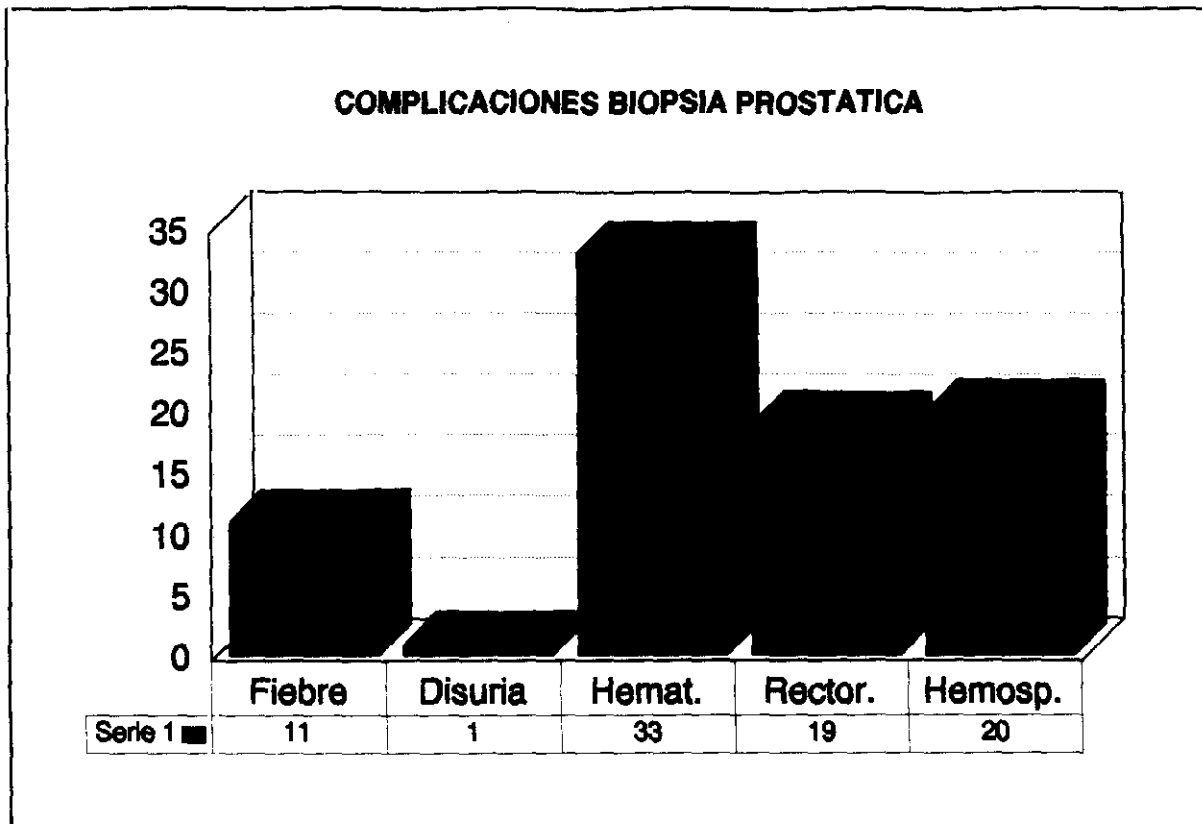
RESULTADOS

Respecto a la sintomatología presentada por los pacientes no se consideró patológico un único episodio de rectorragia inmediatamente tras realizar la biopsia. La descripción pormenorizada de la clínica fue la siguiente:

- *Fiebre: 2 pacientes*
- *Disuria: 1 paciente*
- *Hematuria: 10 pacientes*
- *Hematuria y Rectorragia: 3 pacientes.*
- *Hematuria, Rectorragia y Hemospermia: 11 pacientes*
- *Hematuria, Rectorragia, Hemospermia y Fiebre: 2 pacientes*
- *Hemospermia: 6 pacientes*
- *Rectorragia: 4 pacientes*
- *RAO: 3 pacientes*

La frecuencia acumulada de las distintas respuestas es la que se puede apreciar en la siguiente figura. Un total de 11 paciente presentaron fiebre, bien aislada o en combinación con otra sintomatología; sólo un paciente refería disuria; 33 hematuria; 19 hemospermia y 20 rectorragia. Si consideramos como signo de infección la fiebre, podemos deducir que, a pesar de la profilaxis antibiótica, un 5,4% de los pacientes sometidos a biopsia presentaron esta complicación.

La media de duración de los síntomas fue muy variable. Un paciente, en el momento de contestar el cuestionario, presentaba hemospermia desde que se realizó la prueba. Este paciente tenía un antecedente de prostatitis aguda y fue biopsiado por elevación del PSA. Se realizó una cuidadosa exploración urológica sin evidenciarse patología urológica añadida.



GRAF. 15: COMPLICACIONES DE BIOPSIA

MEDIA DE DURACION DE LAS COMPLICACIONES (DIAS)

	Media duración síntomas (días)	Rango
Fiebre	4,2	2-10
Disuria	9,3	4-30
Hematuria	6	1-21
Rectorragia	3	1-9
Hemospermia	15	2-Permanente

RESULTADOS

Treinta y uno de los pacientes (31) acudieron al médico de cabecera por sintomatología directamente relacionada con la realización de la prueba. Siete paciente (3,4 %) requirieron ingreso Hospitalario a través del Servicio de Urgencias de nuestro Hospital. A éste Servicio acudieron por petición propia o por indicación de su ambulatorio de zona. Todos los pacientes ingresados lo fueron por clínica infecciosa y en ningún caso la estancia Hospitalaria superó las 48 horas. En caso de RAO fueron sondados y remitidos a su domicilio para posterior control por nuestra consulta externa de área. En total 12 enfermos (5,9 %) tuvieron que tomar medicación.

No se cuantificó el número de horas de trabajo debidas a la morbilidad de la prueba pues un alto porcentaje de los participantes se encontraba en paro o estaban jubilados, con lo cual los datos pudieran estar sesgados.

EVALUACION DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Según comentamos en el apartado de Material y Métodos, el método estadístico utilizado para comparar la eficacia de las distintas pruebas diagnósticas son la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Como integración de todas estos parámetros se puede ofrecer el área bajo la curva ROC.

1.-TACTO RECTAL

Doce de los tumores diagnosticados presentaban un TR normal. Esto significa que de haber utilizado ésta prueba como única estrategia de detección hubiéramos dejado de diagnosticar un 35, 2 % de los tumores. 73 pacientes con TR sospechoso presentaban una biopsia normal o de patología benigna. 22 pacientes con TR sospechoso tenían, efectivamente CP. Finalmente 2584 pacientes con TR negativo no presentaban enfermedad. La tabla de 2x2 es la siguiente:

TABLA 2x2 DEL TR EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	Cáncer de Próstata	No Cáncer de Próstata	
Tacto Rectal +	22	73	95
Tacto Rectal -	12	2584	2596
	34	2657	2691

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,61	0,97	0,22	0,99	0,79 (sd=0,005)

2.-ANTIGENO ESPECIFICO PROSTATICO (PSA)

Utilizando el PSA como única prueba diagnóstica sólo tres pacientes (0,1 %) con CP hubieran quedado sin diagnosticar. 2.446 pacientes (90,9%) con PSA inferior a 4 ngr/ml. estaban libres de enfermedad maligna. Treinta y un pacientes (1,2%) con PSA patológico padecían un CP y 211 participantes (7,8%) con niveles patológicos del marcador no presentaron en la biopsia datos de neoplasia.

TABLA 2x2 DEL PSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	Cáncer de próstata	No Cáncer de Próstata	
PSA > 4 ngr/ml	31 (13%)	211 (87%)	242
PSA < 4,1 ngr/ml	3 (0.1 %)	2.446 (99%)	2449
	34	2.657	2691

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,91	0,92	0,13	0,99	0,91 (sd=0,03)

En pacientes con PSA inferior a 4 ngr/ml, independientemente de la información aportada por el TR se requieren 22,6 biopsias para diagnosticar un CP. En aquellos casos en que el marcador se encuentra entre 4,1 y 10 ngr/ml, 13 biopsias para diagnosticar un CP. Si el marcador es claramente patológico (>10 ngr/ml.) se requieren solo 2,5 biopsias para diagnosticar un tumor.

NUMERO DE BIOPSIAS EN FUNCION DEL PSA COMO PRUEBA AISLADA

	Nº (%)	Biopsias	CP	Biopsias/CP
PSA ≤ 4	2.449 (91%)	58	3	19,3
PSA 4,1-10	197 (7,3%)	197	13	15,1
PSA > 10,1	45 (1,7%)	45	18	2,5

3.-ECOGRAFIA TRANSRECTAL

Al no haberse realizado ECOTR como prueba inicial de evaluación los datos sobre su eficacia como prueba diagnóstica en el CP están sesgados. Es decir, realizamos la prueba a individuos con sospecha de neoplasia bien por PSA elevado o TR con aumento de consistencia. La prevalencia de la enfermedad en este grupo de pacientes es de 34/300 (11,3%), muy lejana de la tasa de detección global del estudio (1,26%).

En el grupo de 300 pacientes a los que realizamos la prueba, ésta fue positiva en 89, existiendo solo tumor confirmado por biopsia en 20 de los mismos (22%). Por contra en 14 (6,6%) de las 211 consideradas como negativas existía verdaderamente CP.

TABLA 2x2 DE LA ECOTR EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	Cáncer de próstata	No Cáncer de Próstata	
ECOTR +	20 (22%)	69 (78%)	89
ECOTR -	14 (6,6 %)	197 (93,4)	211
	34	266	300

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,58	0,74	0,22	0,93	0,66 (sd=0,05)

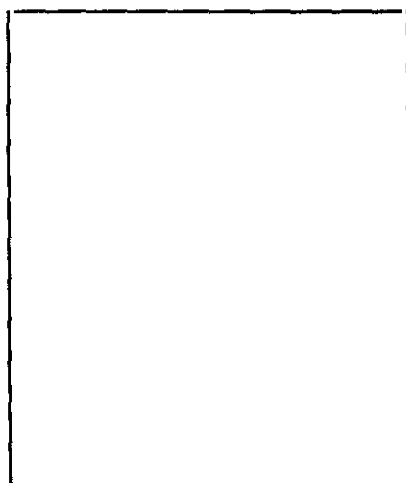
RESULTADOS

En este mismo grupo poblacional, al calcular el volumen prostático se pudo calcular el índice de DPSA. Según esta prueba la tabla de 2x2 sería la siguiente:

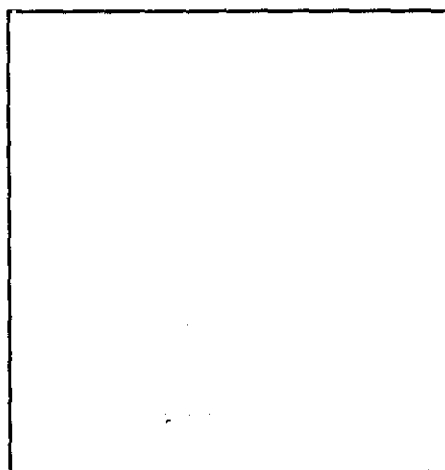
TABLA 2x2 DE LA DPSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	Cáncer de próstata	No Cáncer de Próstata	
DPSA >0,15	28 (21%)	110 (798%)	138
DPSA <0,15	15 (4 %)	156 (96)	162
	34	266	300

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,82	0,58	0,2	0,96	0,70 (sd=0,04)



GRAF. 16: CURVA ROC DEL TR



GRAF. 17: CURVA ROC DEL PSA

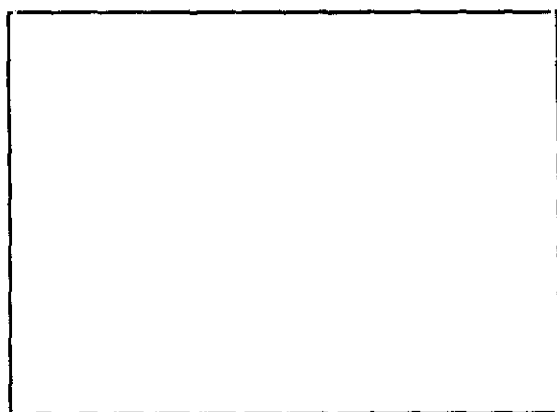


GRAF. 18: CURVA ROC DE ECOTR

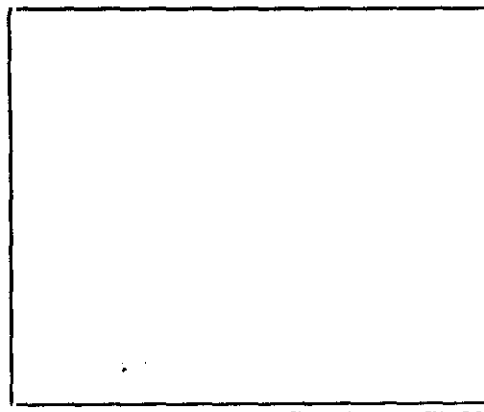


GRAF. 19: CURVA ROC DE LA DPSA

La comparación mediante las curvas ROC de las distintas pruebas diagnósticas la hacemos entre el PSA y el TR, pruebas iniciales de diagnóstico y cuyos valores de eficacia están calculados sobre la muestra total de estudio (2.691 varones). Al estudiar las curvas se puede apreciar un comportamiento superior del PSA frente al TR. La valoración de la DPSA frente a la ECOTR se hace en la muestra de 300 pacientes con ambas pruebas realizadas. En esta población se aprecia una ventaja del ECOTR en el diagnóstico del CP



GRAF. 20: COMPARACION ROC TR Y PSA



GRAF. 21: ROC. COMPARACION DPSA Y ECOTR

RESULTADOS

El uso conjunto del TR y el PSA detectó todos los CP. Su tabla de 2x2 se presenta a continuación:

TABLA 2x2 DEI TR Y EL PSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	Cáncer de próstata	No Cáncer de Próstata	
TR o PSA +	34	266	300
TR y PSA -	0	2.391	2.391
	34	2.657	2.691

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
1	0,89	0,11	1	0,95 (sd=0,006)

ESTUDIO DE LOS PACIENTES EN FUNCION DE SUS ANTECEDENTES DE CP

La comparación de las características en cuanto a media de edad, IPSS, clínica de prostatismo, media del PSA, porcentaje de alteraciones detectadas en el TR, incremento significativo ($>0,7$ ngr/ml. año) del PSA, así como el número de tumores o neoplasias intraepiteliales detectadas entre el grupo con antecedentes familiares de CP y el grupo que no presentaban dichos antecedentes no fue significativo en ninguno de los parámetros estudiados. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

**CARACTERISTICAS DE LOS PARTICIPANTES CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE
CANCER DE PROSTATA**

	Antecedentes de CP	No antecedentes CP	Significativo
Número	135	2.556	
Media Edad	56,8	59,6	SI
Media IPSS	4,8	4	NO
clínica prostatismo	11/135 (8,1%)	189/2556 (7,4%)	NO
Media PSA	1,95	2,55	NO
TR sospechoso	8/135 (5,9%)	88/2.556 (3,4%)	CASI
% aumento significativo PSA	2/135 (1,5%)	56/2.556 (2,1%)	NO
Nº Tumores	2 (1,4%)	32/2.556 (1,2%)	NO
Nº PIN	2/135 (1,48%)	11/2.556 (0,43%)	CASI

ESTUDIO DE LOS PACIENTES EN FUNCION DE CLINICA DE PROSTATISMO

Para verificar la posibilidad de diferencias significativas en los parámetros estudiados se compararon la edad, número de participantes con antecedentes familiares de CP, media de PSA, porcentaje de pacientes con TR sospechoso, IPSS y número de tumores y PIN detectados. Esta Población con sintomatología prostática es representativa de los pacientes que podrían acudir para una evaluación rutinaria en la consulta de Urología. Se apreciaron diferencias significativas en la edad, IPSS e IPSS patológico con mayores valores en los pacientes con prostatismo. El porcentaje de tumores diagnosticados en el grupo de prostáticos (2,5 %) fue superior al de los pacientes sin clínica urinaria (1,16 %) aunque las diferencias no fueron significativas. Tampoco existieron diferencias en cuanto al porcentaje de PIN detectados.

CARACTERISTICAS DE LOS PARTICIPANTES CON CLINICA DE PROSTATISMO

	PROSTATISMO	NO PROSTATISMO	Significativo
Número	200	2.491	
Media Edad	67,26	58,85	SI
Media IPSS	9,72	3,73	SI
Antecedentes CP	11/200 (5,5%)	124/2.491 (4,9%)	NO
Media PSA	3,73	2,42	CASI
TR sospechoso	13/200 (6,5%)	83/2.491 (3,3%)	SI
% aumento significativo PSA	10/200 (5%)	48/2.491 (1,9%)	SI
Nº Tumores	5/200 (2,5%)	29/2.491 (1,16%)	CASI
Nº PIN	1/200 (0,5%)	12/2.491 (0,48%)	NO

ESTUDIO DE LOS PACIENTES EN FUNCION DE LA REALIZACION DE VASECTOMIA

Para verificar la posibilidad de diferencias en la detección de CP o lesiones preneoplásicas (PIN) en función de la existencia de antecedentes como la vasectomía se cuantificó la distribución de la edad, clínica de prostatismo, medias de PSA, IPSS, presencia de TR sospechoso, IPSSA significativo, número de tumores y PIN detectados en las dos poblaciones. La media del edad, PSA, así como el porcentaje de participantes con TR sospechoso y el número de CP o PIN diagnosticados fue significativamente superior en los pacientes que no se habían realizado dicho procedimiento.

CARACTERISTICAS DE LOS PARTICIPANTES EN FUNCION DE SUS ANTECEDENTES DE VASECTOMIA

	VASECTOMIA	NO VASECTOMIA	Significativo
Número	76	2.615	
Media Edad	53,35	59,65	SI
Media IPSS	3,35	4,11	NO
Antecedentes CP	6/76 (7,9%)	129/2.615 (4,9%)	NO
Antecedentes de prostatismo	1/76 (1,3%)	199/2.615 (7,6%)	SI
Media PSA	1,43	2,55	SI
TR sospechoso	0/76 (0%)	96/2.615 (3,67%)	SI
% aumento significativo PSA	1/76 (1,3%)	57/2.615 (2,18%)	SI
Nº Tumores	0/76 (0%)	34/2.615 (1,3%)	SI
Nº PIN	0/76 (0%)	13/2.615 (0,5%)	SI

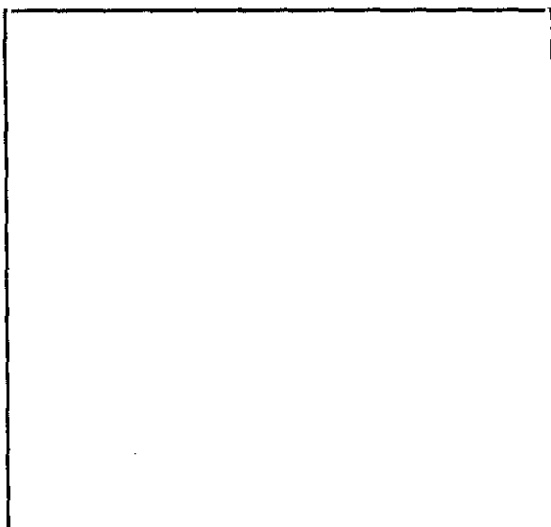
ESTUDIO DE LA VELOCIDAD DEL PSA

Para estudiar la velocidad del PSA en el diagnóstico del CP, se realizó una nueva determinación de este marcador a 913 varones en los que no se había detectado tumor en la primera evaluación.

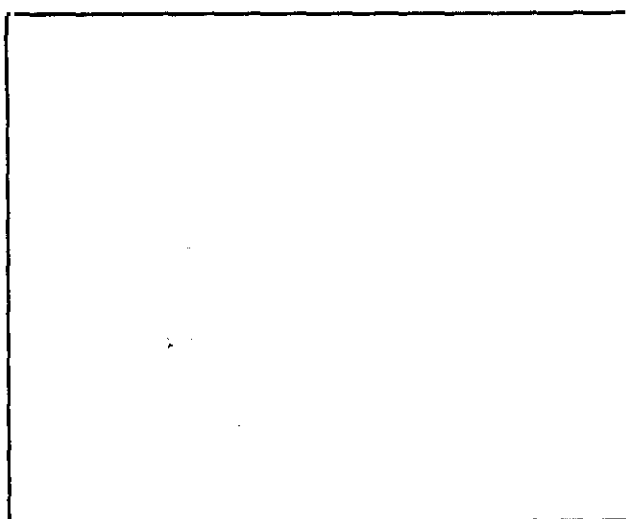
La media de edad de este grupo de pacientes fue de 59,1 años; el rango de esta misma variable oscilaba entre 49 y 88, siendo la mediana de 58. La media de IPSS fue de 4,63, rango 0-19; mediana 3.

	MEDIA	RANGO	MEDIANA
EDAD	59,1 años	50-88 años	58 años
IPSS	4,63	0-19	3

Ambas variables, edad e IPSS no seguían en esta muestra una distribución normal tras aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov por lo cual para su uso fue necesario realizar transformación a su logaritmo natural para poder valorarlas mediante pruebas estadísticas paramétricas. La campana de Gauss de las dos variables en torno a su media fue las siguiente:



GRAF. 22: MEDIA EDAD EN VELOCIDAD



GRAF. 23: AJUSTE NORMALIDAD EDAD ESTUDIO DE VELOC. DEL PSA

RESULTADOS

Cincuenta y cinco pacientes de esta muestra referían antecedentes familiares de CP (6,02%). Este porcentaje es discretamente superior al de individuos que referían dichos antecedentes en el grupo poblacional total (5,01 %), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas ("test" de comparación de proporciones).

La distribución por edades de los participantes en estudio sobre la velocidad del PSA se presenta en la tabla adyacente. La distribución de porcentajes de los distintos grupos etareos fue homogénea sin apreciarse diferencias significativas al compararlo con la distribución por edades del grupo total de participantes o la población general masculina de Getafe.

Nº PACIENTES EN LOS DISTINTOS GRUPOS ETAREOS COMPARADO CON LA POBLACIÓN GLOBAL

	n	%	% Participantes en el Grupo Total	Dif. Sign.
50-55 años	373	40,8	39	NO
56-60 años	190	20,8	21,5	NO
61-65 años	160	17,6	18	NO
66-70 años	100	10,9	11,2	NO
Más 70 años	90	9,9	10,3	NO

La media del Antígeno específico prostático de los participantes en la primera evaluación (PSA1) fue de 2,16 (2,01-2,31); Rango 0-19,7; Mediana 1,4. 795 presentaban niveles del marcador inferiores a 4 ngr/ml., 103 presentaban valores entre 4 y 10 ngr/ml. y 15 valores mayores a 10 ngr/ml.

La media del PSA de los pacientes con antecedentes de CP fue discretamente superior (2,29) a la de los que no presentaban dichos antecedentes (2,15 ngr/ml.) sin ser las diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Se realizó la segunda determinación del PSA (PSA2) resultando la siguiente distribución:

PSA2 < 4,1 ngr/ml: 801

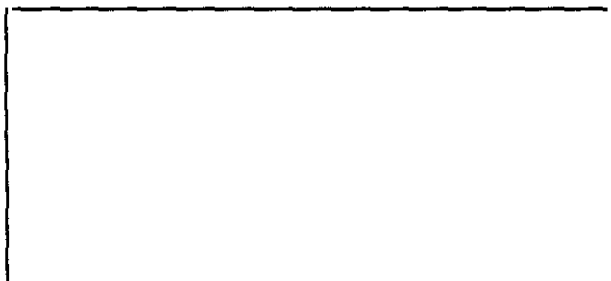
PSA2 4,1-10 ngr/ml: 94

PSA2 > 10,1 ngr/ml: 18

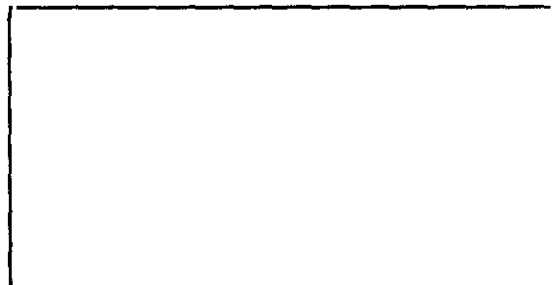
Tanto las distribuciones de PSA1 como las de PSA2 no siguieron una distribución normal lo cual se refleja en la distribución gaussiana de sus medias.

**DISTRIBUCION DEL PSA EN 913 PARTICIPANTES CON ESTUDIO DE VELOCIDAD
DEL PSA**

	Media	Rango	Mediana	PSA < 4,1	PSA 4-10	PSA > 10,1
PSA 1	2,16	0-4	1,4	795 (87%)	103 (11%)	15 (2%)
PSA 2	2,06	0-25,9	1,2	801 (87,7%)	94 (10,3%)	18 (2%)



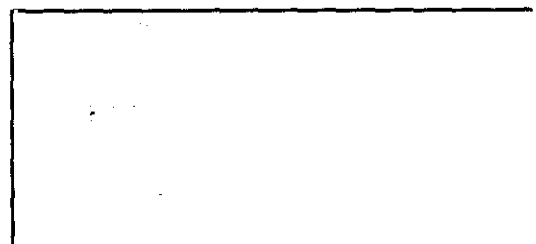
GRAF. 24: MEDIA PSA1: VELOCIDAD



GRAF. 25: AJUSTE NORMAL PSA1: VELOC



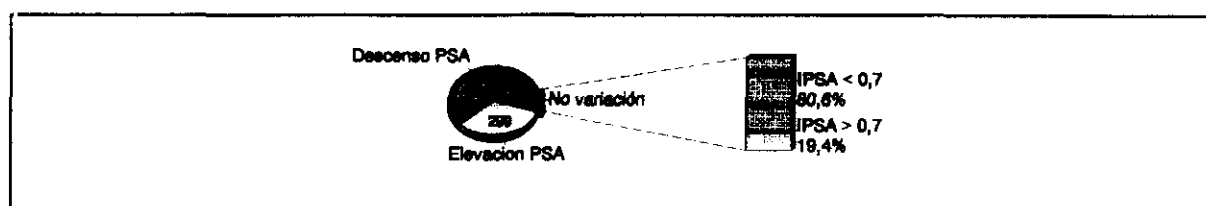
GRAF. 26: MEDIA PSA2



GRAF. 27: PSA2 AJUSTE NORMALIDAD

RESULTADOS

Las variaciones observadas en el PSA fueron las siguientes: En el 10 % de los participantes (n=93) no se apreciaron variaciones en el PSA; en el 57 % (n=521) se cuantificó descenso del marcador y en el 33 % (n=299) incremento del mismo. Si asumimos que la variabilidad biológica de la determinación del PSA según el método Tandem-E PSA Assay utilizado en nuestro trabajo es de $\pm 8\%$ tuvieron una variabilidad significativa el 23,76 % de los participantes (n=217). Sólo 58 participantes presentaron una variación considerada patológica ($> 0,7$ ngr/ml. año).



GRAF. 28: **VARIACIONES OBSERVADAS EN EL PSA**

No se detectó relación entre el incremento del PSA $> 0,7$ ngr/ml./año (IPSA) y la edad del paciente ($r=0,008$) aunque fue llamativo que el porcentaje de participantes que presentaban ascenso patológico del marcador era significativamente mayor a partir de los 60 años. Esta aparente contradicción se explica por el porcentaje mayor de prostáticos en este segundo grupo (18,3 % frente al 3,8 %).

VARIACIONES DEL PSA EN FUNCION DE LA EDAD O LA CLINICA PROSTATICA

	n	IPSA Significat.	% IPSA signif.	Prostáticos
50-55 años	373	15	4,02	21 (3,8 %)
56-60 años	190	10	5,26	
61-65 años	160	15	9,37	64 (18,28 %)
66-70 años	100	10	10	
Más 70 años	90	8	8	

RESULTADOS

El estudio del IPSA en función del TR arrojó los siguientes datos: En el caso de TR sospechoso la probabilidad de presentar un IPSA significativo fue del 13,72 %. En el caso de que el TR fuera normal la probabilidad desciende al 5,91 %. Las diferencias, tras aplicar el test de comparación de proporciones fueron significativas. Sin embargo no se apreció variaciones en el porcentaje de pacientes en el que aumenta el PSA en el caso de que el TR detectara alteraciones aisladas de la simetría prostática.

VARIACIONES DEL PSA EN FUNCION DEL TR

	n	IPSA Significat.	% IPSA signif.	Dif. Significat.
TR Normal	862	51	5,91	Dif. Significativas entre TR normal o asimétrico frente al TR patológico.
TR Patológico	51	7	13,72	
TR asimétrico	45	3	6,6	
Prostáticos	85	10	11,7	SI
No Prostáticos	828	48	5,79	

Las biopsias indicadas según los criterios referidos en el apartado de Material y Métodos fueron 112 distribuidas de la siguiente forma:

- *IPSA > 0,7: 10 casos
- *PSA2 > 0,4 : 64 casos
- *IA > 0,7 y PSA2 > 4: 48 casos

Aunque se envió carta explicativa a todos los participantes con criterios para realizarse la biopsia, no aceptaron el procedimiento 16 participantes. El 90 % del ellos tenían una biopsia previa negativa para malignidad:

BIOPSIAS INDICADAS Y REALIZADAS

	Biopsias Indicadas	Biopsias Realizadas	Porcentaje
IPSA > 0,7	10	7	70
PSA2 > 4	64	59	92,2
IPSA > 0,7 y PSA2 > 4	48	40	83,3

El resultado de las biopsias realizadas fue el siguiente. Se detectaron 7 Adenocarcinomas de próstata; 2 PIN I, 8 PIN II; 1 PIN III; 4 muestras fueron consideradas anómalas (atípicas), 71 normales y en 13 se detectó inflamación inespecífica. Cinco de los tumores detectados fueron clínicamente localizados y dos localmente avanzados. Ninguno de los tumores, en el momento del diagnóstico, presentaba metástasis a distancia. Todos los tumores fueron diagnosticados en varones menores de 70 años.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON CP

	Edad	TR	PSA1	PSA2	Estadio
CAM	68	Normal	5,6	5,1	Localizado
RCM	61	Normal	6,2	9,3	Localizado
JCM	62	Normal	3,9	7,5	Localizado
ADF	63	Normal	19,7	22,7	Avanzado
CEL	64	Normal	2,3	3,6	Localizado
SGE	69	Normal	11,5	18,3	Avanzado
MDM	68	Sospechoso	5,3	13,2	Localizado

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON PIN

	Edad	TR	PSA1	PSA2	PIN
JAA	56	Normal	2,1	5	PIN III
MCG	83	Normal	6,4	8,5	PIN II
TCM	72	Normal	5,3	5,8	PIN II
JGS	57	Normal	0,4	6,4	PIN II
FGG	66	Normal	4,2	4,2	PIN II
AGL	66	Normal	4,5	5,5	PIN II
CGG	65	↑ Consistencia	5,6	7	PIN II
EGM	53	Normal	4,5	5,6	PIN II
ACP	75	↑ Consistencia	3,5	4,1	PIN II
CGD	64	Normal	4	5,2	PIN I
FBM	59	Normal	7,9	6,1	PIN I

A la vista de estos datos podemos concluir que según la estrategia diagnóstica propuesta 7 de las 106 biopsias realizadas detectaron cáncer (6,6 %). Si consideramos significativo detectar una Neoplasia Intraepitelial, el porcentaje de biopsias significativas se elevaría al 17%.

Al estudiar el grupo biopsiado por IPSA superior a 0,7 ngr/ml/año (47 casos), se puede observar que en este grupo se diagnostican 6 de los 7 tumores por lo que el 12,8 % de las biopsias detectaron tumor. Si consideramos significativo diagnosticar un PIN, el porcentaje se eleva al 29,8 %. La descripción detallada de los diagnósticos patológicos en este grupo fue la siguiente:

RESULTADOS

*Normal: 25 casos

*Cáncer: 6 casos

*Anómala: 2 casos

*Inflamación: 6 casos

*PIN I: 1 casos

*PIN II: 6 casos

*PIN III: 1 caso

Si consideramos el número de biopsias indicadas por persistencia de PSA mayor a 4 ngr/ml (n=59), sin que existiera IPSA superior a 0,7 ngr/ml/año, se puede apreciar que en este grupo solo se diagnostica un tumor y 3 PIN. Los diagnósticos patológicos precisos fueron los siguientes:

*Normal: 46 casos

*Cáncer: 1 caso

*Anómala: 2 casos

*Inflamación: 7 casos

*PIN I: 1 caso

*PIN II: 2 casos

*PIN III: 0 casos

Analizando estos datos se puede concluir que sólo el 1,7 % de las biopsias son positivas para CP. Incluso incluyendo como significativo diagnosticar una neoplasia intraepitelial el porcentaje se eleva al 6,8 %.

	n	CP	PIN	Nº Biops. para d(x) un CP	Nº Biops. para d(x) un CP o PIN
Biopsias Totales	106	7	11	15,1	5,88
Biops. por IPSA > 0,7 ngr/ml/año	47	6	8	7,83	3,35
Biops. por PSA > 4,1 sin IPSA > 0,7.	59	1	3	59	14,75

La tabla de 2x2 para el diagnostico del CP por la Velocidad del PSA, excluyendo los participantes que no quisieron realizarse la biopsia prostática

TABLA 2x2 DE LA VELOCIDAD DEL PSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	Cáncer de próstata	No Cáncer de Próstata	
IA > 0,7	6	41	47
IA < 0,7	1	849	850
	7	890	897

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,86	0,95	0,13	0,99	0,85 (sd=0,04)

Si consideramos significativo diagnosticar una Neoplasia intraepitelial la valoración global de la prueba diagnóstica es de:

*Sensibilidad: 0,94

*Especificidad: 0,96

*VP. Positivo: 0,34

*VP. Negativo: 0,99

*Area curva ROC: 0,93

Las tablas de 2x2 para el diagnóstico del CP basadas en el TR, PSA > 4; IPSA y combinación de estas pruebas se presentan a continuación. Para su correcta evaluación es necesario recalcar que la valoración de dos pruebas cuando se usan en conjunto para el diagnóstico de una enfermedad basan su eficacia en su aspecto sumatorio. Por ejemplo si utilizamos conjuntamente el TR y el PSA, habrá una sospecha de cáncer tanto en el caso de que una de las dos pruebas sea patológica como en el caso de que lo sean las dos. La tabla

RESULTADOS

de contingencia se completa con los casos de tumor no detectados por las pruebas, es decir con aquellas situaciones en que el TR y el PSA conjuntamente son negativos. Todas las tablas se basan en 897 participantes pues se excluyeron para el análisis de los datos aquellos que no se realizaron biopsia prostática a pesar de estar indicada.

Utilizando como criterio diagnóstico una segunda determinación de PSA patológica (PSA2 > 4 ngr/ml), independientemente de las oscilaciones del marcador o del TR se detectarían todos los CP, es decir tenemos una sensibilidad excelente, pero a costa de biopsiar 102 participantes en los que no se detectó tumor.

ESTUDIO VELOCIDAD PSA: EFICACIA DEL PSA > 4 EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	CANCER PROSTATA	NO CANCER PROSTATA	
PSA2 > 4,1 ngr/ml	7	102	109
PSA2 < 4,1 ngr/ml	0	788	788
	7	890	897

El TR, como prueba aislada para reevaluar a los pacientes en los que no se ha diagnosticado CP, es sospechoso únicamente en 1 de los 7 tumores detectados (14,3%). De haber sido criterio exclusivo de biopsia, estos pacientes hubieran sido obviados.

ESTUDIO VELOCIDAD PSA: EFICACIA DEL TR EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	CANCER PROSTATA	NO CANCER PROSTATA	
TR POSITIVO	1	50	51
TR NEGATIVO	6	840	846
	7	890	897

Las siguientes tablas muestran el valor de usar conjuntamente varias pruebas diagnósticas en la muestra estudiada:

**ESTUDIO VELOCIDAD PSA: EFICACIA SUMATORIA DEL IPSA Y TR
EN EL DIAGNOSTICO DEL CP**

	CANCER PROSTATA	NO CANCER PROSTATA	
IPSA o TR +	6	96	102
IPSA y TR -	1	794	795
	7	890	897

**ESTUDIO VELOCIDAD PSA: EFICACIA SUMATORIA DEL IPSA Y PSA EN EL
DIAGNOSTICO DEL CP**

	CANCER PROSTATA	NO CANCER PROSTATA	
IPSA o PSA2 +	7	115	122
IPSA y PSA2 -	0	775	775
	7	890	897

**ESTUDIO VELOCIDAD PSA: EFICACIA SUMATORIA DEL TR Y EL PSA EN EL
DIAGNOSTICO DEL CP**

	CANCER PROSTATA	NO CANCER PROSTATA	
TR o PSA2+	7	142	149
TR y PSA2 -	0	748	748
	7	890	897

ESTUDIO VELOCIDAD PSA: EFICACIA SUMATORIA DEL IPSA, TR Y PSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	CANCER PROSTATATA	NO CANCER PROSTATATA	
IPSA o TR o PSA2 -	7	151	158
IPSA y TR y PSA2 -	0	739	739
	7	890	897

ESTUDIO PORMENORIZADO DE PACIENTES CON PSA1 INFERIOR A 4 ngr/ml.

De todos los pacientes con evaluación seriada del PSA, 795 presentaban un PSA inicial inferior a 4,1 ngr/ml. De este grupo, 37 (4,6 %) tenían un TR anormal por lo que se les realizó biopsia prostática descartando la existencia de CP. La distribución de este grupo poblacional es la siguiente:

	Media	Intervalo	Rango	Mediana
Edad	58,2	57,7-58,7	50-82	57
IPSS	4,4	3,56-5,23	0-19	1,2
PSA1	1,44	1,38-1,51	0-4	1,2

617 participantes (76,6 %) partían de valores inferiores a 2,1 ngr/ml. y 178 (22,4 %) presentaban valores superiores a éstos.

Tras realizar la segunda determinación del marcador la distribución obtenida fue la siguiente:

- *PSA 2 < 4,1 ngr/ml: 774
- *PSA 2:4,1-10 ngr/ml: 19
- *PSA2 > 10,1 ngr/ml.: 2

ESTUDIO VELOCIDAD PSA: EFICACIA SUMATORIA DEL IPSA, TR Y PSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	CANCER PROSTATATA	NO CANCER PROSTATATA	
IPSA o TR o PSA2 -	7	151	158
IPSA y TR y PSA2 -	0	739	739
	7	890	897

ESTUDIO PORMENORIZADO DE PACIENTES CON PSA1 INFERIOR A 4 ngr/ml.

De todos los pacientes con evaluación seriada del PSA, 795 presentaban un PSA inicial inferior a 4,1 ngr/ml. De este grupo, 37 (4,6 %) tenían un TR anormal por lo que se les realizó biopsia prostática descartando la existencia de CP. La distribución de este grupo poblacional es la siguiente:

	Media	Intervalo	Rango	Mediana
Edad	58,2	57,7-58,7	50-82	57
IPSS	4,4	3,56-5,23	0-19	1,2
PSA1	1,44	1,38-1,51	0-4	1,2

617 participantes (76,6 %) partían de valores inferiores a 2,1 ngr/ml. y 178 (22,4 %) presentaban valores superiores a éstos.

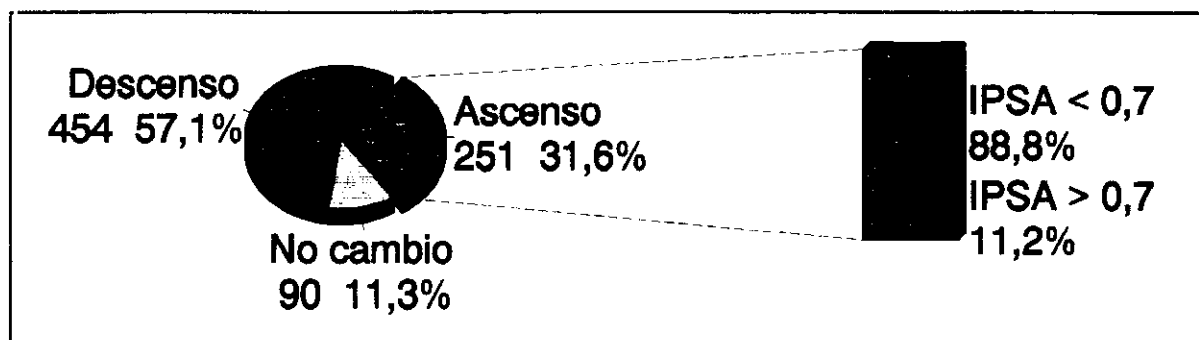
Tras realizar la segunda determinación del marcador la distribución obtenida fue la siguiente:

- *PSA 2 < 4,1 ngr/ml: 774
- *PSA 2:4,1-10 ngr/ml: 19
- *PSA2 > 10,1 ngr/ml: 2

RESULTADOS

	0-2 ngr/ml	2,1-4 ngr/ml	4-10 ngr ml	> 10 ngr/ml
PSA1	617	178	0	0
PSA2	645	129	19	2

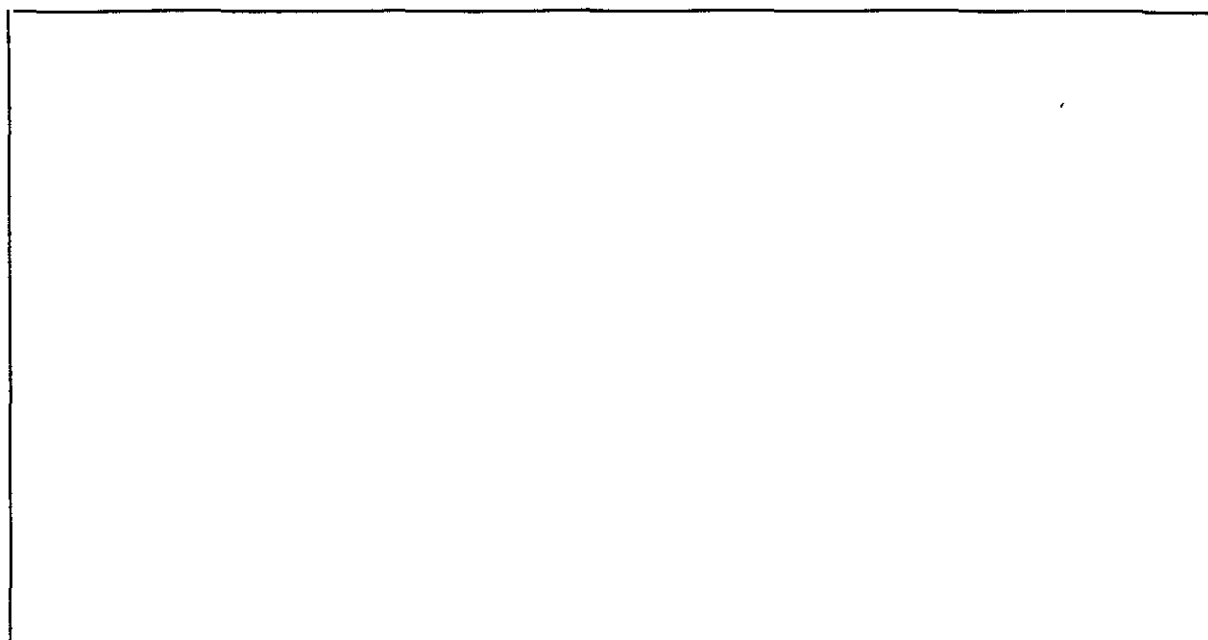
Se apreció descenso del marcador en 454 pacientes, no se apreciaron cambios en 90 y ascenso del mismo en 251 participantes. De estos, solo en 28 el ascenso fue significativo (> 0,7 ngr/ml/año). Se realizaron 21 biopsias al rechazar 7 pacientes el procedimiento. Tras realizar el estudio anatomopatológico de la pieza se diagnosticó únicamente un tumor.



GRAF 29: VARIACIONES EN EL PSA. MUESTRA PSA1 < 4

La probabilidad de aumento significativo de PSA (> 0,7 ngr/ml/año) es del 1,6 % en aquellos participantes que presentaban un PSA inferior a 2,1 ngr/ml y del 10,1 % en aquellos que partían de nivel de PSA entre 2,1 y 4 ngr/ml. Las diferencias son estadísticamente significativas al aplicar un "test" de comparación de proporciones.

De los 37 pacientes que presentaban alteraciones del TR se observó IPISA significativo en sólo 2 de ellos (5,4 %). De los 758 que no presentaban alteraciones del TR se elevó el PSA en 26 (3,4 %). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.



GRAF. 30:COMPARACION PROPORCIONES. IPSA PSA1<2/PSA1>2

En el grupo de pacientes que partían de PSA superior a 2 ngr/ml. La tasa de detección global en este grupo fue de 0,125 %. Se requirieron 14 biopsias para diagnosticar un tumor.

VARIACIONES EN EL PSA EN FUNCION PSA ORIGINAL

	Número	Porcentaje	IPSA > 0,7	Nº Biopsias	Tumores
PSA1: 0-2	617	77,6	10	7	0
PSA1: 2,1-4	178	22,4	18	14	1

La tabla de 2x2 para la IPSA en este grupo poblacional fue la siguiente (se han excluido aquellos participantes que no admitieron la biopsia):

RESULTADOS

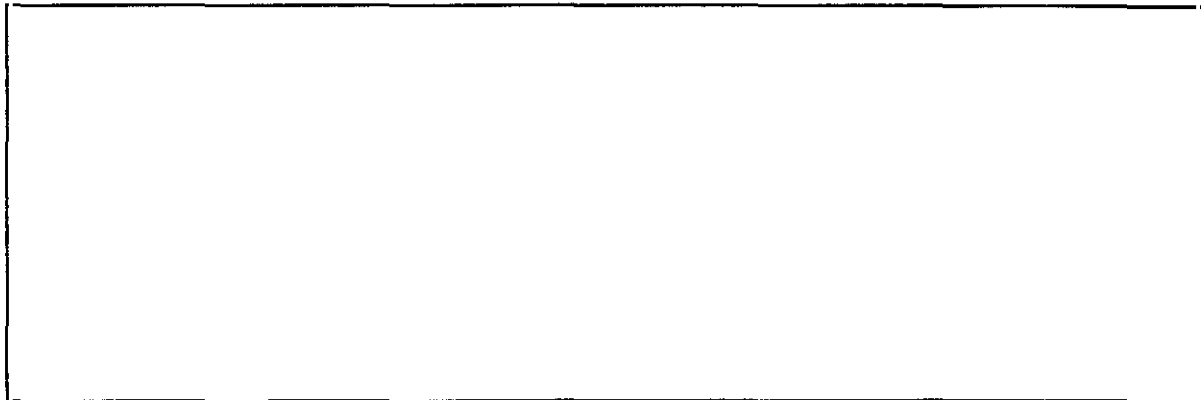
	<i>Cáncer de próstata</i>	<i>No Cáncer de Próstata</i>	
<i>IA > 0,7</i>	<i>1</i>	<i>20</i>	<i>21</i>
<i>IA < 0,7</i>	<i>0</i>	<i>767</i>	<i>767</i>
	<i>1</i>	<i>787</i>	<i>788</i>

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
1	0,97	0,04	1	0,98 (sd=0,008)

RANGOS DE PSA-EDAD EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA

El PSA varió por circunstancias no tumorales tales como la edad del paciente o el volumen de la glándula prostática. El análisis de estas dos variables lo hacemos retrospectivamente excluyendo aquellos casos en los que se detectó CP. Esta exclusión es necesaria ya que los valores del PSA en la población con CP son altos con lo cual los datos de las medias podrían estar sesgados. Por estos motivos la evaluación se realiza en 2.657 que según nuestra estrategia diagnóstica no presentan CP.

La correlación del PSA con el volumen prostático fue de $r= 0,45$ ($R^2=0,2$). Esta correlación está calculada sobre los 266 pacientes con ECOTR y sin evidencia de CP en la biopsia realizada.

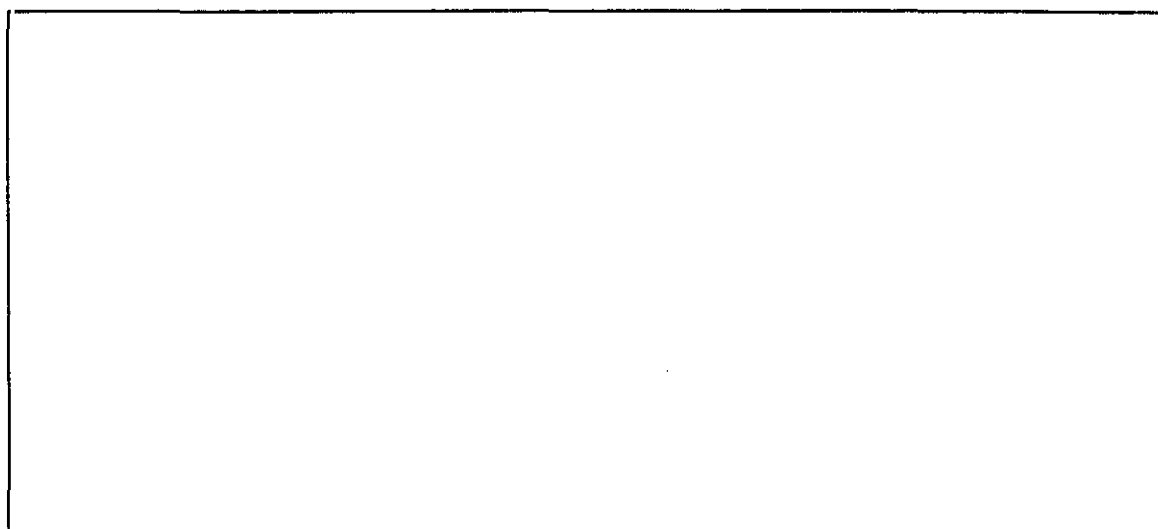


GRAF. 31: NUBE DE PUNTOS: PSA/VOLUMEN

En los pacientes con volumen prostático inferior a 30 cc. ($n= 83$) la media de PSA fue de 3,61 ngr/ml. En los participantes con volumen prostático de 30 a 60 cc ($n= 136$) el PSA medio fue de 6,17 ngr/ml. En aquellos con próstatas superiores a 60 cc la media del PSA alcanzó valores de 8 ngr/ml.

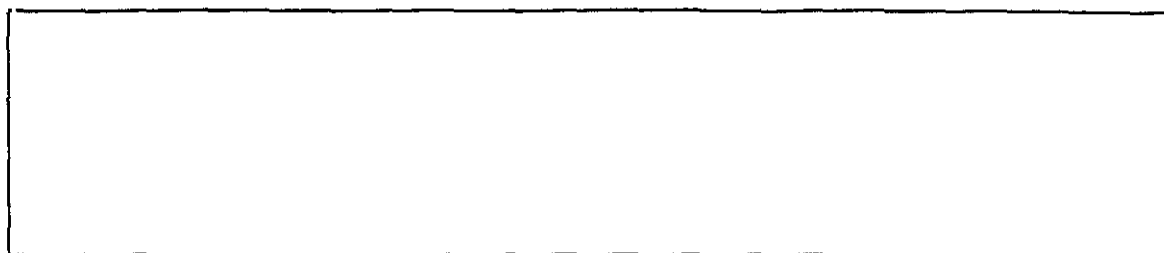
VARIACIONES DEL PSA EN FUNCION DEL VOLUMEN PROSTATICO

	n	Media PSA	Rango PSA	Mediana PSA	Significativo
Volumen ≤ 30 cc.	83	3,61	0,2-11	4,1	SI p<0,01
Volumen 31-60 cc.	136	6,17	1,2-23,7	5,9	SI p<0,01
Volumen > 60 cc.	47	8	2,3-16,4	7,9	SI p<0,01



GRAF. 32: ANOVA PSA1/VOLUMEN PROSTATICO

También se apreció una correlación entre la edad y el PSA ($r= 0,3$) en los 2.657 participantes en los que se disponía de las variables PSA Y edad y según nuestra estrategia diagnóstica no presentaban CP.



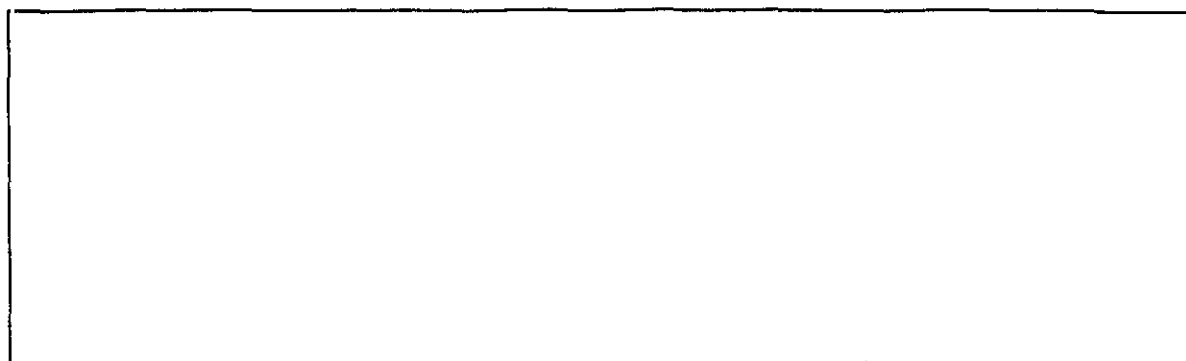
GRAF. 33: NUBE DE PUNTOS: PSA1/EDAD (VARONES SIN CANCER)

En los 1.056 participantes con edad inferior a 56 años la media del PSA fue de 1,33 ngr/ml. En los que presentaban una edad comprendida entre los 56 y 60 años, la media del PSA fue de 1,67 ngr/ml. Esta media ascendió progresivamente hasta ser de 3,04 en aquellos participantes sin CP y con edad superior a 70 años.

DISTRIBUCION DEL PSA EN FUNCION DE LA EDAD DE LOS PARTICIPANTES

	Número	Media PSA	Rango PSA	Mediana PSA	SIGNIF.
50-55 años	1.056	1,33	0-15,6	1	SI
56-60 años	576	1,67	0-14,7	1,2	SI
61-65 años	472	2,14	0-13,9	1,6	NO
66-70 años	292	2,92	0,1-16,1	1,7	
> 70 años	261	3,04	0-23,7	2,4	SI

Al hacer una comparación múltiple mediante el análisis de la varianza (Prueba de ANOVA) entre los PSA de todos los grupo etareos se observó que todas las posibles combinaciones presentaban diferencias estadísticamente significativas con excepción de la comparación del grupo de 61 a 65 años con el de 66 y 70 años.



GRAF. 34: ANOVA PSA1/EDAD (PACIENTES SIN CANCER)

La correlación de ambas variables, volumen prostático y edad, con el PSA mantenía una relación independiente y estadísticamente significativa ($r=,46$; $p<0,001$). Esto quiere decir que no todos los cambios producidos en el PSA por la edad se pueden explicar por una relación de esta variable con el volumen prostático.

Para determinar los rangos de referencia del PSA-Edad se calculó el percentil 95 de cada grupo etareo, de una forma similar a como Oesterling lo describe en su población de 2.119 varones ^{OESTERLING 1993}. Los rangos obtenidos fueron los siguientes:

RANGOS DE REFERENCIA PSA/EDAD EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	Rango intercuartílico	Rango de referencia
50-55 años	0,7-1,6	0-3,3
56-60 años	0,8-2	0-4,3
61-65 años	0,8-2,7	0-6,8
66-70 años	1,3	0-7
> 70 años	1,2-3,6	0-8,7

*Rango intercuartílico: Rango comprendido entre el percentil 25 y 75.

*Rango de referencia definido por el límite superior del percentil 95.

RESULTADOS

Aplicando retrospectivamente los rangos de referencia determinados a nuestra población de 2.691 varones como única prueba diagnóstica del CP se puede apreciar que se disminuyen el número de biopsias indicadas a 151 (50 % de las indicadas por nuestra estrategia diagnóstica inicial) pero esto acarea dejar de diagnosticar 12 de los 34 tumores de la población (35%). La tabla de 2x2 es la siguiente:

TABLA 2x2 DE LOS RANGOS DE PSA-EDAD EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

	Cáncer de próstata	No Cáncer de Próstata	
Rango +	22	129	151
Rango -	12	2494	2506
	34	2623	2657

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,65	0,95	0,15	0,99	0,79 (sd=0,04)

Considerando como estrategia diagnóstica el TR unido a los rangos de PSA edad se puede apreciar que con esta estrategia diagnóstica se hubiera reducido el número de biopsias en un 26 % (de 300 a 221) pero se hubieran obviado 5 tumores (14,7 %) de los 34 CP diagnosticados. La tabla de 2x2 es la siguiente:

**TABLA 2x2 DE LOS RANGOS DE PSA-EDAD y el TR EN EL DIAGNOSTICO DEL
CANCER DE PROSTATA**

	Cáncer de próstata	No Cáncer de Próstata	
Rango o TR +	29	192	221
Rango y TR -	5	2.431	2436
	34	2623	2657

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,85	0,92	0,13	0,99	0,89 (sd=0,03)

Al unir las dos pruebas diagnósticas, en menores de 55 años los dos tumores hubieran sido descubiertos los rangos de PSA-Edad. En los participantes de 56 a 60 años se diagnosticaron 3 tumores: dos de ellos hubieran sido detectados por los rangos y el tercero presentaba un TR sospechoso. En consecuencia en este grupo etareo no se hubiera dejado de diagnosticar ningún tumor. En el grupo de 61 a 65 años de los 10 CP, 3 se hubieran diagnosticado por los rangos, 4 por el TR y 3 hubieran sido obviados. En el grupo etareo de 66 a 70 años, 2 pacientes con CP presentaban rangos no sospechosos y TR negativo por lo que habrían sido obviados. En mayores de 70 años los 12 tumores hubieran sido detectados por los rangos de referencia PSA-edad.

DISTRIBUCION DE LOS CP EN FUNCION DEL TR, EDAD, Y RANGOS PSA-EDAD

	< 56 años	56-60 años	61-65 años	66-70 años	>70 años
Nº CP	2	3	10	7	12
Rango +	2	2	3	3	12
Rango - y TR +	0	1	4	2	0
Rango y TR -	0	0	3	2	0

DISCUSSION

POBLACION Y MUESTRA DE ESTUDIO

La muestra estudiada es un fiel reflejo de la población de Getafe. Los sesgos de selección fueron obviados al hacer una invitación generalizada a todo varón mayor de 49 años y la distribución de porcentajes en los distintos grupos etareos coincide con la distribución de la pirámide poblacional. Las cuantificaciones objetivas (PSA) fueron realizadas por métodos convencionales y en un Laboratorio Clínico homologado. Las determinaciones subjetivas (TR, ECOTR y estudio de las muestras de biopsia) por personal entrenado y con experiencia clínica contrastada. El análisis estadístico de los datos se realizó de forma rigurosa con paquetes estadísticos fiables (R-Sigma Babel^R y SPSS^R).

El trabajo es un estudio prospectivo de "Cohortes" sobre la evaluación de pruebas diagnósticas dicotómicas. Unicamente la evaluación de los Rangos de PSA-Edad se hace de forma retrospectiva. Esta es el método utilizado en los estudios de Oesterling y Dalkin^{78,194} y pensamos que es necesario su uso pues sólo conociendo por métodos tradicionales los verdaderos CP de la muestra se pueden evaluar la eficacia del modelo propuesto.

Los participantes son mayoritariamente varones con edad inferior a 60 años (Mediana de edad: 58 años) y con escasa sintomatología prostática (Mediana de IPSS = 2). El 5,1 % referían antecedentes familiares de CP y un 7,4 % presentaban clínica de prostatismo. Esta distribución podría inducir a pensar que los datos sobre la evaluación de los resultados no podrían aplicarse a la práctica urológica habitual de enfermos que acuden a una consulta urológica, normalmente de edad más avanzada o con una clínica más llamativa. Para evitar esta posible duda se han analizado de forma exhaustiva todos los factores conocidos que pudieran influir en los resultados de las distintas pruebas diagnósticas y se ha cuantificado su contribución. Esto, unido al gran número de varones estudiados, nos da argumentos para confirmar que los datos son extrapolables tanto al resto de la población como a la diversidad de situaciones a las que se enfrenta el Urólogo en su práctica clínica habitual.

TASAS DE DETECCION Y CARACTERISTICAS TUMORES DIAGNOSTICADOS

Los criterios de biopsia utilizados en la fase inicial del estudio (TR sospechoso y/o PSA > 4 ngr/ml) son los criterios universalmente aceptados para el diagnóstico del CP²⁴⁹. Con esta estrategia nuestra tasa de detección ha sido del 1,26 %, sensiblemente inferior a la comunicada en otros estudios de diseño similar realizados en otros países. Gustafsson¹¹⁵ alcanzó una tasa de detección del 3,6 % biopsiando en función de un TR o ECOTR sospechosa. Schroder, utilizando la misma estrategia diagnóstica detectó un 1,8% de tumores en pacientes con PSA < 10 ngr/ml y Andriole⁵ alcanza un 3 % de diagnósticos basando las biopsias en un PSA > 4 ngr/ml.. La razón de esta discordancia tan llamativa en la tasa de detección hay que buscarla en la prevalencia del CP clínico. Mientras que en EEUU la incidencia de la enfermedad es de 69 casos /100.000 varones año⁶⁶ en nuestro país oscila entre 12 y 24 casos/100.000 varones/ año⁸⁶. Lógicamente si existen menos tumores en la población se detectan con menor frecuencia. En nuestra área sanitaria, donde toda la actividad ambulatoria está integrada en nuestro Hospital con la consiguiente centralización de todos los diagnósticos, la incidencia es de 22 casos/100.000 habitantes/año.

Como se puede apreciar en la siguiente tabla la tasa de detección aumenta significativamente en los distintos grupos etareos. En los participantes menores de 56 años la tasa de detección es de 0,19 % y se requirieron 24 biopsias para diagnosticar un tumor. Este porcentaje se va incrementando hasta alcanzar una detección del 4,4 % en los varones mayores de 70 años. En este grupo con nuestra estrategia diagnóstica se requieren únicamente 5,5 biopsias para diagnosticar un CP.

TASAS DE DETECCION Y BIOPSIAS EN LOS DISTINTOS GRUPOS ETAREOS

	NUMERO	BIOPSIAS	CP	TASA DE TECCION	BIOPSIAS POR CP
50-55 años	1.050	48	2	0,19	24
56-60 años	580	46	3	0,52	15,3
61-65 años	486	76	10	2,06	7,6
66-70 años	302	64	7	2,31	9,14
> 70 años	273	66	12	4,4	5,5

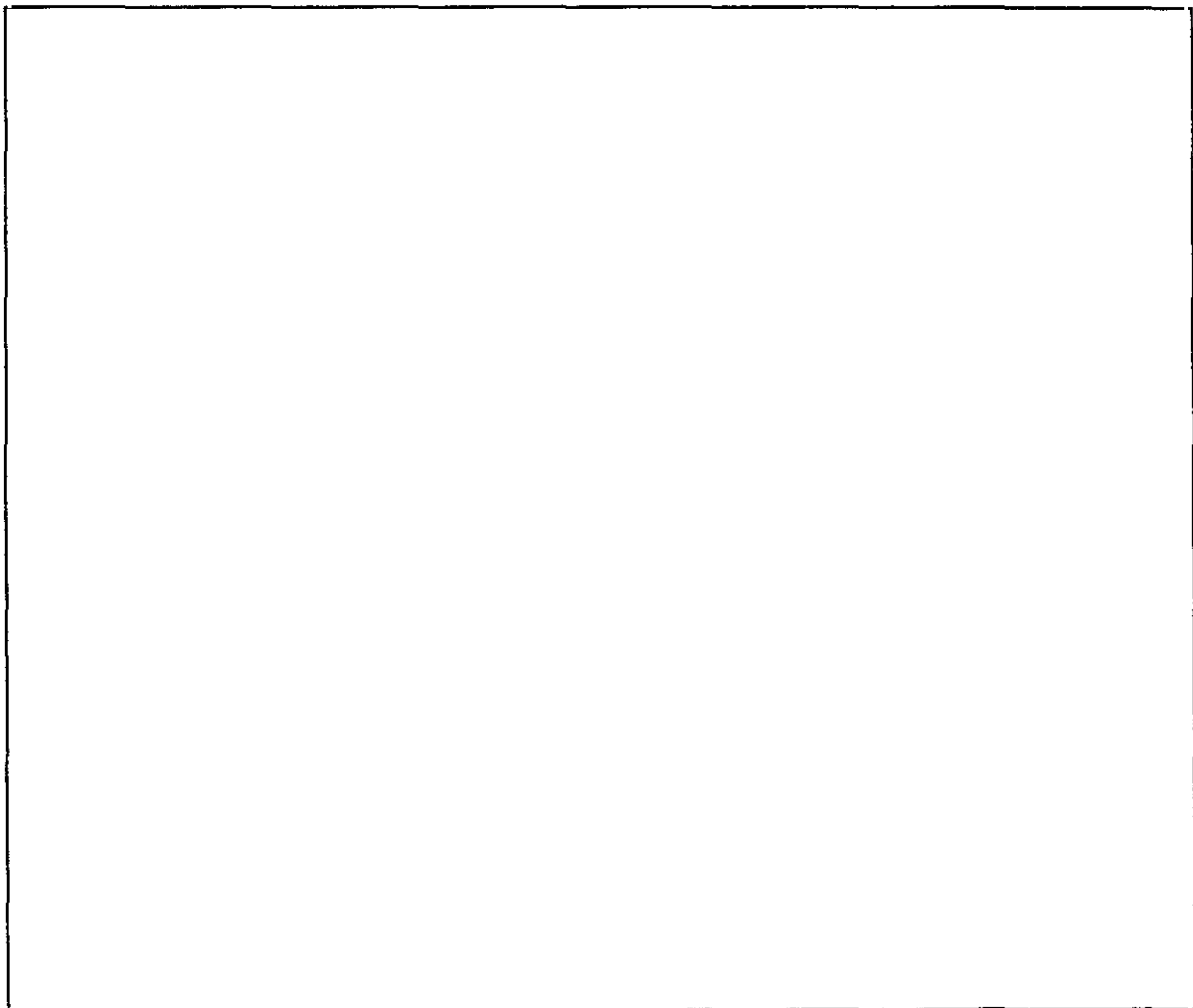
Estos datos son concordantes con los obtenidos tras el estudio de autopsias en los que se observa una incidencia creciente de la enfermedad directamente relacionada con la edad ²³⁶. Es muy significativo que 12 tumores (35 %) se diagnosticaron en varones mayores de 70 años, población con expectativas de vida inferior a los 10 años.

La media de edad de los pacientes con CP fue de 68 años, significativamente diferente a la de los participantes sin tumor (59,36). Aunque la media de IPSS fue discretamente superior en los pacientes con CP (5,24 frente a 4,07) los resultados no son estadísticamente significativos. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al volumen prostático detectado por ECOTR. Esto significa que los pacientes sintomáticos no tienen mayor predisposición a padecer CP.

En nuestro estudio se detectan 13 Neoplasias Intraepiteliales Prostáticas. Estos pacientes, cuyo diagnóstico nos parece importante al poder realizar sobre ellos un estrecho seguimiento, no presentaron diferencias respecto a los pacientes con CP en las variables de edad y sintomatología prostática (IPSS). Los valores medios PSA y la positividad del TR y

ECOTR si fueron claramente diferenciadores.

El 58 % de los tumores diagnosticados estaban clínicamente localizados en el momento del diagnóstico, un 30 % eran clínicamente avanzados y un 12 % fueron tumores metastásicos. Es de suponer debido a la limitación de los métodos actuales de estadiaje, que tras realizar tratamiento definitivo quirúrgico en un porcentaje significativo se confirmen estadios patológicos avanzados. Hasta la fecha se han intervenido mediante Prostatectomía Radical 7 de los tumores localizados y en 4 se ha observado estaban infraestadiados siendo en verdad estadios T3. Las posibilidades de curación definitiva en este grupo son escasas.



GRAF. 35: ESTADIO CLINICO DE LOS TUMORES DIAGNOSTICADOS

DISCUSION

Los tres objetivos fundamentales de cualquier programa de detección precoz o "screening" son ⁷³ el aumento del número de tumores diagnosticados en estadio precoz, el aumento de la supervivencia por la enfermedad y la disminución de la mortalidad específica. Para conseguir estos tres objetivos se han de tener una serie de condicionantes: La enfermedad debe tener una alta prevalencia; se debe conocer la historia natural de la enfermedad y las pruebas de diagnóstico utilizadas deben tener una alta sensibilidad y especificidad así como ser baratas, no invasivas y fácilmente toleradas por la población²⁶¹.

A la vista de nuestros resultados se puede decir que hoy en día la realización de un programa de screening es posible. Existen varias pruebas diagnósticas (o combinaciones de las mismas) que han demostrado su eficacia en incrementar el número de CP detectados. Como segunda conclusión se puede afirmar que ninguna de estas pruebas diagnósticas ha demostrado definitivamente su impacto en la reducción de la mortalidad por CP. Incluso sin conocer fiablemente estos datos de posible disminución de la mortalidad, suponemos que debido al escaso porcentaje de tumores localizados detectados y la elevada edad de aquellos pacientes con CP, la ganancia en años de vida ha de ser escasa. Por estos motivos no podemos recomendar la práctica generalizada de estos estudios.

MORBILIDAD DE LAS ESTRATEGIAS AGRESIVAS DE DETECCION

En nuestra población el 3,56 % de los participantes presentaron alteraciones en el TR, porcentaje mucho menor que el de los que presentaban alteraciones del PSA (9 %). Si consideramos que la tasa de detección alcanzada es del 1,26 % nos indica que en un grupo significativo de varones mayores de 50 años se realiza ECOTR con biopsia prostática para diagnosticar un escaso número de tumores. Esto, aparte del coste económico, implica someter a un elevado número de varones a una prueba, como poco, no agradable y que si bien tiene una escaso porcentaje de complicaciones, no está exenta de morbilidad.

Existen varios autores que han estudiado las complicaciones de este procedimiento. Eaton⁸⁸ demostró que la biopsia prostática por vía transrectal produce bacteriemia transitoria en el 80 % de los pacientes. Con el uso apropiado de antibioterapia profiláctica el riesgo posterior de sepsis urológica es bajo. Aunque la hematuria ocurre en un elevado porcentaje de paciente suele ser de escaso significado.

En nuestra serie de 300 pacientes con biopsia prostática el 24,9 % de ellos presentaron alguna complicación. Estas fueron independientes de la edad, es decir los pacientes mayores no refirieron complicaciones en mayor importancia o mayor número que aquellos que eran más jóvenes. El efecto adverso más frecuente fue la Hematuria cuya duración osciló entre 1 día y tres semanas, seguido de la rectoragia (duración de 1-9 días) y la hemospermia. Un paciente presenta hemospermia permanente tras la realización de la biopsia. A pesar de realizar una profilaxis antibiótica con Aminoglucósidos por vía parenteral el 5,4 % de los pacientes biopsiados presentaron fiebre y el 3,4 % requirieron ingreso Hospitalario por este motivo. Estos datos nos parecen significativos y creemos no deben ser desdeñados. El hecho de que más del 13 % de los pacientes a los que se indicó repetir la biopsia por el estudio de la velocidad del PSA rechazaran el procedimiento nos da argumentos para corroborarlo.

Como conclusión creemos necesario evaluar las pruebas diagnosticas utilizadas en el

DISCUSION

diagnóstico inicial de CP en orden a aumentar la especificidad de las mismas. En especial el PSA, por estar elevado en un alto porcentaje de individuos sin CP y al conocerse que puede modificarse por circunstancias no tumorales tales como la edad y el volumen prostático, es la prueba idónea para realizar este estudio.

CONSIDERACIONES EN LOS VARONES CON FACTORES DE RIESGO PARA EL CP

Como ya se comentó en la introducción del presente trabajo, se han relacionado ciertas circunstancias con la posibilidad de padecer un riesgo aumentado de CP. En nuestro estudio se ha analizado la posible contribución de los antecedentes familiares de CP, los antecedentes personales de prostatismo y la realización de vasectomía.

Un 5 % de los participantes referían tener un familiar de primer grado en el que se había diagnosticado CP. Aunque la tasa de detección en este grupo fue del 1,4 %, discretamente superior a la de los participantes sin el referido antecedente (1,2 %), las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La diferencia si fue casi significativa en el porcentaje de PIN detectados (1,48 % frente a 0,43%). Este dato indica que este grupo poblacional debe ser vigilado de forma cuidadosa por el riesgo de desarrollar en el futuro un CP. No se detectaron diferencias entre los dos grupos al evaluar la media de edad, IPSS, PSA, TR sospechoso o IPSA significativo.

El papel de la Hiperplasia Benigna de Próstata como factor etiológico del CP es muy discutido y existen varios estudios contradictorios^{8,112}. En nuestra serie de participantes el 7,4 % referían este antecedente personal. La tasa de detección en este grupo fue mayor que en el grupo de varones que no referían dicho antecedente (2,5 % frente al 1,16 %), siendo las diferencias casi significativas. Ambos grupos eran homogéneos en otras variables de confusión tales como los antecedentes de CP. El hecho del papel etiológico de la HBP lo consideramos controvertido y posiblemente las diferencias de detección se deban más a que los pacientes prostáticos sean de mayor edad (67,2 años frente a 58,8) que a un verdadero factor causal. No detectamos diferencias en el número de PIN detectados en los dos grupos (0,5 frente al 0,48 %)

DISCUSION

Sólo el 2,8 % de los participantes se habían realizado vasectomía y en este grupo no se detectó ningún CP ni ningún PIN. Por estos motivos no consideramos a la luz de nuestros resultados que pueda ser considerado por el momento un factor etiológico del CP. El seguimiento posterior de este grupo poblacional podrá hacer modificar estas conclusiones.

EL TR EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

El objetivo fundamental del diagnóstico del CP se basa en el diagnóstico precoz de la enfermedad, lo cual puede permitir una mayor supervivencia y una menor tasa de mortalidad. Varios autores han comunicado que la detección basada en el TR puede mejorar la supervivencia por CP. Gilberston¹⁰³ comunicó sus resultados basados en el estudio de 5.856 varones asintomáticos que acudieron a un programa de screening y fueron evaluados mediante TR durante un período de 5 años consecutivos. Se detectaron 75 CP y se realizaron 22 Prostatectomías Radicales. El seguimiento posterior de los pacientes con tumor durante un período de 5 a 10 años demostró que su supervivencia fue similar a la de un grupo control. Con estos datos se concluyó que el "Screening" utilizando el TR era beneficioso. Jenson y cols.¹³⁵ en un programa de diseño similar que estudio a 4.367 varones durante un período de 10 años, también llegaron a la conclusión que el TR realizado de forma anual era beneficioso en el seguimiento de pacientes asintomáticos, ya que la supervivencia era notoriamente mayor en el caso de que años después se diagnosticara un CP en individuos que partían con un TR normal en la primera evaluación. Es decir aquellos tumores que eran detectados en individuos con TR previo dentro de la normalidad eran normalmente menos agresivos, de menor tamaño y más asequibles al tratamiento quirúrgico. Thompson y cols.²⁵⁸ compararon el estadio clínico de los pacientes en que se diagnosticó CP por TR en un programa de Screening con el de aquellos pacientes no sometidos a dicho "cribaje" identificando que los primeros tenían un estadio más bajo.

Sin embargo, al analizar los distintos estudios que han utilizado el TR como base del diagnóstico del CP se puede apreciar que su valor predictivo positivo oscila entre el 6 y el 39 %.

**RESULTADO DE VARIOS ESTUDIOS QUE APLICAN EL TR COMO PRUEBA
DIAGNOSTICA DEL CANCER DE PROSTATA.⁵⁷**

	Edad (media)	Número pacientes	Tasa detección	VPP	tumores local. (%)
Bretton et al. (1994)	40-89 (64)	1.027	1,1 %	14%	nc
Chadwick et al. (1991)	55-69	407	0,2 %	8%	100 %
Chodak et al. (1984)	45-80	811	1,4 %	26%	45 %
Chodak et al. (1989)	45-86	2.131	1,7 %	25%	69 %
Drago et al. (1992)	55-70(64)	1.940	2 %	27 %	nc
Faul (1982)	> 45	255.000	0,8 %	17%	nc
Frohmueller (1991)	> 45	1.341.833	0.1 %	7%	nc
Gilbersten (1971)	>45	5.856	1,3 %	nc	nc
Gustafsson et al. (1992)	55-70	1782	2.4 %	22%	52%
Imai et al. (1988)	>60	5.302	1 %	10 %	52%
Jenson et al. (1960)	>45	4.367	0,8 %	nc	nc
Lee et al. (1988)	60-86 (65)	784	1,3 %	34%	nc
Mettlin et al. (1991)	55-70 (63)	2.425	1,4 %	22 %	84 %
Moon et al. (1991)	40-59	414	0,2 %	3 %	100 %
Mueller et al. (1988)	40-79	4.843	2,5 %	39 %	63%
Richie et al. (1993)	50-96 (63)	6630	2,2 %	15 %	98%

En nuestra serie de pacientes de los 94 participantes con TR positivo presentaban CP 21, por lo que el Valor predictivo de la serie fue del 22%. Estos resultados son similares a los obtenidos por Chodak en 1989, Gustafsson en 1992 y Mettlin en 1991.

DISCUSION

Otro de los factores limitante a la hora de usar el TR como única prueba de diagnóstico del CP es la baja tasa de detección alcanzada. En la tabla presentada en la página anterior esta tasa de detección oscila entre el 0,1 % de la serie de Frohmuller al 2,5 % de la serie de Muelleret. En nuestra serie, 12 de los 34 tumores hubieran sido obviados si se hubiera utilizado el TR como única prueba diagnóstica. Es decir habríamos dejado de diagnosticar el 35,3% de los tumores. La tasa de detección alcanzada por esta prueba fue del 0,82 %.

La capacidad del TR para detectar CP clínicamente localizados es escasa. Stamey y cols.²⁴⁷ demostraron tumor extracapsular en un 18 % de los pacientes cuyo volumen tumoral medido en la pieza de biopsia era inferior a 3 cc. frente al 79% de los tumores que medía más de ese tamaño. Es posible que la detección de tumores con bajo volumen y con alta probabilidad de ser órgano-confinados sea difícil de conseguir usando únicamente el TR. En nuestro estudio sólo el 50 % de los tumores diagnosticados (11/22) por TR fueron clínicamente localizados frente al 58% de la serie global. Estos resultado se corroboran al analizar trabajos de otros autores tales como Lee¹⁵⁴ quien demostró que el TR detectaba únicamente el 41 % de los tumores que ecográficamente tenían un tamaño inferior a 1,5 cm de diámetro.

En resumen y de lo anteriormente comentado se puede deducir que el TR, como método aislado de diagnóstico presenta varios inconvenientes, fundamentalmente su baja tasa de detección y el escaso porcentaje de tumores localizados. Esto puede deberse a su incapacidad para detectar lesiones de pequeño tamaño y a que sólo explora parte de la glándula. Sin embargo es la prueba más específica que podemos utilizar en el diagnóstico del CP. En nuestro estudio la especificidad de la prueba es del 97 %, es decir solo 72 de los 2.656 participantes sin CP presentaron un TR positivo. Si a esto sumamos que tres tumores con PSA inferior a 4 ngr/ml. fueron detectados por TR, se puede concluir que debido a ser un método diagnóstico rápido y fácil de realizar se puede incluir como prueba diagnóstica asociada para la detección del CP.

LA ECOTR EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

La ECOTR es capaz de detectar lesiones no evidenciadas por el TR. Si a esto sumamos el hecho de que la mayoría de los CP detectados por TR son visibles ecográficamente se ha planteado la posibilidad de usar este método diagnóstico como prueba inicial para evaluar a la población en el diagnóstico del CP¹²⁵. Watanabe y cols.²⁷⁴ usaron este procedimiento para el Screening del CP en una población de 1.396 varones alcanzando una tasa de detección de sólo el 0,6 %. Sin embargo el equipo utilizado estaba dotado de una sonda de 3,5 MHz. por lo que su sensibilidad puede estar muy sesgada.

La interpretación de los datos referentes al uso de la ECOTR en el diagnóstico del CP han de ser evaluados de forma cuidadosa. Esto es debido a que la prueba se indica cuando el varón presenta una prueba previa anormal. Es decir, solo realizamos el procedimiento diagnóstico a aquellos que presentan un TR o un PSA alterado. Por este motivo los resultados se han considerar sumatorios a los de las anteriores pruebas y nunca comparables con las mismas. En nuestra serie hemos realizado ECOTR a 300 participantes; al diagnosticar 34 tumores la prevalencia de la enfermedad (denominador necesario para evaluar la eficacia de una prueba diagnóstica) es del 11,3 % en este subgrupo, muy superior al 1,26 % del grupo total de la población estudiada. Los datos son pues solo comparables con los de la DPSA calculados en el mismo grupo poblacional. De los 89 pacientes con Ecografía positiva sólo en el 20 (22%) se diagnóstico CP. El valor predictivo positivo es pues igual al del TR (22%) pero con la salvedad antes mencionada de que el TR se realiza a toda la población y la ECOTR a un grupo seleccionado. Con la Ecografía se habrían dejado de diagnosticar 14 de los 34 tumores de la serie (42%). Esto trae consigo que la sensibilidad sea baja, del 59%. La especificidad es así mismo baja, del 74 %.

DISCUSION

El escaso valor de la ECOTR en nuestra serie de pacientes se confirma por el hecho de que de los pacientes con CP y TR negativo, sólo en 3 la ECOTR fue sospechosa de tumor. Este dato informa sobre el escaso beneficio marginal de esta última prueba. Si a esto le sumamos que la Ecografía es una prueba costosa, que requiere un proceso de aprendizaje importante, podemos concluir que su uso se limita a auxiliar al ecografista a la hora de realizar biopsias de la zona prostática.

EL PSA COMO MARCADOR TUMORAL DEL CANCER DE PROSTATA

Como método de diagnóstico del CP, el PSA presenta varias ventajas frente al TR o la ECOTR: es más barato, objetivo y cuantitativo y normalmente mejor aceptado por el paciente que las otras posibilidades de diagnóstico. Además, la determinación del PSA no requiere personal especialmente entrenado. Por estas razones, además de la conocida superioridad clínica del PSA sobre el TR y la ECOTR en la detección del CP en pacientes con sintomatología urinaria baja que acuden a la consulta de urología⁶, se utiliza en la mayoría de los centros como prueba inicial de evaluación.

El uso del PSA como un método diagnóstico del CP se evalúa por su sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba.

Dado nuestro actual conocimiento de la historia natural del CP, particularmente su hipotética baja tasa de progresión, la sensibilidad del PSA no se requiere sea muy alta. La relativa sencillez de una prueba basada en una determinación sanguínea y su naturaleza no invasiva permite realizar determinaciones a intervalos regulares y presumiblemente una detección aceptable. Sin embargo se necesita que la especificidad de la prueba sea elevada. En caso contrario se elevaría mucho la tasa de falsos positivos²⁰⁸ con la siguiente aplicación a un alto porcentaje de la población de pruebas diagnósticas innecesarias, un significativo aumento de los costes sanitarios y la posibilidad de una morbilidad incrementada por las pruebas realizadas.

Los estudios sobre el PSA como prueba diagnóstica se han realizado sobre poblaciones de "screening" y sobre población con sintomatología que acude a una consulta de urología. Los cálculos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de estos estudios son muy variables. Presentamos los más significativos en la tabla adyacente.

DISCUSION

PORCENTAJES CALCULADOS DE SENSIBILIDAD (sens), ESPECIFICIDAD (espec), VALOR PREDICTIVO POSITIVO (vpp), VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (vpn) Y EFICACIA GLOBAL EN VARIOS ESTUDIOS QUE UTILIZAN EL PSA COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DEL CANCER DE PROSTATA.⁹⁵

fuelle:	Rango edad (media)	N° pacientes	Tasa detección	vpp	CP clínicamente localizados (%)
Babaina et al. (1992)	55-70 (63)	2.425	3,6 %	nc	93 %
Brawer et al. (1992)	>50 (67)	1.249	2,6 %	17 %	94 %
Bretton et al. (1994)	40-89 (64)	1.027	3,5 %	28 %	nc
Catalona et al. (1991)	50-89	1.653	2,2 %	35 %	97 %
Catalona et al. (1993)	50-90 (63)	9.629	3,1 %	33 %	94 %
Chadwick et al. (1991)	55-69	437	1,6 %	11 %	100 %
Cooner et al. (1990)	50-89	1.807	11,7 %	35%	nc
Gustafsson et al. (1992)	55-70	1.780	2,9 %	6 %	nc
Labrie et al. (1992)	45-80	1.002	4,1 %	33 %	nc
Metlin et al. (1993)	55-70 (63)	1.972	2 %	15 %	nc
Perrin et al. (1991)	50-60	863	0,3 %	8 %	nc
Richie et al. (1993)	50-96 (63)	6.630	3,3 %	22 %	99 %

DISCUSION

Con la excepción del estudio de Labrie y cols. los cuales reclutaron la población de una manera randomizada los cálculos de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del PSA están calculados de una manera arbitraria. La prevalencia del CP, el denominador necesario dividir para calcular la sensibilidad y especificidad, es el porcentaje actual de CP en una población. En estos estudios, sin embargo, la prevalencia ha sido definida como el porcentaje de individuos en los cuales el cáncer fue diagnosticado. Esta disparidad entre la prevalencia de la enfermedad real, estimada según autopsias entre un 15-30% de los varones mayores de 50 años⁴³, y la incidencia real que se encuentra en los estudios realizados es responsable en parte de la gran variabilidad de los resultados obtenidos entre unos y otros autores.

El área de la curva ROC para el PSA mayor de 4 ng/ml en el diagnóstico del CP, la cual estima la probabilidad de que un paciente randomizado con cáncer de próstata tenga un valor de PSA mayor que un paciente randomizado con HBP se ha calculado en varios estudios y se estima en 0,64¹⁹³. Una prueba perfecta tendría un área de 1,0 y una prueba sin valor diagnóstico un área inferior a 0,5.

En nuestra serie de pacientes la sensibilidad del PSA es del 91% y la especificidad del 92 %. Sin embargo el marcador se encontraba elevado en 242 participantes y sólo se diagnosticó CP en 31. Esto trae consigo un bajo valor predictivo positivo (13 %) lo cual acarrea biopsiar a un elevado porcentaje de la población. Es decir, se indicaron 68 biopsias en participantes con TR sospechoso y niveles de PSA normales. Se necesitaron en este grupo 19,3 biopsias para diagnosticar un tumor frente a las 15,1 en el grupo con PSA entre 4,1 y 10 ngr/ml y 2,5 biopsias en el grupo con PSA superior a 10 ngr/ml. Sólo tres pacientes con niveles de marcador inferiores a 4 ngr/ml. presentaron CP (Valor predictivo negativo del

DISCUSION

99%). En total se realizaron 300 biopsia para diagnosticar 34 CP (8,8 biopsias para diagnosticar un CP). Si hubiéramos utilizando únicamente el PSA como prueba inicial de evaluación hubiéramos realizado únicamente 242 biopsias diagnosticando 31 tumores. Los tres pacientes obviados presentaban todos un CP localizado (Estadio T2) y edades comprendidas entre los 59 y 62 años. Aunque es posible que estos CP se hubieran detectado con evaluaciones seriadas de PSA en un estadio aun localizado, el no utilizar el TR como prueba inicial de evaluación hubiera supuesto reducir el número de biopsias necesarias para diagnosticar un tumor de 8,8 a 7,8. Ante este hecho y en orden a aumentar la precisión de indicación de biopsia se hacen necesarias otras estrategias diagnósticas basadas en el PSA.

EVALUACION DE LAS COMBINACIONES DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS

La combinación de las restantes pruebas diagnósticas se calcula sobre los 300 pacientes con ECOTR. La mayor sensibilidad es lógicamente para la combinación empleada como pauta diagnóstica pues ha detectado todos los tumores. Presenta, así mismo buena sensibilidad la combinación PSA más ECOTR o TR más DPSA. Sin embargo la especificidad es baja y si tenemos en cuenta que supone hacer ecografía a toda la población sin aumento de la tasa de detección la pauta parece poco recomendable. La especificidad mayor es también para la combinación inicial utilizada en nuestro estudio seguida de el TR sumado a la ECOTR.

**EFICACIA SUMATORIA DE LAS DISTINTAS COMBINACIONES DE PRUEBAS
DIAGNOSTICAS**

	Sens.	Especif.	VP Posit.	VP Negativ	Area ROC
PSA y TR	1	0,89	0,11	1	0,95
PSA y ECOTR	0,97	0,08	0,11	0,95	0,52
TR y DPSA	0,97	0,38	0,16	0,99	0,67
TR y ECOTR	0,73	0,6	0,19	0,94	0,67
DPSA y ECOTR	0,94	0,43	0,17	0,98	0,69

La eficacia de las distintas pruebas diagnósticas a la hora de diagnosticar el CP se presenta en la siguiente tabla. El TR al ser la prueba más específica pues solo requiere 4,47 biopsias para diagnosticar un tumor. Sin embargo si hubiera sido utilizado de forma aislada se habrían obviado 13 tumores. La DPSA hubiera evitado 162 biopsias pero habríamos dejado

DISCUSION

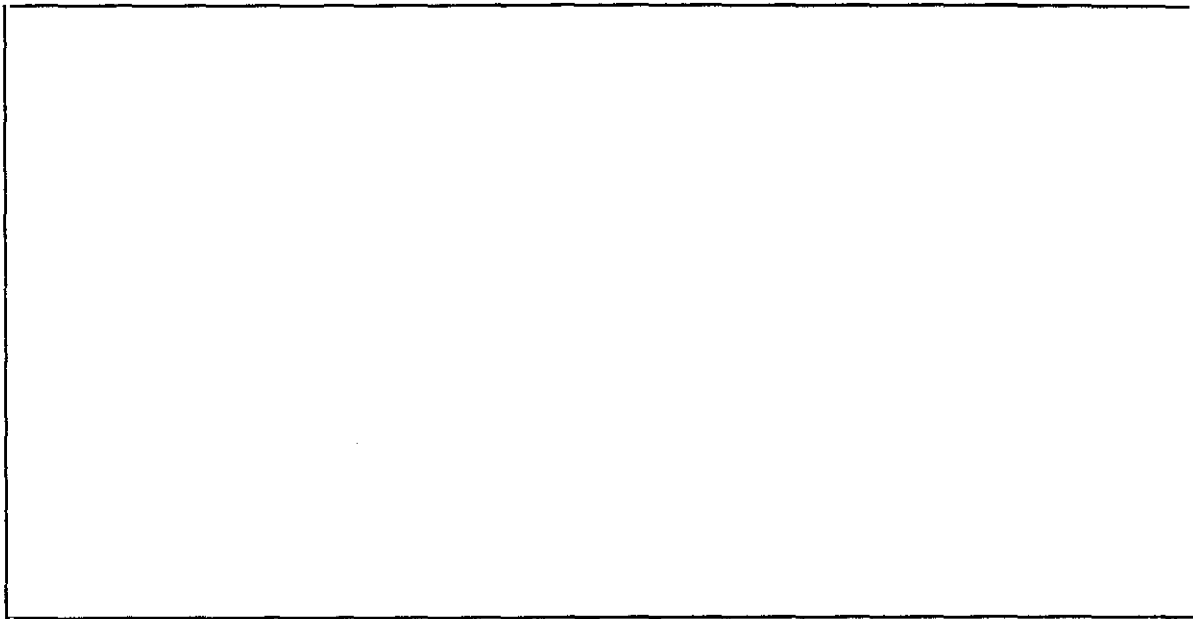
de diagnosticar 6 CP. El PSA se confirma como la prueba que detecta más tumores requiriendo 7,8 biopsias para diagnosticar un tumor.

RENTABILIDAD DE LAS BIOPSIAS EN FUNCION DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS

	CP Detectados por la prueba	Nº Biopsias indica- das por la prueba	Nº Biops para d(x) un Tumor
PSA	31	242	7,8
TR	21	94	4,47
DPSA	28	138	4,92
ECOTR	20	89	4,45
PSA y TR	34	300	8,82
TR y DPSA	33	198	6
TR y ECO	25	130	5,2
ECO y DPSA	32	181	5,65
PSA y ECO	33	278	8,42

DISCUSION

Según la estrategia diagnóstica realizada, y considerando la prevalencia del CP en nuestra zona, la probabilidad de detectar un CP en la población con TR normal es del 2,9 % en el caso de que el PSA oscile entre 4 y 10 ngr/ml. y del 21,8 % si los niveles del marcador son superiores a 10 ngr/ml. En caso de TR sospechoso, la incidencia del CP oscila desde el 5,2 % en caso de que el PSA sea inferior a 4 ngr/ml. al 84,6% si los niveles del marcador son superiores a 10 ngr/ml. Estas tasas de detección son sensiblemente inferiores a las comunicadas por Catalona y cols en 1994⁵³.



GRAF. 36: PROBABILIDAD DE DIAGNOSTICAR CP EN FUNCION DEL TR Y VALORES DE PSA EN NUESTRO MEDIO

ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA ESPECIFICIDAD DEL PSA

En 1995, el PSA es el marcador tumoral clínicamente más útil para el diagnóstico y el manejo del CP. Este marcador presenta una sensibilidad aceptable pero su especificidad es escasa. El incrementar la capacidad del PSA sérico para detectar CP significa aumentar la capacidad de este marcador para diferenciar la HBP del CP (ya que las dos condiciones suelen aparecer en el mismo grupo etareo) e identificar tumores clínicamente significativos y no palpables de una manera precisa. Las lesiones palpables pueden ser identificadas por TR y el PSA no es necesario para reconocerlas. Para incrementar la especificidad del PSA sérico se ha relacionado con circunstancias no tumorales que es sabido pueden modificar los valores del marcador de forma independiente:

1.-FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACION SERICA DEL PSA

1.1: MANIPULACION DE LA PROSTATA

a) **Tacto rectal (TR):** El efecto del TR sobre el PSA sérico es un punto de controversia. La influencia del TR sobre los niveles séricos de la FAP indujeron a pensar que el PSA podría cursar con esta misma conducta. Butler y Yang⁴⁰ al estudiar 60 pacientes encontraron diferencias significativas entre las mediciones de PSA y PAP pre y post TR, especialmente en aquellos con HBP y sugieren la necesidad de hacer la extracción de la muestra antes del TR. Las elevaciones después del TR fueron de 1,5 a 2 veces sobre el nivel previo. Sin embargo Brawer y cols.²⁹ revisaron 16 estudios sobre la influencia del TR en el valor del PSA sin encontrar más del 16% de elevaciones transitorias. Su propio trabajo revela que tanto la PAP como el PSA medidos antes, 5 y 30 minutos después del TR no experimentan variaciones significativas. Crawford y cols.⁶³ realizaron un ambicioso programa de "screening" de CP, incluyendo 2.754 pacientes. Las muestras de PSA se obtuvieron antes, 5 y 20 minutos

DISCUSION

después del TR. Los pacientes con PSA < 10 ng/ml (método Hybritech) presentaron cambios insignificantes. Aquellos con PSA > 10 ng/ml tuvieron variaciones más significativas pero sin relevancia clínica, pues eran subsidiarios de estudios añadidos al rebasar el umbral de normalidad. Estudios posteriores realizados sobre pacientes con HBP, cáncer o prostatitis, de modo randomizado, prospectivo y controlado concluyen que las determinaciones de PSA sérico después del TR es exacta y no compromete la utilidad clínica del marcador⁷⁷.

El que el TR pudiera modificar los valores del PSA no es aplicable en los intentos de aumentar la especificidad del mismo en el diagnóstico del CP.

b) **Biopsia prostática.** En los pacientes sometidos a biopsia de próstata -perineal o transrectal- no debe determinarse el PSA sérico, por lo menos, hasta un mes después de la manipulación, puesto que las elevaciones del marcador son inmediatas, duraderas y tienen relación directa con el número de tomas²⁹⁰ llegando a aumentar hasta 57 veces el valor previo. Es mayor la elevación en pacientes que tienen HBP que los que tienen cáncer⁶⁸.

Teniendo en cuenta la vida media del PSA, después de una manipulación prostática se requerirán 12 días de margen para volverlo a medir. No obstante tras una biopsia prostática, el aclaramiento plasmático del PSA es impredecible y no siempre se elimina según el modelo de la prostatectomía radical, por lo que es necesario esperar cuatro semanas para su nueva medición²⁹⁰.

C) **Resección transuretral de próstata (RTUP).** La resección transuretral de la hiperplasia prostática benigna eleva de modo acentuado el PSA en el post-operatorio inmediato y su retorno a la línea basal se hace de modo gradual a lo largo de un mes. Por el contrario los cambios después de la RTU en tejido maligno son mínimos²⁰⁷. Esta contradicción aparente es producida, teóricamente, porque durante la RTU de la HBP se seccionan acinos

ricos en PSA, cuyo contenido se evacua a la celda prostática, y desde allí se absorben al torrente sanguíneo con el líquido de irrigación. La liberación de enzimas es escasa durante la RTU de la neoplasia maligna pues se seccionan pocas glándulas.

d) **Cistoscopia, ECOTR, Hipertermia prostática, eyaculación.** La **cistoscopia** puede aumentar hasta cuatro veces el valor previo de PSA sérico²⁴⁶. Sin embargo el aumento del PSA tras la **ECOTR** es mínimo²⁹⁰. Después de la **hipertermia prostática** como tratamiento para la HBP tampoco se han encontrado alteraciones significativas para el marcador¹⁶¹. La **eyaculación** parece no alterar tampoco los niveles de PSA¹⁰⁷.

1.2: PATOLOGIA PROSTATICA BENIGNA

a) **Prostatitis.** Morote y Genollar¹⁷⁹ encontraron que el 10% de los pacientes con prostatitis tenían un PSA anormalmente elevado. En otros estudios se eleva este porcentaje al 100% de los casos con una media de PSA de 28,5 ng/ml¹⁸⁹. Parece ser que el mecanismo implicado en esta elevación se basa en que la respuesta inflamatoria a la infección bacteriana de la próstata puede originar una fuga de PSA con elevación de las concentraciones séricas de este marcador. Si tras el tratamiento antimicrobiano oportuno persiste una elevación clara del marcador está indicada la realización de una biopsia en orden a descartar un posible CP concomitante.

b) **Neoplasia intraepitelial prostática (PIN).** Se la conoce también como displasia intraductal o hiperplasia atípica. Estudios inmunofenotípicos han establecido una relación estrecha entre esta patología y el adenocarcinoma prostático, sugiriéndola como lesión premaligna²⁷. Brawer y cols.³⁰ opinan que la PIN es responsable del aumento de PSA en

DISCUSION

muchos pacientes con HBP. Analizando exhaustivamente las piezas patológicas de 81 pacientes sometidos a adenomectomía abierta o endoscópica y comparando los niveles de PSA pre-operatorio y los hallazgos histopatológicos encontraron que el 31% tenían PIN y su media de PSA era 4 ng/ml (0,3-22,3); 32% presentaban HBP y su media de PSA fue de 2,1 ng/ml (0,3-4,7). Se identificaron 17% de CP siendo su media de PSA fue 5,9 ng/ml (0,9-234).

Un punto de controversia es si la PIN es la única responsable del aumento del PSA o quizás también influya un posible cáncer asociado oculto. El mismo grupo de Brawer ha revisado recientemente 21 pacientes inicialmente diagnosticados como PIN. En la nueva biopsia todos los casos identificados como PIN 2 o 3 y el 18% de los PIN 1 tenían cáncer de próstata. En todos estos nuevos casos de CP el primer PSA sérico estaba por encima de 4 ng/ml. La conclusión práctica es que todo paciente con PIN y PSA elevado requiere una nueva biopsia³¹.

c) **Hiperplasia benigna de próstata (HBP).** El PSA se detecta en cualquier hombre, sea este un joven con una próstata pequeña y normal, un anciano con HBP o un hombre de cualquier edad con CP. Si se considera que hacia los 60 años de edad el 50% de los hombres desarrollan hiperplasia de próstata y a los 80 años este porcentaje se eleva al 80%¹³³, y que el CP es prevalente en estos grupos etareos, se entiende la importancia de conocer la influencia de la HBP sobre la concentración sérica de PSA. Se han realizado varios estudios que evalúan esta influencia. En la siguiente tabla presentamos algunos de ellos:

**CONCENTRACIÓN DE PSA SÉRICO EN PACIENTES CON HBP CONFIRMADA
HISTOLOGICAMENTE. (Método Tandem R-PSA)**

	Nº (%) de pacientes con intervalos específicos PSA			
	nº pacientes	0-4 ng/ml	4,1-10 ng/ml	>10,1 ng/ml
Hudson y cols.¹²⁸	168	133 (79)	32 (19)	3 (2)
Armitage y col.¹⁰	91	48 (53)	32 (35)	11 (12)
Oesterling y col.¹⁹¹	72	34 (47)	31 (43)	7 (10)
Ercole y col.⁹³	357	282 (79)	64 (18)	11 (3)
TOTALES	688	497 (72)	159 (23)	32 (5)

En general los varones con HBP presentan una mayor incidencia de PSA elevado que la población normal. Stamey y cols.²⁴⁶ fueron los primeros en cuantificar la contribución relativa de la HBP y el CP a la concentración sérica del PSA. Compararon pre y post-operatoriamente el valor del PSA en 90 varones intervenidos de resección transuretral de próstata y en 7 de adenomectomía abierta. Las concentraciones de PSA se encontraban elevadas en (>2,5 ng/ml para una determinación PSA policlonal "Pros-Chek assay") el 86% de los pacientes preoperatoriamente. La contribución al PSA sérico de la BPH se calculó en 0,31 ng/ml por gramo de tejido en el grupo intervenido mediante RTU-P y 0,29 ng/ml en el grupo intervenido mediante prostatectomía abierta. Estos mismos autores también compararon en un estudio morfométrico la contribución del CP al PSA sérico y la cifraron en 3,5 ng/ml por cc. cáncer en la pieza de cirugía²⁴⁸. Estos resultados muestran, que a igualdad de volumen, un CP produce aproximadamente diez veces más de incremento en el PSA sérico que la HBP.

Otros estudios morfométricos¹⁹⁹ realizados sobre especímenes de prostatectomía radical

DISCUSION

han sido incapaces de confirmar la correlación entre el volumen de la glándula prostática y la concentración sérica de PSA determinada preoperatoriamente. Stamey y cols. opinan que las elevaciones atribuibles al cáncer en esta serie de pacientes puede enmascarar la elevación debida a la HBP ²⁴⁸.

Weber y cols²⁷⁹ estudiaron el PSA sérico en varones con HBP clínica tratados con agonistas de LHRH. Demostraron que la mejor correlación con el PSA se encontraba entre el peso del componente epitelial y no con el volumen total de la glándula. También demostraron que el porcentaje de dicho componente epitelial es variable de una glándula a otra lo cual podría justificar diferencias en el cálculo de PSA por gramo de tejido hiperplásico.

Sin embargo hay que recordar que la expresión de PSA es mayor en la HBP que en el cáncer cuando se analiza las células prostáticas mediante técnicas de inmunohistoquímica o de hibridación "in situ"²¹⁰. El hecho de que en el cáncer la concentración de PSA sérico sea mayor se debe o bien a la mayor densidad de células epiteliales en el tejido maligno, comparado con el tejido benigno que tiene mayor proporción estroma-epitelio o a una mayor alteración de la arquitectura prostática en el cáncer lo que permita que el PSA puede difundir desde los acinis hasta el estroma, pasando posteriormente a la circulación sistémica a través de los vasos linfáticos y los capilares sanguíneos.

En nuestra serie de pacientes el PSA se correlacionó con el volumen prostático ($r=0,42$). Excluyendo los pacientes con CP en los que los valores de PSA eran altos y podrían sesgar los datos medios los varones con volumen prostático inferior o igual a 30 cc. presentaban una media de PSA de 3,61 ngr/ml (mediana 4,1). En aquellos con volumen de 31-60 cc. la media del PSA fue de 6,17 ngr/ml (median 5,9). Si el volumen prostático era superior a 60 cc la media del PSA alcanzó valores de 8 ngr/ml (mediana 7,9). La comparación entre los grupos fue estadísticamente

significativa.

Independientemente de las posibles diferencias que se puedan apreciar en la mayor o menor contribución de la HBP al PSA sérico el volumen prostático se considera como la variable no tumoral que más puede influir en el PSA sérico. Esta relación como discutiremos más adelante se ha empleado para intentar aumentar la especificidad del PSA en el diagnóstico del CP ²⁴⁸.

1.3: RITMO CIRCADIANO:

Como han sido demostradas variaciones diurnas e impredecibles en los niveles de PAP séricos, varias investigaciones han ido encaminadas a comprobar fluctuaciones diurnas o circadianas en los niveles de PSA. Así Dejter y cols⁸² determinaron los niveles de PAP y PSA cada cuatro horas en sujetos sanos, afectados de HBP y CP. Las fluctuaciones en los niveles de PSA no eran estadísticamente significativas, independientemente del grupo considerado. Se ha comprobado también que no existen diferencias en los valores del PSA sérico en función del momento del día en que se obtuvieron las muestras⁸⁹. De todo esto se deduce que no existe un momento concreto del día para recoger la muestra independientemente de la patología sospechada.

1.4: EDAD:

Según un estudio de Oesterling y cols¹⁹⁵ realizado sobre 537 varones sanos de 40-79 años, la media del PSA se incrementa cada década en pacientes sin evidencia histológica de CP. El coeficiente de correlación entre PSA sérico y edad fue de $r = 0,43$. Entre 40 y 49 años no encontraron ningún varón con PSA mayor de 4 ng/ml pero en los mayores de 70 años el 19% presentaban un PSA patológico sin evidencia de CP. Estos autores calcularon que la tasa de crecimiento anual del PSA en pacientes sanos es del 3,2% anual y propusieron una tabla de niveles de referencia ajustando los niveles del marcador a la edad del paciente. Este tema será

DISCUSION

comentado ampliamente al exponer las estrategias para aumentar la especificidad del PSA en el diagnóstico del CP.

En nuestra serie de pacientes la media de PSA en los varones menores de 55 años fue de 1,33 ngr/ml. Progresivamente los valores fueron ascendiendo hasta ser de 3,04 ngr/ml en los participantes mayores de 70 años. La correlación del PSA con la edad fue de $r=0,3$.

El hecho de que la edad modifique por si misma los valores del PSA es una circunstancia controvertida. Algunos autores opinan que este incremento anual podría ser debido a la mayor frecuencia de HBP que sucede con el envejecimiento de la población. Sin embargo estudios realizados por Collins y cols.⁵⁸ determinan que la asociación del PSA con la edad es **independiente** de la relación de este marcador con la HBP. En nuestro trabajo y mediante un análisis multivariante se confirmó esta relación independiente ($r=0,46$; $p<0,001$), es decir no todos los cambios producidos en el PSA por la edad se pueden explicar por una relación de esta variable con el volumen prostático.

El mecanismo que justifique el aumento del PSA con la edad se puede hallar en un incremento de las zonas de microinfartos prostáticos que aumentan la concentración del marcador o de pequeños focos microscópicos de adenocarcinoma.

2.-ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL USO DEL PSA COMO MARCADOR TUMORAL

2.1:DENSIDAD DEL PSA:

El concepto de Densidad del PSA (DPSA) fue introducido por Benson y cols.¹⁸ y corresponde a la razón entre el nivel sérico del PSA y el volumen prostático determinado mediante ECOTR. En el estudio inicial de este grupo, realizado en un total de 61 pacientes, el valor medio e la DPSA del grupo diagnosticado de HBP fue de 0,04 frente a 0,58 en los 58

DISCUSION

pacientes con diagnóstico de CP. Posteriormente este mismo grupo de autores ha establecido la utilidad del nivel de 0,15 en la DPSA para discriminar entre HBP y CP localizado en pacientes con PSA sérico entre 4 y 10 ngr/ml¹⁹. Estos estudios han sido cuestionados en base al desconocimiento de la incidencia de cáncer en pacientes con DPSA inferior a 0,15 al no someter a este grupo de pacientes a biopsia prostática, además de no realizar biopsias aleatorias sino dirigidas a zonas ecográficamente sospechosas³². Este error no ha sido cometido en nuestra serie. Al biopsiar a todos los pacientes con PSA superior a 4 ngr/ml. independientemente de sus niveles de DPSA, nos permite evaluar de forma prospectiva la eficacia de este parámetro en el diagnóstico del CP.

Seaman y cols.²³⁷ han estudiado 3.494 varones sometidos a screening de CP en los que se comparan la DPSA con el PSA y relaciona ambos con los hallazgos del examen digital y la ECOTR. En este estudio los autores demuestran la utilidad de la PSAD, especialmente en los varones cuyo nivel de PSA osciló entre 4,1 y 10 ngr/ml. En sus conclusiones consideran que si el nivel de PSA es igual o inferior a 4 ngr/ml. la determinación del volumen prostático y el cálculo de la DPSA no es necesaria si el examen rectal es normal y la biopsia prostática no es recomendable. Cuando el nivel de PSA se sitúa entre 4,1 y 10 ngr/ml. y el TR es normal, la determinación del volumen prostático es importante y en consecuencia cuando la DPSA es igual o superior a 0,15 recomiendan la realización de biopsia prostática sistemática y si es inferior a 0,15 controles seriados con TR y PSA. Este estudio presenta el inconveniente ya comentado de no biopsiar a aquellos participantes con DPSA inferior a 0,15.

Se han realizado otros estudios que pretenden evaluar la eficacia de la DPSA en el diagnóstico del CP. Kalish y cols.¹³⁹ introducen el concepto de DPSA referido a la zona transicional de la glándula prostática. En la práctica, la distinción ecográfica de esta zona no siempre es posible por

DISCUSION

lo que el margen de error en su apreciación hace que este criterio sea de difícil aplicabilidad clínica.

Meshref y cols.¹⁷⁶ analizando una serie de 325 pacientes con TR normal y niveles intermedios de PSA sometidos a biopsias sistemáticas concluyen que su uso puede reducir en un 33% el número de biopsias prostáticas disminuyendo únicamente la tasa de detección en un 3 %.

Existen otros trabajos que cuestionan la eficacia de la DPSA. La relación componente epitelial/estromal de la próstata puede variar de un paciente a otro y dado que el PSA es producido solo por el epitelio puede que dos próstatas de tamaño similar produzcan distintas cantidades de PSA²⁷⁹. Esto podría justificar los datos obtenidos por el grupo de Catalana⁵⁴ entre 161 varones con TR normal y PSA intermedios sometidos a biopsias aleatorias. En este grupo encuentran 16 carcinomas en 120 pacientes con DPSA inferior a 0,15 (13%) y 17 en 41 pacientes con DPSA igual o superior a 0,15 (41 %). En esta serie si se hubiera utilizado la DPSA se hubiera reducido en 75 % el número de biopsias, a expensas de no diagnosticar un 48 % de carcinomas potencialmente curables. Este mismo grupo de trabajo⁵³ en un análisis de la selección del óptimo nivel de corte para el PSA sigue estimando que por encima de 4 ngr/ml la realización de biopsias sistemáticas es mandatoria y concluyen que el criterio de DPSA permite un notable incremento de la especificidad a expensas de una disminución en la tasa de detección excesivamente alta.

En nuestra serie La DPSA detectó 28 de los 34 CP diagnosticados (82%). De las 300 ECOTR realizadas solo fue positivo en 110 y existía realmente CP en 28 (Valor Predictivo Positivo del 20%).

DISCUSION

Si consideramos únicamente el grupo donde más valor podría tener la DPSA, (n=197 varones con PSA entre 4 y 10 ngr/ml.) se habrían realizado 89 de las 197 biopsias realizadas (45%) pero se habrían dejado de diagnosticar 2 de los 13 tumores detectados en este grupo. Es decir habríamos disminuido la tasa de detección en un 15 %. De los 89 participantes con PSA entre 4 y 10 ngr/ml. solo tenían CP 11 (12%). La sensibilidad en este grupo fue del 84% con una especificidad del 58 %. El valor predictivo positivo fue del 12 %. La curva bajo la curva ROC de 0,71 (sd=0,06).

TABLA 2x2 DE DPSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CP

(197 VARONES CON PSA 4,1-10 ngr/ml.)

	Cáncer de Próstata	No Cáncer de Próstata	
DPSA > 0,15	11	78	89
DPSA ≤ 0,15	2	106	108
	13	184	197

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,84	0,58	0,12	0,98	0,71 (SD=0,06)

Si consideramos el grupo de pacientes con PSA 4,1-10 ngr/ml. y TR normal (los que presentarían TR sospechoso no se beneficiarían de aplicar el concepto de DPSA pues estaría en todos los casos indicada la biopsia prostática) resultaría la siguiente tabla de 2x2:

TABLA 2x2 DE DPSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CP
(171 VARONES CON PSA 4,1-10 ngr/ml. y TR NEGATIVO)

	Cáncer de Próstata	No Cáncer de Próstata	
DPSA > 0,15	4	69	73
DPSA ≤ 0,15	1	97	98
	5	166	171

Sensibilidad	Especificidad	Valor Predict. +	Valor Predict. -	Area ROC
0,8	0,58	0,05	0,98	0,69 (SD=0,11)

En este grupo de 171 pacientes solo se diagnosticaron 5 CP. De ellos 4 hubieran sido detectados por la DPSA (80%). La disminución del número de biopsias a 42% de las realizadas hubiera acreado una pérdida de diagnóstico del 20% en este grupo poblacional. Los parámetros de eficacia de la prueba son similares a los del grupo de varones con PSA entre 4 y 10 ngr/ml. en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo. Sin embargo disminuye el valor predictivo positivo del 12 al 5%. El área bajo la curva ROC, lógicamente también disminuye siendo solo de 0,69 (sd=0,11).

2.2: FORMAS MOLECULARES DEL PSA

La aplicación clínica de la cuantificación de las formas moleculares del PSA en el diagnóstico precoz del CP ha sido sugerida tras la observación de que la concentración sérica del

DISCUSION

complejo PSA-ACT es superior a la del PSA libre en pacientes con CP mientras que esta relación se invierte en pacientes con HBP, en los que el PSA libre es la forma predominante en el suero²⁵³. Christensonsson y cols.⁶⁵ han analizado las concentraciones séricas de PSA libre y PSA-ACT, observando que el cociente medio de PSA libre/PSA total fue 0,16 en 144 pacientes con HBP y 0,28 en 66 pacientes con CP. Además observan que manteniendo una sensibilidad del 90 % en el caso de aplicar el criterio de PSA total, la especificidad fue del 55% mientras que cuando se utilizó el cociente PSA libre/PSA total de 0,18 se incrementó hasta el 73 %.. Estudios similares realizados por Catalona y cols.⁵⁵ sobre 180 varones con PSA superior a 4 ngr/ml a los que se realizó biopsia prostática sextante y cálculo del PSA libre, llegan a la conclusión de que es posible reducir el número de biopsias realizadas en un 39 % con una pérdida diagnóstica del 7 % de los CP en todo caso el valor del PSA libre es máximo en niveles de PSA que oscilen entre 4 y 20 ngr/ml.

Desgraciadamente y al inicio de nuestro estudio (año 1993) no estaba disponible en nuestro país la posibilidad de determinar los valores del PSA libre. Por esta razón no pudieron ser incluidos en este trabajo.

2.3: RANGOS ESPECIFICOS DE PSA POR EDAD

El rango normal del PSA fue establecido entre 0,0 y 4,0 ngr/ml y ha sido utilizado hasta la fecha para los inmunoanálisis Tandem-R e IMX. No obstante en distintas observaciones se ha observado un incremento de las concentraciones séricas del PSA con la edad¹⁸⁰. Oesterling y cols.^{195,196} estudiaron 471 varones mediante determinación sérica del PSA, TR y ECOTR, en los que no existió evidencia alguna de CP y relacionaron la edad con el volumen prostático y el nivel sérico

DISCUSION

del PSA, encontrando que existe una correlación entre el la edad, el volumen prostático y el nivel del PSA. Sin embargo, cuando analizan la edad y la DPSA también encuentran una correlación positiva por lo que sugieren que es independiente del volumen prostático, la edad es un factor independiente que influye en los niveles del PSA. Así mismo establecen unos rangos específicos de PSA por intervalos de edad que oscilan entre 0,0 y 2,5 ngr/ml. en el intervalo de 40 a 49 años, entre 0,0 y 3,5 ngr/ml. entre 50 y 59 años, entre 0,0 y 4,5 ngr/ml. en el intervalo de 60 a 69 años y entre 0,0 y 6,5 ngr/ml entre 70 y 79 años. Utilizando estos rangos de PSA, los autores observan que si hubieran utilizado el rango normal entre 0,0 y 4 ngr/ml, en el 1% de los varones entre 40 y 59 años hubiera existido sospecha de cáncer mientras que entre 60 y 79 habría sido del 15 %. Por contra cuando se aplican los mencionados rangos de edad por debajo de 60 años el porcentaje de varones a los que se habría indicado biopsia prostática hubiera sido del 3% y del 9% por encima de esa edad. Oesterling y cols. concluyen que mediante la aplicación de este nuevo criterio un mayor número de varones jóvenes pueden ser biopsiados con el consiguiente incremento en el diagnóstico de cánceres prostáticos en una edad en la que está justificado el tratamiento curativo de la neoplasia mientras que existiría una reducción del número de biopsias en las edades en las que el diagnóstico precoz tiene menor importancia. Además al aplicar este criterio se evita la práctica rutinaria de ECOTR para evaluar la DPSA con la consiguiente reducción del gasto.

El incremento de la concentración sérica del PSA con el aumento de la edad en ausencia de CP clínicamente detectable también ha sido estudiado por otros autores. Dalkin y cols.⁷⁸ estudiaron 5.226 pacientes y demostraron que el percentil 95 de normalidad era de 3,7 ngr/ml en los varones de 50-54 años de edad; 4 ngr/ml para varones de 55-59 años; 5,4 ngr./ml. para varones de 60 a 64 años; 6,2 ngr/ml para varones de 65-69 años y 6,6 ngr/ml en aquellos cuya edad estaba comprendida entre 70 y 79 años. Los intervalos de normalidad de PSA para estos

DISCUSION

autores, después de añadir dos desviaciones standard a la media se presentan en la siguiente tabla:

INTERVALOS DE NORMALIDAD PARA EL PSA SEGUN DIVERSOS INTERVALOS ETAREOS^{78,195}

OESTERLING Y Cols:

	Rango Referencia
40-49 años	0 - 2,5
50-59 años	0 - 3,5
60-69 años	0 - 4,5
70-79 años	0 - 6,5

DALKIN Y Cols:

	Rango Referencia
50-59 años	0 - 3,5
60-69 años	0 - 5,4
70-79 años	0 - 6,3

Dalkin y cols. en su serie de 6.116 varones sometidos a un programa de screening no recomiendan la aplicación de los rangos específicos de edad ente 50 y 74 años y mantienen como mejor criterio el nivel máximo de PSA en 4 ngr/ml.

Recientemente, Lankford y cols.¹⁵¹, en una serie de screening de 10.024 individuos, han analizado la aplicación de los rangos específicos de edad y el rango convencional, observando un efecto de la edad sobre la concentración sérica del PSA similar a la descrita por Oesterling y cols. En este estudio en el que se realizaron un total de 865 biopsias prostáticas, por debajo de 60 años encontraron una sensibilidad y especificidad muy similares para ambos criterios, mientras que por encima de 60 años se observó un incremento de la especificidad cuando se biopsió en función del rango específico de edad. La conclusión del estudio es que esta aportación sobre el PSA es interesante aunque queda pendiente por evaluar si la disminución de la sensibilidad justifica el aumento conseguido en la reducción del número de biopsias.

DISCUSION

En nuestra serie de 2.691 varones en los que disponemos de datos de edad, PSA se observó una relación estadísticamente significativa entre ambas variables ($r=0,3$; $p<0,001$). Considerando los 300 pacientes en los que se realizó ECOTR y se calculó el volumen prostático, se puede apreciar que la relación PSA-Edad es independiente del volumen prostático. Sin embargo al relacionar la edad con la DPSA se obtuvo un coeficiente de correlación discreto ($r=0,1$) lo cual denota una fuerza de asociación escasa. En varones menores de 50 años la media de la DPSA fue de 0,13 y fue ascendiendo progresivamente hasta alcanzar la cifra de 0,19 en aquellos participantes mayores de 70 años. Los cálculos están realizados excluyendo aquellos pacientes con CP pues sus valores de PSA, más altos que la población normal podrían sesgar los resultados.

CORRELACION EDAD-DPSA

	n	Media DPSA	Rango DPSA	SIGNIF.
50-55 años	48	0,13	0,01-0,40	NO
56-60 años	46	0,13	0,02-0,48	
61-65 años	78	0,16	0,02-0,56	NO
66-70 años	62	0,17	0,01-0,48	
> 70 años	66	0,19	0,02-0,62	

Analizando los datos obtenidos se puede observar que al igual que en el estudio de Lankford y cols.¹⁵¹ se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la DPSA de menores de 60 años comparándola con los que tiene más de esta edad. La comparación entre los distintos grupos etareos sucesivos no revela cambios significativos.

DISCUSION

Al calcular el percentil 95 del PSA, de la misma forma que Oesterling y cols. calcularon sus rangos específicos, se obtuvieron los siguientes valores: en menores de 55 años el nivel de marcador máximo que podría considerarse normal es de 3,3. Entre 56 y 60 años de 0 a 4,3. De 61 a 65 años de 0 a 6,8; de 66 a 70 años de 0 a 7 ngr/ml. Finalmente en varones mayores de 70 años podría considerarse normal valores entre 0 y 8,7 ngr/ml. Llama la atención que los valores obtenidos son sensiblemente más altos que los comunicados por Oesterling y Dalkin. Esto significa que en nuestro medio se diagnostican CP con PSA más altos que en otras zonas de mayor prevalencia de la enfermedad como en los países de América del Norte.

COMPARACION RANGOS PSA-EDAD DISTINTAS SERIES

	Oesterling y Cols.	Dalkin y Cols.		Nuestros Resultados
40-49 años	0 - 2,5			
50-59 años	0 - 3,5	0 - 3,5	50-55 años	0-3,3
60-69 años	0 - 4,5	0 - 5,4	56-60 años	0-4,3
70-79 años	0 - 6,5	0 - 6,3	61-65 años	0-6,8
			66-70 años	0-7
			> 70 años	0-8,7

En nuestra serie de pacientes se han indicado, utilizando el criterio de considerar patológico un PSA superior a 4 ngr/ml. se han realizado 33 biopsias en varones de 50 a 55 años; 34 en aquellos con edad comprendida entre 56 y 60 años; 61 entre los que tenían 61 y 65; 53 entre los que tenían 66 y 70 años y 61 en los que tenían una edad superior a 70 años. Utilizando nuestros los

DISCUSION

distintos rangos de edad se hubieran realizado las biopsias que aparecen en la tabla adyacente.

Para su cálculo no se han estimado el TR.

BIOPSIAS INDICADAS QUE HUBIERAN SIDO INDICADAS POR RANGOS DE EDAD

	Nº Biopsias por PSA > 4	Biopsias por Rangos Oesterling	Biopsias por rangos Dalkin	Biopsias por nuestros rangos
50-55 años	33			51
56-60 años	34	96	96	29
61-65 años	61			26
66-70 años	53	93	67	18
> 70 años	61	39	41	25
TOTAL	242	278	204	149

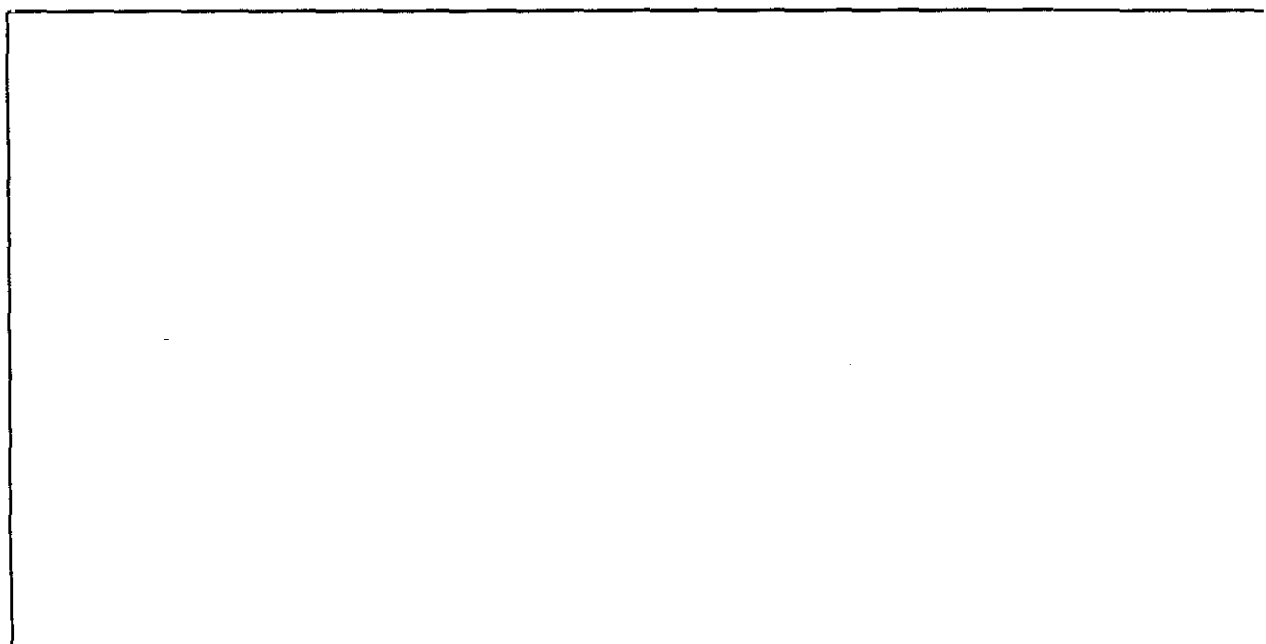
Como se puede apreciar por la tabla anterior tanto los Rangos de edad definidos por Dalkin y cols. , Oesterling, como los calculados en nuestro estudio ofrecen una reducción en el número de biopsias indicadas por el PSA.

Sin embargo esta reducción en el número de pacientes biopsiados que en nuestro caso llega a ser del 50% conlleva una disminución importante en la sensibilidad a la hora de detectar CP. En menores de 55 y mayores de 70 años se habrían diagnosticado todos los CP. Sin embargo en el grupo de 55 a 60 años se habría obviado un tumor; 7 en los que tenían una edad entre 61 y 65 años y 4 entre aquellos de 66 a 70 años. Globalmente se habrían dejado de diagnosticar un 35% de los CP, todos ellos en individuos con expectativas de vida mayor a 10 años. La sensibilidad

DISCUSION

de la prueba fue sólo del 65 % aunque se logró aumentar la especificidad al 95%. Por esta razón, el uso aislado de los Rangos de PSA-Edad nos parece poco válido.

El aplicar conjuntamente el TR con los rangos de edad puede ser más prometedor. Aplicando conjuntamente las dos pruebas conseguimos elevar la sensibilidad del 65 al 85%, disminuyendo la especificidad solamente del 95 al 92%. El área bajo la curva ROC se eleva de 0,79 a 0,89. Con esta aproximación se disminuyen en un 26% el número de biopsias pero se dejan de diagnosticar 5 tumores (14,7 %), todos ellos en menores de 71 años. Estos resultados son similares a los obtenidos por Bangma y cols.¹³ en su estudio de 1.726 varones con edades comprendidas entre 55 y 76 años en donde aplicando los rangos consiguen una reducción en el 37% de sus biopsias realizadas pero a costa de disminuir en un 12% su tasa de detección de CP no palpables. En ningún caso la estrategia es superior al uso conjunto de TR y PSA en el grupo total de la población.



GRAF. 36: DETECCION DE CP POR TR Y RANGOS PSA-EDAD

EFICACIA TR+PSA VERSUS TR + RANGOS PSA-EDAD

	Sensib.	Especif.	Valor Pred. +	Valor Pred. -	ROC
TR + PSA	1	0,89	0,11	1	0,95
TR + RANGOS	0,85	0,92	0,13	0,99	0,89

Como conclusión de este apartado podemos decir que los rangos de PSA-Edad son útiles en los grupos etareos extremos. Por un lado en menores de 60 años aporta una estrategia más agresiva en el diagnóstico del CP, pues al considerar patológico valores de PSA superiores a 3,3 ngr/ml. incrementa el número de biopsias de 67 a 80 (19,4%). Esta podría ser una estrategia aceptable pues en este grupo poblacional, con mayores expectativas de vida, son los mayores beneficiarios potenciales de cualquier programa de detección precoz. En el grupo con edad superior a 70 años todos los CP son detectados por nuestros Rangos. Si se hubieran aplicado se hubieran disminuido las biopsias de 61 a 25 (41%) en este grupo etareo.

2.4: VELOCIDAD DEL PSA

Otra técnica para incrementar la utilidad clínica del PSA es monitorizar los cambios producidos en este marcador a lo largo de una unidad definida de tiempo. A esta técnica se la ha llamado "**Velocidad del PSA**" o "cambios longitudinales del PSA sérico". En el estudio original (Baltimore Longitudinal Study of Aging) de Carter y cols.⁴⁵ los autores realizan un análisis longitudinal retrospectivo de los niveles séricos de PSA en 54 varones seguidos durante un período que osciló entre 7 y 25 años, demostrando que la tasa de elevación del PSA en el tiempo es un método eficaz para diferenciar entre varones con HBP y aquellos que desarrollaron CP. Un incremento anual de 0,75 ngr/ml. o superior fue indicativo de la existencia de cáncer, siendo posible su diagnóstico hasta nueve años antes de su detección clínica. Por el contrario, los pacientes que no desarrollaron enfermedad prostática o fueron diagnosticados de HBP presentaron incrementos de PSA siempre inferiores a 0,75 ngr/ml/año. De esta manera un paciente con un PSA de 2,0 ng/ml que presenta al año siguiente valores de 3,2 ng/ml tiene un alto riesgo de presentar un CP (a pesar de tener valores inferiores al rango de referencia normal -4 ng/ml-) y debería ser evaluado mediante ECOTR y biopsia. Usando este punto de corte la especificidad fue del 90% comparándola con el 60% del PSA a un valor de 4 ng/ml. Brawer y cols.³² en un estudio de "screening" realizado en 693 varones han determinado que un incremento anual del 20% en el nivel sérico del PSA es altamente sugestivo de la presencia de carcinoma oculto en aquellos individuos que previamente habían sido evaluados y no se había detectado su existencia. Catalona et al.⁵² han estimado que una velocidad del PSA de 0,8 ngr/ml/año tiene una eficacia del 69 % en el diagnóstico de pacientes con cáncer en una serie de 900 pacientes sometidos a "screening" periódico. La Velocidad de PSA fue de 2,18 ngr/ml./año en pacientes con Cáncer y 0,48 en los participantes en los que no se detectó tumor.

DISCUSION

Nuestro estudio de Velocidad del PSA se realizó sobre 913 participantes en los que no se había detectado CP en la primera evaluación. Se utilizaron como criterios de biopsia la elevación anual del marcador superior a 0,7 ngr/ml/año o la existencia de unos niveles de marcador superior a 4 ngr/ml. No se realizó nuevo TR pues las diferencias observadas en un año son en la mayoría de las ocasiones subjetivas y debidas más a la variabilidad interpersonal que a verdaderos cambios en la glándula prostática¹⁷². No existieron diferencias significativas entre la media de edad, IPSS o distribución en los distintos grupos etareos de esta muestra comparada con la distribución del grupo total del estudio por lo que los resultados obtenidos son igualmente extrapolables a la globalidad de la población.

El primer dato que llama la atención es que tras realizar un nuevo PSA (PSA2), se observa descenso del marcador en el 57% de los casos (n=521), porcentaje significativamente más alto que en el que se observa ascenso del mismo (n=299; 33%). Sólo en un 10 % de los casos no se apreciaron variaciones. Esto se puede explicar por dos motivos, el primero es la variabilidad del marcador y en especial las elevaciones puntuales que se detectan cuando existen procesos congestivos o inflamatorios subclínicos. Oesterling y cols.¹⁹⁵ han encontrado variaciones anuales de un grupo de varones sin CP, cuya concentración media de PSA fue de 1,3 ngr/ml, que han oscilado entre -75% y +793%. La segunda posible explicación es que la mayoría de los participantes en nuestro estudio de velocidad del PSA son menores de 60 años. Este grupo tiene una prevalencia de Hiperplasia Benigna de Próstata del 3,8 %, significativamente menor que la de los mayores de esta edad (18,28%). Esto se corrobora con el hecho de que los pacientes más jóvenes tuvieron IPSSA significativo en torno al 5% frente al 10% en los participantes mayores de 60 años.

También se detectaron diferencias entre el IPSSA significativo de los pacientes con TR normal

DISCUSION

(5,91 %) frente a los que tenían dicha prueba sospechosa (13,72 %). La asimetría en el TR como criterio aislado se comportó en criterios de aumento del PSA de forma similar a si el TR era rigurosamente normal.

Independientemente de las oscilaciones detectadas en el PSA y de sus posibles causas destaca que según nuestra estrategia se diagnosticaron 7 CP y 11 PIN (Tasa de detección del 0,76 % si consideramos solo los CP y del 1,97 % si consideramos significativo diagnosticar un PIN). Estos datos nos parecen importantes ya que se trata una población a la que ya previamente se les había realizado un rastreo y se les había considerado inicialmente sanos.

Ninguno de los tumores detectados presentaba metástasis y 5 (71%) estaban clínicamente localizados. Todos fueron diagnosticados en varones con edad menor de 70 años, por lo que consideramos significativa su detección.

La media de IPSA en los pacientes sin CP fue de -0,15 y de 2,07 en individuos con CP. las diferencias detectadas fueron estadísticamente significativas.



GRAF. 38: COMPARACION MEDIAS DE IPSA EN PARTICIPANTES CON Y SIN CP.

Analizando las biopsias realizadas se puede observar que la mayor rentabilidad se obtiene cuando el IPSA es mayor de 0,7 ngr/ml. (9,6 biopsias para diagnosticar un CP). Utilizando este único criterio diagnosticamos el 85% de los tumores. Si el marcador es superior a 4 ngr/ml. pero no ha ascendido respecto al control previo de una manera significativa se requieren 59 biopsias para diagnosticar un CP y solo se diagnostica un tumor. A la vista de estos datos se podría concluir que este grupo se podría haber evitado la realización de ECOTR con biopsia con una pérdida diagnóstica no superior al 15 %. Se puede confiar que evaluaciones sucesivas hubieran

podido ser diagnosticados en un estadio aun localizado.

RENTABILIDAD DE LAS BIOPSIAS. ESTUDIO DE VELOCIDAD DEL PSA

	N° Biopsias	CP Diagnost.	CP perdidos	Biops./Tumor
IPSA > 0,7 ngr/ml	47	6	1	7,83
PSA2 > 4 ngr/ml sin IPSA > 0,7 ngr/ml.	59	1	6	59

RESULTADOS DIVERSOS ESTUDIOS DE VELOCIDAD DEL PSA

	n	Rango Edad (Media)	N° CP	CP Localiz.	VPP IPSA
Brawer et al. ¹⁹⁹³	701	> 50 (67)	1,7 %	93 %	8 %
Catalona et al. ¹⁹⁹³	9.333	50-90 (63)	2,1 %	97 %	22 %
Mettlin et al. ¹⁹⁹³	1.899	55-70 (63)	1,2 %	96 %	9 %
Presente estudio	913	>49 (59)	0,76 %	71 %	13 %

La valoración global de las pruebas empleadas aisladamente o en conjunto se presenta en la siguiente tabla. Como se puede apreciar la sensibilidad más alta es para el PSA2 > 4 ngr/ml. o cualquiera de las combinaciones que incluya esta prueba (sensibilidad=100%). Sin embargo la especificidad más alta así como el mejor valor predictivo positivo es para el IPSA como prueba

DISCUSION

aislada (0,95). La evaluación conjunta mediante el uso del área bajo las curvas ROC oscila desde el 0,85 para el IPSA hasta el 0,94 para el PSA 2 > 4 ngr/ml.

EVALUACION DE LA EFICACIA DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS

	Sens.	Especif.	VP Posist.	VP Negativ	Area ROC
IPSA	0,86	0,95	0,13	0,99	0,85 (sd=0,07)
PSA > 4	1	0,89	0,06	1	0,94 (sd=0,01)
TR	0,14	0,94	0,002	0,99	0,91(sd=0,002)
IPSA + PSA > 4	1	0,87	0,05	1	0,93 (sd=0,1)
IPSA + TR	0,86	0,89	0,06	1	0,87 (sd=0,07)
PSA > 4 + TR	1	0,83	0,04	1	0,91(sd=0,02)
IPSA + TR + PSA>4	1	0,83	0,04	1	0,91(sd=0,02)

Otro de los parámetros importantes es determinar el número de biopsias indicadas por cada "test" diagnóstico y el número medio de pacientes que debemos biopsiar para diagnosticar un CP. Utilizando este punto de vista se observa que el IPSA > 0,7 ngr/ml/año es la prueba que mejor se comporta. Aunque se deja de diagnosticar un tumor sólo se requieren 7,83 biopsias para diagnosticar un CP. El PSA₂ > 4 ngr/ml. detecta todos los tumores de la muestra pero a costar de multiplicar el número de biopsias por 2: es decir se requieren 5,6 biopsias para diagnosticar un CP. El TR usado como prueba aislada dejaría de diagnosticar 6 tumores y se requerirían 51

DISCUSION

biopsias para detectar un solo CP. El uso conjunto del IP SA y el PSA>4 requiere 17,4 biopsias para diagnosticar un tumor; 17 si se usara el IP SA en combinaci3n con el TR; y 22,5 si se usaran conjuntamente las tres pruebas diagn3sticas (IP SA,TR y PSA2> 4 ngr/ml).

RENTABILIDAD DE LA REALIZACION DE BIOPSIAS EN FUNCION DE LAS DISTINTAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS

	CP Detectados por la prueba	Nº Biopsias indicadas por la prueba	Nº Biops para d(x) un Tumor
IPSA	6	47	7,83
PSA2 > 4	7	109	15,6
TR	1	51	51
IPSA + PSA2 > 4	7	122	17,4
IPSA + TR	6	102	17
PSA2 > 4 + TR	7	149	21,2
IPSA + TR + PSA2>4	7	158	22,5

Analizando conjuntamente la eficacia de las posibles combinaciones de las pruebas diagn3sticas y la rentabilidad de las mismas se puede concluir que se confirma que el IP SA significativo es la prueba que mejor se comporta en el seguimiento de los pacientes ya evaluados en los que no se detecta CP. La variabilidad del marcador a un a1o, no ha sido impedimento para alcanzar una buena tasa de detecci3n estando la mayor1a de los tumores confinados a la gl3ndula.

El comportamiento en los PIN detectados fue m3s heterog3neo. La media de ascenso del PSA en

DISCUSION

este grupo fue de 1,58 ngr/ml./año (188 %). En uno de los casos diagnosticados se observó un descenso del PSA respecto al control previo. En otro no hubo variaciones en el marcador. En los demás caso, ascenso del mismo aunque en uno de ellos no significativo. Si consideramos significativo diagnosticarlos para conseguir una rentabilidad adecuado hubiera sido necesario realizar la estrategia original y no haber biopsiado únicamente por el IPSA pues se hubieran obviado un 27 %.

2.5:¿ES NECESARIA LA EVALUACION ANUAL EN VARONES CON PSA INFERIOR A 4 ngr/ml.?

El gran volumen de varones mayores de 50 años que presentan niveles de marcador inferiores a 4 ngr/ml y no detectamos CP es muy alto. En nuestro estudio representa el 85% de los participantes en el estudio de Velocidad del PSA. Tradicionalmente se ha recomendado su seguimiento con determinaciones anuales de PSA y nueva realización de TR^{48,50}. En nuestro estudio hemos pretendido evaluar la rentabilidad diagnóstica de realizar nueva determinación anual y sólo hemos diagnosticado un CP (21 biopsias para diagnosticar un CP). Claramente se han diferenciado dos grupos: aquellos que partían de niveles de PSA inferiores a 2,1 ngr/ml (77,6%) en los que sólo existió IPSA significativo en el 1,6% y entre los que no se diagnosticó ningún CP y el grupo menos numeroso con PSA superior a 2 ngr/ml en los que el IPSA fue significativo en el 10,1 % de los casos y se diagnosticó un CP. A la vista de estos resultados parece lógico recomendar evaluaciones más espaciadas en el primer grupo. Con los datos del presente estudio no podemos pronunciarnos sobre la periodicidad exacta de las revisiones. En el segundo grupo y debido a que se detectó un tumor podría ser discutible aunque debido a la baja tasa de detección (0,56 %) puede ser una opción a considerar.

CONCLUSIONES - TESIS

1.-INCIDENCIA DEL CANCER DE PROSTATA Y ESTUDIOS DE DETECCION

1.1: La realización de un programa de Detección Precoz o "Screening" del Cáncer de Próstata es posible.

1.2: La incidencia del Cáncer de próstata en nuestra zona es sensiblemente inferior a la de otros países. Esto se traduce en una tasa de detección baja (1,26%). Si a esto añadimos el escaso porcentaje de tumores localizados detectados (58%) y la elevada edad de los pacientes con cáncer, no podemos recomendar la práctica generalizada de estos estudios en nuestro medio.

1.3: En nuestro estudio los participantes con antecedentes familiares de CP han presentado mayor incidencia de tumores aunque las diferencias con el grupo de varones que no presentaban dichos antecedentes no han sido significativas. No hemos detectado diferencias de detección relacionadas con el prostatismo o la realización de vasectomía.

2.-ALTERACION DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS. EVALUACION DEL TR, PSA Y ECOTR

2.1: El 3,56 % de los varones mayores de 49 años presentan alteraciones del TR y el 9 % de esta población valores de PSA superiores a 4 ngr/ml.

2.2: Para detectar un CP hemos tenido que realizar 79,1 TR; 79,1 PSA y 8,8 biopsias prostáticas.

2.3: El Tacto Rectal es la prueba de detección más específica para el diagnóstico del CP. Sin embargo su sensibilidad es escasa y su valor predictivo positivo del 22%. Usándola como prueba única de detección se habrían obviado el 35,3 % de los tumores diagnosticados. El 50 % de los CP detectados están clínicamente avanzados.

2.4: El PSA es la mejor prueba inicial para el diagnóstico del CP (Area curva ROC=0,91). Su uso aislado hubiera obviado únicamente tres CP. Sin embargo se requieren 7,8 biopsias para detectar un tumor.

2.5: La ECOTR sólo detectó lesiones en un 25% de los pacientes con TR negativo que presentaban CP. Por estos motivos y su alto coste, tiene un escaso beneficio marginal en el diagnóstico del CP.

3.-MORBILIDAD DE LA BIOPSIA PROSTATICA

3.1: La biopsia por vía transrectal tiene menos complicaciones que la realizada transperinealmente, sin embargo, no es un procedimiento exento de morbilidad. En nuestra serie el 24,9 % de los participantes a los que se realizó dicho procedimiento presentaron alguna complicación requiriendo ingreso Hospitalario el 3,4 % de los mismos.

4.-ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA ESPECIFICIDAD DEL PSA

4.1: La DPSA utilizada en los participantes con PSA entre 4 y 10 ngr/ml. hubiera evitado un 55 % de las biopsias, con un pérdida diagnóstica del 15 % de los CP detectados.

4.2: Los Rangos específicos PSA-Edad sólo son válidos en menores de 60 años al aportar una estrategia más agresiva de detección. También podrían utilizarse en mayores de 70 años disminuyendo el número de biopsias en este grupo en un 41 % sin existir pérdida diagnóstica. En el resto de la población su uso no tiene validez.

5.-ESTUDIO DE LA VELOCIDAD DEL PSA

5.1: La evaluación al año de 913 participantes considerados inicialmente sanos detectó 7 CP y 11 PIN.

5.2: Es recomendable rebiopsiar a la población si el PSA asciende más de 0,7 ngr/ml/año. El beneficio marginal de biopsiar a los varones en los que el marcador persiste alterado pero no ha existido incremento del mismo es mínimo.

5.3 : No es necesario reevaluar al año con PSA a los individuos que presentan niveles del marcador inferior a 4 ngr/ml. La periodicidad a más largo plazo queda por determinar.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Abelev GI.; Perova SS.; Khramkova NI.: Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1: 174, 1963.
- 2.-Ahluwalia B.; Jackson MA.; Jones GW.; Williams AO, Rao MS.; Rajguru S.: Blood hormones profiles in prostate cancer patients in high-risk and low-risk populations. *Cancer* 48: 2267, 1981.
- 3.-Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman and Hall: London, 1991.
- 4.-Allepuz C; Gonzalvo A; Blas M; Gil MJ; Sanz JI, Plaza L; Rioja LA. Indicación de la biopsia de vesículas seminales en el estadiaje del Cáncer de próstata. Conferencia de Consenso sobre el Carcinoma de Próstata. Enero 1995. Zaragoza. Pgs. 73-80.
- 5.-Andriole GL; Catalona J. Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience. *Urol. Clin N Am.* 20 (4): 647, 1993.
- 6.-Andriole GL.: Screening for prostate cancer: the role of PSA, DRE, PSA velocity and PSA Density. *En II Curso de Avances en Urología. Hospital Universitario Getafe*. Editado por Laborat. Alonga. Alcalá 134. Madrid Marzo 1994. Pgs.: 16-31.
- 7.-Armbruster DA. Prostate specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin. Chem.* 39 (2): 181, 1993.
- 8.-Armenian NK.; Lilienfeld AM.; Diamond EL.; Bross IDJ.: Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate: a prospective and retrospective study. *Lancet* 2: 115, 1974.

BIBLIOGRAFIA

9.-Armenian NK.; Lilienfeld AM.; Diamond EL.; Bross IDJ: Epidemiologic characteristics of patients with prostatic neoplasm. *AM J. Epidemiol.* 102: 47, 1975.

10.-Armitage TG.; Cooper Eh.; Newling WW.; Robinson M.; Appleyard I.: The value of the measurement of the serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *B J Urol* 62: 584, 1988.

11.-Armitage P; Berry G. *Statistical and ethics in mdical research.* Editorial Oxford. Blackwell, 1994.

12.-Bangma CH.; Grobbee DE.; Schroder FH. Volume adjustment for intermediate prostate specific antiigen values in a screening population. *Eur J Cancer* 31A(1): 12, 1995.

13.-Bangma CH; Kranse R; Blijenberg B; Schroder F. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology* 46:779, 1995.

14.-Baker LH.; Mebust WK.; Chin TDY.; Chapman AL.; Hinthorn D.; Towle D.: The relationship of herpes virus to carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 125: 370, 1981.

15.-Barry JM.; Goldstein A.; Hubbard M.: Human leukocyte A and B antigens in patients with prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 124: 847, 1980.

16.-Barry MJ; Fowler FJ; O'Leary MP; Bruskewitz RC; Holtgrewe HL; Mebust WK; Cockett ATK and the measurement Committee of the American Urological Association: The American symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 148: 1549, 1992.

BIBLIOGRAFIA

- 17.-Beck JR; Kattan MW; Miles BJ. A critique of the decision analysis for clinically localized prostate cancer. J Urol 152: 1894, 1994.
- 18.-Benson MC.; Whang IS.; Pontuck A; Ring K; Kaplan SA; Olsson CA; Cooner WH: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urology 147: 815, 1992.
- 19.-Benson MC.; Whang IS.; Olsson CA; McMahon DJ; Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 147: 817, 1992.
- 20.-Benson MC.: Cytometry and citopathology of carcinoma of the prostate. En "Cáncer de Próstata", Das S.; Crawford Editores. 1ª edic. New York 1993. pgs.: 59-71.
- 21.-Berg JW.: Can nutrition explain the pattern of international epidemiology of hormone-dependent cancers?. Cancer Res. 35: 3345, 1975.
- 22.-Berian JM. Exámen clínico y procedimientos diagnósticos en urología. En Urología Vesalio. ENE Ediciones. ISBN:84-85395-34-4.Madrid 1992. Pgs: 27-60.
- 23.-Blackard CE, Mellinger GT, Gleason DF. Treatment of stage 1 carcinoma of the prostate: a preliminary report. J Urol. 106: 729, 1971.
- 24.-Böcking , Kiehn J, Heinzl-Wach M: Combined histologic grading of prostatic carcinoma. Cancer 50: 288,1982.

BIBLIOGRAFIA

- 25.-Boyle P.; Maisonnneuve P.; Napalkov P. Geographical and temporal patterns of incidence and mortality from prostate cancer. *Urology* 46: 47, 1995.
- 26.-Bostwick DG.; Brawer MK.: Prostatic intraepithelial neoplasia and early-invasion in prostatic cancer. *Cancer* 59: 788, 1987.
- 27.-Bostwick DG.:*Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN)*. *Urology* 34 (supl.): 16, 1989.
- 28.-Bradley J. *Distribution free statistical test*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs; New Jersey 1968.
- 29.-Brawer MK.; Schiffman RB.; Ahmann FR.: The effect of digital rectal examination on serum levels of prostate specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 112: 1110, 1988.
- 30.-Brawer MK.: Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate specific antigen. *Urology* 34 (supl.): 62, 1989.
- 31.-Brawer MK.; Nagle MD.; Bigler SA; Sohlberg OE; Lange PH.: Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology* 38: 103, 1991.
- 32.-Brawer MK; Beatie J; Wener M; Vessella R; Preston S; Lange P. Screening for prostatic carcinoma: Results of the second year. *J Urol* 150: 106, 1993.
- 33.-Brawer MK; Aramburu EA; Chen GL; Preston SD; Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol*. 150: 369, 1993.

BIBLIOGRAFIA

- 34.-Brawn PM, Ayala AG, von Eschenbach AC.: Histological grading of prostate adenocarcinoma: The development of a new system and comparison with other methods. *Cancer* 49: 525, 1982.
- 35.-Breul J.; Pickl U.; Hartung R.: Prostate specific antigen in urine and saliva. *J Urol* 149: 359 A, 1993.
- 36.-Brown W.H.: A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded women. *Lancet* 2: 1022, 1928
- 37.-Broders AC: Epithelium of the genito-urinary organs. *Ann Surg* 75: 574, 1922.
- 38.-Browner W; Newman T; Cummins S. Diseño de un estudio de pruebas diagnósticas. En *Diseño de la Investigación clínica* Hulley B and Cummins S.Edit. Doyma. Barcelona 1993.
- 39.-Brumback RA.; Brown BS.; di Sant'Agnese PA.: Unique finding of prostatic tissue in a benign cystic ovarian teratoma. *Arch Pathol Lab Med.* 109: 675, 1985.
- 40.-Butler ED Jr.; Yang N.: Effect of prostate massage on serum prostate specific antigen (PSA) and prostatic acid phosphatase in sixty patients. *J urol.* 137: 351 A, 1987.
- 41.-Byar DP; Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Studies. *NCI Monograph* 7: 165, 1988.

BIBLIOGRAFIA

- 42.-Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer; the influence of extent versus grade. *J Urol* 125: 516, 1981.
- 43.-Carter HB.; Coffey DS.: The prostate: an increasing medical problem. *Prostate* 16: 39, 1990.
- 44.-Carter BS.; Steimberg GD.; Beaty YH.; Walsh PC.: Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of prostate cancer. Abstrac del congreso anual de la asociación americana de urología. Toronto, Ontario, Canada , 1991.
- 45.-Carter HB.; Pearson JD; Metter EJ; Brant LJ; Chan DW; Andres R; Fozard JL; Walsh PC: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267: 2215, 1992.
- 46.-Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR.: Grading errors in prostatic needle biopsies: Relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J. Urol.* 127:919, 1982.
- 47.-Catalona WJ.; Stein AJ.: Staging errors in clinically localized prostatic cancer. *J. Urol.* 127: 452, 1982.
- 48.-Catalona WJ, Scott WW: Carcinoma of the prostate. In Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA. Editores: *Campell's Urology*. 5ª edic.. WB Saunders, Philadelphia, 1986, capítulo 32.

BIBLIOGRAFIA

- 49.-Catalona WJ.; Smith DS.; Ratliff TL; Dodds KM; Coplen DE; Yuan JJ; Petros JA: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 324: 1156, 1991.
- 50.-Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL and Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening. *JAMA* 270: 948,1993.
- 51.-Catalona WJ.; Richie JP.; Ahmann Fr.: A multicenter evaluation of PSA and digital rectal examination (DRE) for early detection of prostate cancer in 6,374 volunteers. *J Urol* 149: 412 A, 1993.
- 52.-Catalona WJ; Smith DS; Ratliff TL. Value of measurements of the rate of change of serum PSA levels in prostate cancer screening. *J urol.* 149: 300 A, 1993.
- 53.-Catalona WJ; Hudson MA; Scardino PT; Richie JP; Ahmann FR; Flanigan RC; DeKernion JB; Ratliff TL; Kavoussi LR; Dalkin BL; Waters WB; MacFarlane MT; Southwic PC. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: reciever operating characteristics curves. *J urol.* 152: 2037, 1994.
- 54.-Catalona WJ; Richie JP; DeKernion JB; Ahmann FR; Ratliff TL; Dalkin BL; Kavoussi LR; McMfarlane MT; Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.* 152: 2031, 1994.

BIBLIOGRAFIA

- 55.-Catalona WJ; Smith DS; Wolfert RL; Wang TJ; Rittenhouse G; Ratliff TL. Increased specificity of PSA screening through measurements of free PSA in serum. *J urol.* 153: 312-A, 1995.
- 56.-Clemens JA.; Mathenson BA.; Wines DR: Androgen dependence of specific kallikrein gene family members expressed in rat prostate. *J Biol Chem* 263:16.132, 1988.
- 57.-Coley CM; Barry MJ; Fleming C; Wasson J; Fahs M; Oesterling J.: Should medicare provide reimbursement for prostate specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: Early detection Strategies. *Urology* 46 (2): 125, 1995.
- 58.-Collins GN.; Lee RJ.; McKelvie GB.; Rogers ACN.; Hehir M.: Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in benign prostate. *Br J Urol* 71: 445, 1993.
- 59.-Cooner WH.: Anatomy of the prostate as seen by ultrasound. *AUA Update series*, 9(6), 1990.
- 60.-Cooner WH.; Mosley BR.; Rutherford CL Jr.: Prostate cancer sdetection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 143: 1146, 1990.
- 61.-Cooner WH.: Definition of the ideal tumor marker. *Urol. Clin. N. Am.* 20: 575, 1993.
- 62.-Crawford ED.: Introduction and overview. *Urology* 33 (supl. 6): 2, 1989.

BIBLIOGRAFIA

- 63.-Crawford ED.; Schutz MJ.; Clejan S; Drago J; Rescnick MI; Chodack GW; Gomella LJ: The effect of digital rectal examination on prostate specific antigen levels. JAMA 267: 2227, 1992.
- 64.-Crawford ED; De Antoni EP: PSA as a screening test for prostate cancer. Urol. Clin North Am. 20(4): 637, 1993.
- 65.-Cristensson A; Bjork T; Nilsson O; Dahlen U; Matikainen MT; Cockett AT; Abrahamsson PA; Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to α -1 antichymotrysin as an indicator of prostate cancer. J Urol. 150: 100, 1993.
- 66.-Cupp MR.; Oesterling JE.: Detecting early prostate cancer 1993. En AUA Update Series. Lección 33. Vol. XII. American Urological Association. Houston. Texas. pgs. 258, 1993.
- 67.-Chan DW.; Bruzeck DJ.; Oesterling JE.; Rock RC.; Walsh PC. Prostate specific antigen as a marker for prostatic cancer: a policlonal and monoclonal immunoassay compared. Clin. Chem. 33: 1916, 1987.
- 68.-Charrie A.; Fleury-Goyon MC.; Dutey P.; Perrin P.: The effect of prostate aspiration biopsy on serum levels of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen. JAMA 256: 474, 1986.
- 69.-Chicharro JA; Burgos R. Test diagnósticos. En Metodología de Investigación y escritura científica en clínica. Editores Burgos R; Chicharro JA y Bobenrieth M. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada 1994.

BIBLIOGRAFIA

- 70.-Cho KR.; Epstein JL.: Metastatic prostate carcinoma to supradiaphragmatic lymph nodes: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am. J. Surg. Pathol.* 11: 457, 1987.
- 71.-Chodak GW.; Keller P.; Schoenberg HW.: Early detection of prostate cancer by routine screening. *JAMA* 252: 3261, 1984.
- 72.-Chodak GW; Steinberg GD; Bibbo M; Wield JG; Strauss FS; Vogelzang NJ; Choemberg HW: The role of transrectal aspiration biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 135: 299, 1986.
- 73.-Chodak GW. Screening for prostate cancer in 1993. Is it appropriate or not?. *Urology* 2: 47, 1993.
- 74.-Chodak G; Thisted R; Gerber G; Johansson J; Adolfsson J; Jones G; Chisholm G; Moskovitz B; Livne P; Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Eng J Med.* 330 (4): 242, 1994.
- 75.-Christensson A.; Laurell CB.; Lilja H.: Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur. J. Biochem.* 194: 755, 1990.
- 76.-Chu TM.; Kawinski E.; Hibi N.: Prostate-specific antigenic domain of human prostate specific antigen identified with monoclonal antibodies. *J. Urol.* 141: 152, 1989.
- 77.-Chybowsky FM.; Bergstralh EJ.; Oesterling JE.: The effect of DRE on serum specific-antigen concentration: results of a randomized study.

BIBLIOGRAFIA

- 78.-Dalkin BL.; Ahmann FR and Kopp JB. Prostate antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol.* 150: 1837, 1993
- 79.-Davies DR.: The phosphatase activity of spleen extracts. *Biochem. J.* 28:529, 1934
- 80.-De la Moreras A, Siroky MB., Merriam J., Stilmant MM. Prostatic adenocarcinoma: Reproductibility and correlation with clinical stages of four grading system. *Hum. Pathol.* 19: 595, 1988.
- 81.-De Vere White RW.; Meyers FJ.; Soares SE; Miller DJ; Soriano TF.: Urinary PSA levels: Role in monitoring the response of prostate cancer to therapy. *J Urol.* 147: 947, 1992.
- 82.-Dejter SW.; Martin JS.; McPherson RA.; Lynch J: Daily variability in human serum prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative evaluation. *Urology* 32: 288, 1988.
- 83.-Delaere KPJ.; Van Dieijen-Visser MP.; Gijzen AHJ.: Is prostate-specific antigen the most useful marker for screening in prostate cancer? *Am J Clin Oncol* 11(supl.): 565, 1988.
- 84.-Demuth F.: Über Phosphatstoffwechsel I: Über Hexosenphosphatasen in menschlichen organen and Körperflüssigkeiten. *Biochem. Ztschr.* 159: 415, 1925.
- 85.-Dhom G. Epidemiologic aspects of latent and clinical manifest carcinoma of the prostate. *J Cancer Res Clin Oncol* 106:210,1994.

BIBLIOGRAFIA

- 86.-Diez JM; Arrizabalaga M; Mora M; Navarro J; Castro M; Extramiana J; García J; Mañas A; Paniagua P. Registro epidemiológico urooncológico en el área sanitaria nº 8 de Madrid. Comunicación (C-150) Congreso Nacional Urología. Santiago de Compostela 11-14 Junio 1995.
- 87.-Dube VE., Farrow GM., Greene LF.: Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *Cancer* 32: 402, 1973.
- 88.-Eaton AC. The safety of transrectal biopsy of the prostate as an outpatient investigation. *Br. J urol.* 53: 144, 1991.
- 89.-El-Shirbiny AM.; Nilson T.; Pawar HN.: Serum prostate-specific antigen: hourly change/24 hours compared with prostatic acid phosphatase. *Urology* 35: 88, 1990.
- 90.-Epstein JL., Lieberman PH.: Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. *Am. J. Surg. Pathol.* 9: 299, 1985.
- 91.-Epstein JL.; Kuhajda FP.; Liebermann PH.: Prostate-specific acid phosphatase immunoreactivity in adenocarcinomas of the urinary bladder. *Human Pathol.* 17: 939, 1986.
- 92.-Epstein JL, Paul G, Eggleston JC. Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma. A study of 94 cases with extended follow up. *J urol* 136: 837, 1986.
- 93.-Ercole CJ.; Lange PH.; Mathisen M.; Chiou R.; Reddy P.; Vessella RL.: Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostate cancer. *J Urol* 168: 1181, 1987.

BIBLIOGRAFIA

94.-Farnsworth WE: Human prostatic reverse transcriptase and RNA-virus. *Urol. Res.* 1: 106, 1973.

95.-Fleming C; Wasson JH; Albersten PC; Barry MJ; Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 269: 2650, 1993.

96.-Fordham M.; Burdge A.; Matthews J.; Williams G; Cooke T.: Prostate carcinoma cell DNA content measured by flow cytometry and its relation to clinical outcome. *Br. J. Surg.* 73: 400, 1986.

97.-Frankel AE.; Rouse RV.; Wang MC: Monoclonal antibodies to a human prostate antigen. *Cancer Res.* 42: 3714, 1982.

98.-Frankfurt O.; Chin J.; Englander L.; Greco W.: Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation and tumor spread in human prostate cancer. *Cancer Res.* 45: 1418, 1985.

99.-Fritjofsson A.; Kvist U.; Ronquist G.: Anatomy of the prostate. Aspects of the secretory function in relation to lobar structure. *Scand J Urol Nephrol* 107(supl.): 5, 1988.

100.-Gaeta JF, Asinwartham JE, Miller G, Murphy GP: Histologic grading of primary prostatic cancer: A new approach to old problems. *J. Urol.* 123: 689, 1980.

101.-Gann PH, Hennekens CH and Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA* 273: 289, 1995.

BIBLIOGRAFIA

- 102.-Geber GS.; Chodak GW.: Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. *Urol Clin north Am* 17 (4): 739, 1990.
- 103.-Gilbersten VA: Cancer of the prostate gland: Results of early diagnosis and therapy undertaken for cure of the disease. *JAMA* 215: 81, 1976.
- 104.-Gittes R. *Carcinoma of the prostate*. *N Eng J Med*. 324: 236, 1991.
- 105.-Gleason DF: Clasification of prostatic carcinoma. *Cancer Chem*. 50: 125, 1966.
- 106.-Gleason DF, Mellinger GT: Veternas Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic carcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol*. 111: 58, 1974.
- 107.-Glenski WJ.; Klee GG.; Bergstrath EJ; Oesterling JE.: Prostate specific antigen: establishment of the reference for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, eyaculation and time on serum concentrations. *Prostate* 21: 99, 1992.
- 108.-Gohagan JK; Prorock PC; Kramer BS; Cornett JE. Prostate cancer screening in the Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the National Cancer insatitute. *J Urol* 152: 1905, 1994.
- 109.-Gold P. y Freedman SO.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunologic tolerance and absorption techniques. *J.Exp. Med*. 121: 439, 1965.

BIBLIOGRAFIA

- 110.-Golz R.; Schubert GE.: Prostatic specific antigen: Immunoreactivity in urachal remnants. J. Urol. 141: 140, 1989.
- 111.-Goodman CM.; Ritchie AWS.; Chisholm GD.: Measurements in mortality in prostatic cancer. Br J Cancer 61: 465, 1990.
- 112.-Greenwald P.; Kirmss V.; Polan AK.; Dick VS.: Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia. JCN 53: 335, 1974.
- 113.-Gromberg H, Damberg J, Jonsson H, Lenner P. Patient age as a prognosis factor in prostate cancer. J Urol 152: 892, 1994.
- 114.-Gupp D; Province M; Lepor H. A practical review of statistical analysis. AUA Update Series. Vol. IX, Lesson 24, 1990.
- 115.-Gustafsson O; Norming U; Almgard LE. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of randomly selected population of 2.400 males. J urol. 148: 1827, 1992.
- 116.-Gutman AB.; Gutman EB.: An "acid" phosphatase occurring in the srum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. J. Clin. Invest. 17: 473, 1938.
- 117.-Gutman AB.: Acid phosphatase in patients with carcinoma of the prostate gland: Present status. JAMA 120: 1112, 1942.

BIBLIOGRAFIA

- 118.-Gutman E.B.; Sproul E.E. y Gutman A.B.: Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoblastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. Am. J. Cancer 28: 485, 1936.
- 119.-Halpert B.; Sheehan EE.; Schmalhorst WR.; Scott R.: Carcinoma of the prostate. Survey of 5,000 autopsies. Cancer 16: 737, 1963.
- 120.-Hammond GL.; Konturri M.; Vihko R.: Serum steroids in normal males and patients with prostate diseases. Clin. Endocrinol. 9: 113, 1978.
- 121.-Hara M.;Koyanagi Y Inoue T.; Fukuyama T.: Some physicochemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. Jpn J Legal Med 5: 322, 1971.
- 122.-Hass GP.; Montie JE.; Pontes JE.: Estado actual en EEUU del screening del cáncer de próstata. Eur Urol (edición española). Número 2: 81, 1994.
- 123.-Heller JE: Prostatic acid phosphatase: Its current clinical status. J. Urol. 137: 1091, 1987.
- 124.-Herbert JT.; Birkhoff JD.; Foerino PM.; Caldwell GG.: Herpes simplex virus type 2 and cancer of the prostate. J. Urol. 116: 611, 1976.
- 125.-Hernandez AD.; Smith JA.: Transrectal ultrasonography for the early detection and screening of prostate cancer. Urol Clin North Am 117(4): 745, 1990.

BIBLIOGRAFIA

126.-Herranz R.; Pons F.; Del Rio L.: Exploración del sistema musculoesquelético. *Medicine* 25: 211, 1988.

127.-Hodge KK.; McNeal JE.; Terris MK.; Stamy TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 142: 71, 1989.

128.-Hudson MA.; Bahnson RR.; Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen with prostate cancer. *J Urol* 142: 1011, 1989.

129.-Huggins C.; Hodges CV.: Studies on prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1: 293, 1941.

130.-Hutchinson GB.: Epidemiology of prostatic cancer. *Semin. Oncol.* 3: 151, 1976.

131.-Hybritech. Prospecto de realización de Tandem -E PSA Immunoenzymetric Assay of prostate specific antigen in serum. Hybritech inc., San Diego. CA.USA: 1994.

132.-INE: Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte. Publicado por el Instituto Nacional de Estadística. Madrid 1993. Anuario Estadística 1993. Vol. II (Municipios de la Comunidad de Madrid).

133.-Isaacs JT.: Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 3 (supl.): 1, 1990.

BIBLIOGRAFIA

- 134.-Jackson MA.; Ahluwalia BS.; Herson J.; Heshmat MY.; Jackson AG.; Jones GW.; Kapoor SK.; Kennedy J.; Kovi J.; Lucas AO.; Nkposong EO.; Olisa E.; Williams AO.: Characterization of prostatic carcinoma among black: a continuation report. *Cancer Treat. Rep.* 61: 167, 1977.
- 135.-Jenson CB; Shahon DB; Wangensteen OH. Evaluation of annual examinations in the detection of cancer: Special reference to cancer of the gastrointestinal tract, prostate, breast, and female reproductive tract. *JAMA* 174: 1783, 1960.
- 136.-Jewett HJ.: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer: *Urol. Clin. North Am.* 2: 105, 1975.
- 137.-Johanson JE; Adami HO; Anderson SO; Bergston R; Holmberg L; Krusemo UB. High 10 years survival rate in patients with early untreated prostatic carcinoma. *JAMA* 267 (16):2191, 1992.
- 138.-Kabalin JN.; Hornberger JC.: Prostate-specific antigen is not excreted by human kidney or eliminated by rutine hemodialysis. *Urology* 37: 308, 1991.
- 139.-Kalish J; Adams A; Cooner WH; Graham SD. Comparison of PSAD and PSAT in benign and malignat prostate disease. *J Urol.* 149: 414, 1993.
- 140.-Kamoshida S.; Tsutsumi Y.: Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostatic-specific antigen: distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex-dependent expression in human anl gland. *Human Pathol.* 21: 1108, 1990.

BIBLIOGRAFIA

- 141.-Kaplan SD.: Retrospective cohort mortality study of Roman Catholic priests. *Prev. Med.* 17: 335, 1988.
- 142.-Kastiendieck H.; Helpap B.: Prostatic "dysplasia/atypical hyperplasia". Terminology, histopatology, pathobiology and significance. *Uroogy* 34(supl.): 28, 1989.
- 143.-Keetch DW.; Catalona WJ.: Familiar aspects of prostate cancer: a case control review. Abstract del congreso anual de la asociacion americana de urología. Toronto. Ontario, Canada 1991.
- 144.-Keillor JS.; Aterman K.: The response of poorly differentiated prostatic tumors to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *J Urol.* 137: 894, 1987.
- 145.-Kipling MD.; Waterhouse JAH: Cadmium and prostate carcinoma. *Lancet* 1: 730, 1967.
- 146.-Kjaer TB.; Thommensen P.; Frederickson P.: DNA content in cells aspirated from carcinoma of the prostate treated with estrogenic compounds. *Urol. Res.* 7: 249, 1979.
- 147.-Köhler G.; Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256: 495, 1975.
- 148.-Kovi J.; Mostofi FK.: Atypical hyperplasia of prostate. *Urology* 34 (supl.): 23, 1989.
- 149.-Kutscher W.; Worner A.: Prostatophosphatase. *Physiol. Chem.* 239: 109, 1936.

BIBLIOGRAFIA

- 150.-Labrie F.; Dupont A.; Suburu R; Cusan L; Tremblay M; Gómez JL; Emond J.: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. J Urol 147: 846, 1992.
- 151.-Lankford SP; Peters KL; Elser RC. Potential effects of age specific reference ranges for serum prostate specific antigen. Eur Urol. 27: 182, 1995.
- 152.-Lauciria O.: Anatomía topográfica zonal de la próstata. Editado por Laboratorios Elfar-Drag SA, Madrid 1993. Pgs. 13-20.
- 153.-Lee CH.; Tsai Y.; Sensibar J.: Two-dimensional characterization of prostatic acid phosphatase, prostatic specific antigen and prostate binding protein in expressed prostatic fluid. Prostate 9:135, 1986.
- 154.-Lee F.; Littrup PJ, Torp-Petersen St : Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination. Radiology 168: 389, 1988.
- 155.-Lee F., Torp-Pedersen ST.; Siders DB.: Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate carcinoma. Radiology 170: 609, 1989.
- 156.-Leiva O. Exploración del enfermo urológico: Anamnesis y exploración funcional del aparato urinario. En Pregrado Urología. Ediciones Luzán.ISBN: 84-86152-21-6. Madrid 1986. Pgs: 1-8.
- 157.-Leo ME.; Bilhartz DL.; Bergstralh EL.; Oesterling JE.: Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status?. J Urol 145: 802, 1991.

BIBLIOGRAFIA

- 158.-Levine RL.; Wilchinsky M.: Adenocarcinoma of the prostate: a comparison of the disease in blacks versus whites. *J. Urol* 121: 761, 1979.
- 159.-Li TS.; Beling CG.: Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 24: 134, 1973.
- 160.-Lilja H.; Christensson A.; Dahlen U.: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alfa 1-antichymotrysin. *Clin. Chem.* 37:1618, 1991.
- 161.-Lindner A.; Siegel YI.; Korczack D.: Serum prostate specific antigen levels during hyperthermia treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 144: 1388, 1990.
- 162.-Littrup, PJ., Willians, CR., Eglin, TK., Kane, RA.: Determination of prostate volume with transrectal ultrasound for cancer screening.Part II.Accuracy of in vitro and in vivo techniques. *Radiology* 179:49,1991
- 163.-Lowe BA; Linstron MB. *Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression.* *J Urol.* 140: 1340, 1988.
- 164.-Lowe FC.; Trauzzi SJ.: Prostatic acid phosphatase in 1993. Its limited clinical utility. *Urol. Clin. North Am.* 20 (4): 589, 1993.
- 165.-Lowsley OS.: The development of the human prostate gland with reference to the development of other stuctures of the neck of the uriinary bladder. *Am. J. Anat.* 13: 299, 1912.

BIBLIOGRAFIA

166.-Lundwall A.: Characterization of the gene for prostate-specific antigen, a human glandular kallikrein. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 161: 1151, 1989.

167.-Martland M.; Hansman FS.; Robinson R.: Phosphoric esterase of blood. *Biochem. J.* 18:1152, 1924.

168.-Mastropaolo W; Coronel E. Variability of the rate of change of prostate specific antigen in patients with benign prsotatic hypertrophy. *Clin Chem. J.* 38: 967, 1992.

169.-McGee RS.; Herr JC.: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate specific antigen. *Biol Reprod* 37: 431, 1987.

170.-McNeal JE:Morphogenesis of prostatic carcinoma. *Cancer* 18:1659, 1965.

171.-McNeal JE.: The prostate and prostatic urethra: a morfologic sinthesis. *J. Urol.* 107: 1008, 1972.

172.-McNeal JE.; Kindrachuk RA.; Freiha FS.: Paterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1: 60, 1986.

173-McNeal JE.; Bostwick DG.: Intraductal dysplasia: a premalignat lesion of the prostate. *Hum. Pathol.* 17: 64, 1986.

174-McNeal JE.: The prostate gland: morphology and pathology. *Monographs in Urology* 9 (3): 36, 1988.

BIBLIOGRAFIA

175.-Melograna F; Oertel YC; Kwart AM. Prospective controlled assesment of fine needle prostate aspiration. *Urology* 19: 47, 1982.

176.-Meshref AW; Bazinet M; Trudel C; Aronson S; Peloquin F; Nachabe M; Dessureault J; Aprikian AG; Begin LS; Elhilali MM. Role of prostate specific antigen density after applying age-specific prostate especifica antigen reference ranges. *Urology* 45: 972, 1995.

177.-Milton J; Tsokos JO. Estadística para biología y ciencias de la salud (edic. Española). Editores: Milton J y Tsokos J. Edit. InterAmericana. Madrid 1994.

178.-Moore RA: The morfology of small prostatic carcinoma. *J. Urol* 332, 1935.

179.-Morote J.; Genollar J.: Valor del antígeno prostático específico en patología urológica. Resultados preliminares. *Arch Esp Urol* 38: 562, 1985.

180.-Morote J. Utilidad clínica del antígeno específico humano en clínica humana .Tesis Doctoral. Universidad de barcelona, 1986.

181.-Morote J.; Ruibal A.; Pascual C.: Bone marrow prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase levels: are they helpful in staging prostate cancer. *J Urol.* 137: 981, 1987.

182.-Mostoffi FK: Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 59: 111, 1975.

183.-Mostofi F.K., Sesterhenn I.,Sobin LH: Histologic typing of prostate tumors. IN Internanational Histologic Classification of Tumours. World Health Organization, Geneva, 1980

BIBLIOGRAFIA

184.-Mostofi FK.; Sesterhenn IA.; Davis Jr. CJ.: Carcinoma of the prostate in female patients. J Urol 139: 474 A, 1988.

185.-Mostofi FK.; Sesterhem IA.; David Jr. Ch. J.: A pathologist's view of prostatic carcinoma. Cancer 71(3) (supl.): 906, 1993.

186.-Murphy GP., Whitmore WF jr.: A report of the workshops of the current status of the histologic grading of prostate cancer. Cancer 44: 1490, 1979.

187.-Myrtle JF.; Klimey PG.; Ivor LP.; Brun JF. Clinical utility of PSA in the management of prostate cancer. Adv. Cancer Diagn., Hybritech, Inc, 1986.

188.-Narayan P; Jajodia P; Stein R. Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: superior accuracy to fine needle aspiration. J Urol. 145: 759, 1991.

189.-Neal DE Jr.; Clejan S.; Sarma D.: Prostate specific antigen and prostatitis I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and non-human primate. Prostate 20: 105, 1992.

190.-Noble RL.: Production of Nb rat carcinoma of the dorsal prostate and response of estrogen-dependent transplants to sex hormones and tamoxifen. Cancer Res. 40: 3.547, 1980.

191.-Oesterling JE.; Chan DW.; Epstein JL; Kimbali AW.; Bruzer D.; Rock RC.; Brendler CB; Walsh PC: PSA in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 139: 766, 1988.

BIBLIOGRAFIA

192.-Oesterling JE.: The origin and development of benign prostatic hyperplasia: an age-dependent process. *J. Androl.* 12: 348, 1991.

193.-Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assesment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 145: 907, 1991.

194.-Oesterling JE.; Chute CJ.; Jacobsen SJ: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a comunit-based cojort of men. *J Urol* 149: 412 A, 1993.

195.-Oesterling JE.; Cooner WH.; Jacobsen SJ.; Guess HA.; Lieber MM.: Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 20(4): 671, 1993.

196.-Oesterling JE.; Jacobsen SJ and Cooner WH. The use of age-specific PSA reference ranges in men 60 years of age or older. *J Urol* 153 (4):1160, 1995.

197.-Papsidero LD.; Wang MC.; Valenzuela LA: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 40:2428, 1980.

198.-Papsidero LD.; Kuriyama M.; Wang MC.: Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells. *J. N.C.I.* 66: 37, 1981.

199.-Partin AW.; Carter HB.; Chan DW.; Epstein JI.; Oesterling JE.; Rock RC.; Wener JP.; Walsh PC.: Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 143: 747, 1990.

BIBLIOGRAFIA

200.-Perea Milla E. Medidas de Frecuencia. En Metodología de Investigación y escritura científica en clínica. Editores Burgos R; Chicharro JA y Bobenrieth M. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada 1994.

201.-Petros JA, Catalona WJ. Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 147: 1574, 1992.

202.-Pollack HM.: Imaging of prostatic carcinoma. In "Cancer of the prostate: current practice and future directions". Wein AJ., Malkowicz SD editores. Philadelphia: CoMed Communications, 1989, pg. 6.

203.-Pollen JJ.; Dreilinger A.: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. Urology 23: 303, 1984.

204.-Pontes JE.; Jabalameni P.; Montie J y cols.: Prognostic implications of disappearance rate of biologic markers following radical prostatectomy. Urology 36: 415, 1990.

205.-Potosky A.; Miller BA.; Albersten P.; Kramer B. The role of increasing detection in the rising incidence of Prostate cancer. JAMA 273 (7):548, 1995.

206.-Powell CS.; Fielding AM.; Rosser K y cols.: Prostate specific antigen-a screening test for prostatic cancer? Br J Urol 64: 504, 1989.

BIBLIOGRAFIA

207.-Price A.; Attwood SEA.; Grant JBF.: Measurements of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase concentrations in serum before and 1-42 days after transurethral resection of the prostate and orchidectomy. Clin Chem 37: 859, 1991.

208.-Prorok PC.; Cooner RJ.; Baker SG.: Statistical considerations in cancer screening programs. Urol Clin North AM 17: 699, 1990.

209.-Quinn BD.; Cho KR.; Epstein JI.: Relationship of severe dysplasia to stage B adenocarcinoma of the prostate. Cancer 65: 2328, 1990.

210.-Qiu SD.; Young CYF.; Bilhartz DL: In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. J Urol 144: 1550, 1990.

211.-Reigman PHJ.; Vlietstra RJ.; van der Korpert JAGM y cols.: Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrein-like gene. Biochem. Biophys. Res. Comm. 159:95, 1989.

212.-Remick DG y Kumar NB.: Benign polyps with prostatic-type epithelium of the urethra and the urinary bladder. Am. J. Surg. Pathol. 8:833, 1984.

213.-Resel L. Resumen sobre el estadiaje y factores pronósticos del CP. Conferencia de Consenso sobre el Carcinoma de Próstata. Enero 1995. Zaragoza. Pg. 113.

214.-Riehmman M.; Rhodes PR.; Cook TD y cols.: Analysis of variation in prostate-specific antigen values. Urology in press.

BIBLIOGRAFIA

- 215.-Rifkin MD., McGlynn ET.; Choi H.: Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis. *Radiology* 170: 549, 1989.
- 216.-Ritchie AWS.; Layfield LJ.; Hannah J.; Lovrekovich H.; deKernion JB.: Relationship of DNA content to conventional prognostic factors in clinically localized carcinoma of the prostate. *Br. J. Urol.* 62: 254, 1988.
- 217.-Rioja C; Minguez JM; Blas M; Martínez J; Rioja LA.: Linfadenectomía laparoscópica para estadiaje ganglionar en cáncer prostático: experiencia inicial. *Acta Urol Esp.* 15: 515, 1991.
- 218.-Rioja LA.; Sanz JL.; Gil MJ.; Allepuz C.: Carcinoma de próstata. En "Tratado de Urología". Editores: Jiménez Cruz JF. y Rioja Sanz LA. Editorial JR. Prous SA. Capit. 66; Pgs.: 1205-1235(vol 2), 1993.
- 219.-Robinette MA., Robson CJ, Farrow GA., Kerr WK., Van Nostrand PA., Hobbs BB., Bulbul MM.: Giant serial step sections of the prostate in assessment of the accuracy of clinical staging in patients with localized prostatic carcinoma. *J. Urol.* 131 (supl.):242, 1984.
- 220.-Romas NA.: Tumor markers for prostate cancer: Update. *World J. Urol.* 5: 85, 1987.
- 221.-Rosen MA. : Impact of prostate-specific antigen screening on the natural history of prostate cancer. *Urology* 46 (6): 757, 1995.
- 222.-Rosenberg L.; Palmer JR.; Zauber AG.; Warshauer ME.; Stolley PD.; Shapiro S.: Vasectomy and the risk of prostate cancer. *Am. J. Epidemiol.* 132: 1051, 1990.

BIBLIOGRAFIA

- 223.-Ross RK.; Bernstein L.; Judd H.; Hanisch R.; Pike M.; Henderson B.: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *JCNI* 76: 45, 1986.
- 224.-Roy AV.; Brower ME.; Hayden JE.: Sodium thymolphthalein monophosphate: a new acid phosphatase substrate with greater specificity for the prostatic enzyme in serum. *Clin. Chem.* 17: 1903, 1971.
- 225.-Ruiz JL: Valor de la gammagrafía ósea y el dolor de espalda en el seguimiento del carcinoma prostático. *Arch Esp Urol* 4 (supl II): 206, 1989.
- 226.-Sabater A.; Sánchez J.; Cortina P.: Estudio epidemiológico descriptivo de la mortalidad por tumor maligno de próstata en España durante el periodo 1951-1979. *Arch Esp Urol* 38: 457, 1985.
- 227.-Sackett DL; Haynes RB; Guyatt GH. The interpretation of diagnosis data. En Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH *Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine*. 2ª ed. Boston: Little Brown Co., 1991.
- 228.-Sánchez E; Berenguer A. Tratamiento del Cáncer de Prostata localizado. *Progresos en Urología '96*. Editores JM. Saladie Roig y FJ Blasco Casares. Barcelona 1996. Pgs 304-315.
- 229.-Sánchez-Cantalejo E; Ocaña R. Análisis descriptivo. En *Metodología de Investigación y escritura científica en clínica*. Editores Burgos R; Chicharro JA y Bobenrieth M. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada 1994.

BIBLIOGRAFIA

- 230.-Scardino PT.; Shinohara K.; Wheeler TM.: Staging of prostate cancer - value of ultrasonography.. Urol. Clin. North Am.:16(4): 713, 1989.
- 231.-Scardino PT, Weaver R and Hudson MA. Early detection of prostate cancer. Review Hum Pathol 23: 211, 1992.
- 232.-Schiebler ML.: prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high resolution MR and histopathologic findings. Radiology 172: 131, 1989.
- 233.-Schroder GH. The natural history of prostatic carcinoma. En "Altwin JE; Faul P; Schneider W (editores). Incidental carcinoma of the prostate. ISBN 3-540-53225-0. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 1991: pp 56-62.
- 234.-Schroder FH. The TNM Classification of prostate cancer. Urology (Supl. 4), 129, 1992
- 235.-Schuessler WW.; Vancaillie TG.; Reich H.; Griffith DP. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. J Urol. 1:321, 1991.
- 236.-Scott R.; Mutchnik DL.; Laskowsky TZ.; Schmalhorst WR.: Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. J Urol. 101: 602, 1969.
- 237.-Seaman E.; Whang IS.; Olsson C.: Prostate-specific antigen density (PSAD): Role in patient evaluation and managment. Urol Clin North AM 20: 653, 1993.

BIBLIOGRAFIA

- 238.-Seay TM.; Thompson IM.: Screening for carcinoma of the prostate. Progresss and problems. In "Cancer of the prostate" edited by Das S y Crawford ED. Marcel Dekker, Inc. New York 1993. Pgs.119-146.
- 239.-Sensabaugh GF.: Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J. Forensic Sci* 23: 106, 1978.
- 240.-Shevchuck MM.: Immunopathology of tissue markers in prostate cancer. *World J. Urol.* 5: 89, 1987.
- 241.-Sidney S.: Vasectomy and the risk of prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.* 138: 795, 1987.
- 242.-Silverberg E, Lubera JA: Cancer statistics 1988. *Cancer* 38:5, 1988.
- 243.-Sobin LH.; Hjermsstad BM.; Sesterhenn IA.; Helwing EB.: Prostatic acid phosphatase activity in carcinoid tumors. *Cancer* 58: 136, 1986.
- 244.-Sodeman TM.;Batsakis JG.: Acid phosphatase. *In* Tannenbaum M (ed): *Urologic Pathology: The prostate*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977, p. 129.
- 245.-Sottrup-Jensen L.: Alfa-macroglobulins: structure, shape and mechanism of proteinase complex formation. *J. Biol Chem* 264: 11.539, 1989.

BIBLIOGRAFIA

- 246.-Stamey TA.; Yang N.; Hay AR.; McNeal JE.; Freiha FS.; Redwinw E.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 317: 909, 1987.
- 247.-Stamey TA; McNeal JE; Freiha FS. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol.* 139: 1235, 1988.
- 248.-Stamey TA.; Kabalin JN.; McNeal JE.; Johnston IM.; Freiha F.; Redwine EA.; Yang N: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 141: 1076, 1989.
- 249.-Stamey TA; Mc Neal J. Adenocarcinoma of the prostate. in "Campbells Urology" Walsh P; Retik A; Stamey T; Vaughan E. Edit. Saunders. Philadelphia. 6^a edic. pgs: 1.1591.221, 1992.
- 250.-Steele R.; Lees REM.; Kraus AJ.; Rao C.: Sexual factor in the epidemiology of cancer of the prostate. *J. Chronic Dis.* 24: 29, 1971.
- 251.-Steimberg GD.; Epstein JL.; Piantadosi S.: Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: The Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J. Urol.* 144: 1425, 1990.
- 252.-Stein BS.; Goldfarb D.; Shamszadeh M.; Peterson RO.: Tissue levels of prostatic acid phosphatase and specific antigen in various age ranges. *J Urol.* 133:118, 1985.

BIBLIOGRAFIA

- 253.-Stenman UH; Leionen JL; Alfthan H; Ranniklo S; Tuhkanen K; Alftham O. A complex between prostate specific antigen and α -1antichymotrypsin in the major form of prostate specific antigen serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*. 5: 222, 1991.
- 254.-Stephenson RA.; James BC.; Gay H.; Fay WR y cols. : Flow cytometry of prostate cancer: relationship of DNA content to survival. *Cancer Res*. 47: 2504, 1987.
- 255.-Takayama T; Vessella R; Lange P. Newer applications of Serum prostate-specific antigen in the management of prostate cancer. *Sem. Ocol*. 21: 542, 1994.
- 256.-Teillac P.; Peyret CH.; Leroy M.: L' Antigene Spécifique de la prostate en pathologie prostatique. *Ann Urol*. 22: 193, 1988.
- 257.-Thompson IM.; Ernst JJ.; Gangal MP. et al. : Adenocarcinoma of the prostate: Results of routine urological screening. *J. Urol*. 132:690, 1984.
- 258.-Thompson IM; Rounder JB; Teague JL. Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J urol*. 137: 424, 1987.
- 259.-Thompson IM.: Screening for carcinoma of the prostate. *AUA Update Series*. 1990; 1: 1277, 1988.
- 260.-Thompson ML; Zuchini W. On the statistical analysis of ROC curves. *Statist Med*. 8:1277, 1988.

BIBLIOGRAFIA

261.-Thompson IM; Fair WR. Screenig for carcinoma of the prostate: efficacy of available screening test. *World J Surg.* 13: 65, 1989.

262.-Tribukait B.; Ronstrom L.; Esposti PL.: Quantitative and qualitative aspects of flow DNA measurements related to the cytologic grade in prostatic carcinoma. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 5: 107, 1983.

263.-Tribukait B: Flow cytometry in assessing the clinical agressiveness of genitourinary neoplasms. *World J. Urol.* 5: 108, 1987.

264.-Utz DC, Farow GM: Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinoma. *JAMA* 209: 1701, 1969.

265.-Valor García S.; Barabash A.; Esteban M.. Conceptos básicos de la aplicación de marcadores tumorales en el diagnóstico y seguimiento de neoplasias urológicas. En "Marcadores tumorales en uro-oncología". Editores: Resel L. y Moreno J. Ediciones Pulso. 1994. Capítulo 2. Pgs: 29-43.

266.-Van Cangh PJ.; Opsomer R.; De Nayer P.: Serum prostatic acid phosphatase determination in prostatic disease: a critical camparision of an enzymatic and a radioimmunologic assay. *J. Urol.* 128: 1212, 1982.

267.-Vela Navarrete; Martín JM; Calahorra FJ; Damian J; Hernández A; Boyle P. Validación cultural y lingüística en catellano del baremo internacional de síntomas prostáticos (I-PSS). *Actas Urol Esp.* 18(8): 841, 1994.

BIBLIOGRAFIA

268.-Vera Donoso CD.; Broseta Rico E.; Jiménez Cruz J.F. Ponencia del LIX Congrso de la Asociación Nacional de Urología. Sitges 1994. Pgs.67-76.

269.-Wang MC.; Valenzuela LA.; Murphy GP.; Chu TM.: Purification of a human prostate specific antigen. Invest. Urol. 17: 159,1979.

270.-Wang MC.; Papsidero LD.; Kuriyama M.: Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. Prostate 2: 89, 1981.

271.-Wang MC.; Valenzuela LA.; Murphy GP.; Chu TM.: A simplified purification procedure for human prostate antigen. Oncology 39: 1, 1982.

272.-Wang TY.; Kawaguchi TP.: Preliminary evaluation of measurement of serum prostate-specific antigen level in detection of prostate cancer. Annals of clinical and laboratory Science 16: 461, 1986.

273.-Warhol MJ.; Longtine JA.: The ultrastructural localization of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in hyperplastic and neoplastic human prostates. J. Urol. 134: 607,1985.

274.-Watanabe H; Ohe H; Inaba T. A mobile mass screening unit for prostatic disease. prostate 5: 559, 1984.

275.-Watanabe H, Kaiho H; Tamaka M. Diagnostic application of ultasonotomography to the prostate. Invest Urol. 8: 548, 1989.

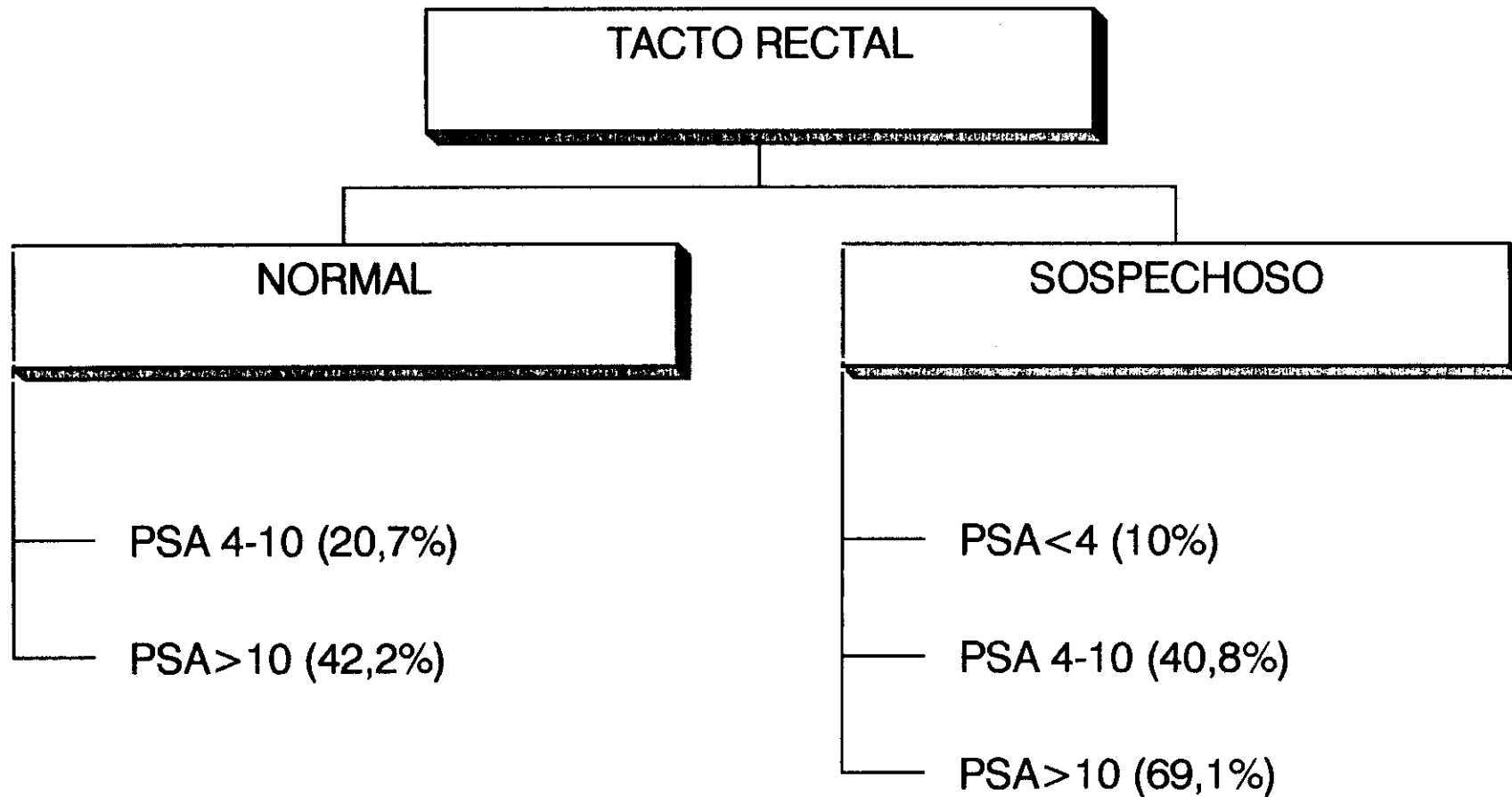
BIBLIOGRAFIA

- 276.-Watanabe H.; Igari D.; Takahasi Y.: Transrectal ultrasonography of the prostate. *J Urol* 141: 233, 1975.
- 277.-Watt K.; M'Timkulu T.; Loor R.. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *J. Urol.* 133:362-A, 1985.
- 278.-Weaver RP.; Noble MJ.; Weigel JW.: Correlation of ultrasound guided and digitally directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. *J Urol* 145: 516, 1991.
- 279.-Weber JP.; Oesterling JE.; Peters CA.: The influence of reversible androgen deprivation in serum prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 141: 987, 1989.
- 280.-Whitesel JA.; Donohue RE.; Mani JH.; et al. : Acid phosphatase: its influence on the management of carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 131: 70, 1984
- 281.-Whitmore WF. Jr.: Hormone therapy in prostatic cancer. *Am. J. Med.* 21: 697, 1956.
- 282.-Whitmore W.F. jr: The natural history of prostate cancer. *Cancer:* 32:1104. 1973.
- 283.-Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostate cancer. *Cancer* 67(4), 1091, 1991.
- 284.-Wilbur DC.; Krenzer K.; Bonfiglio TA.: Prostate specific antigen (PSA) staining in carcinomas of non-prostatic origin. *Am. J. Clin. Pathol.* 88: 530, 1987.

BIBLIOGRAFIA

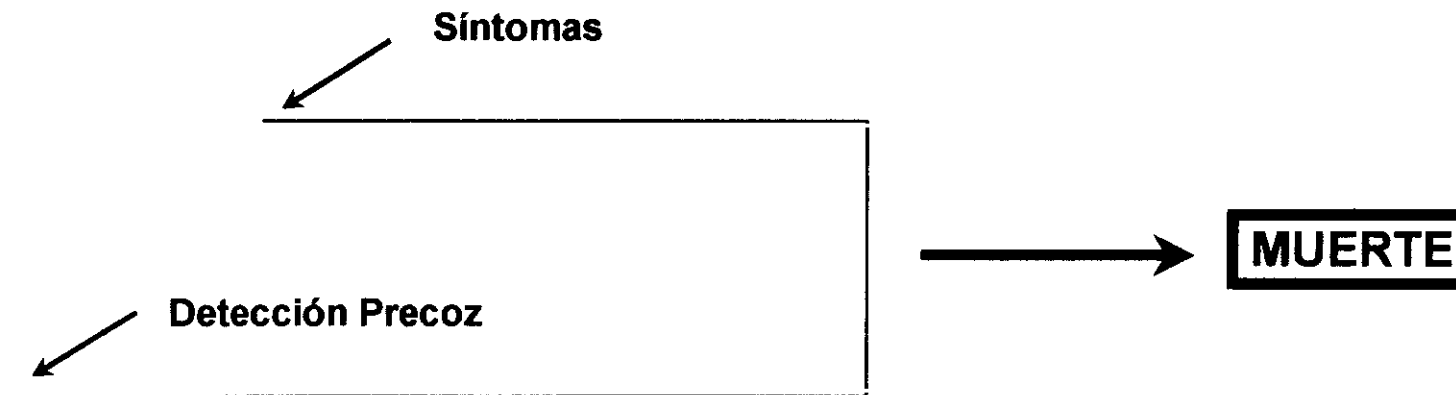
- 285.-Wild JJ.; Reid JM. Echographic tissue diagnosis. In Proceedings of the Fourth Annual Conference of Ultrasonic Therapy. Com. 1. 1955.
- 286.-Wilt TJ; Brawer MK. The prostate cancer International versus observation trial: a randomization trial comparin radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. J Urol 152: 1910, 1994.
- 287.-Wynder EL.; Mabuchi K.; Whitmore WF jr.: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 28: 344, 1971.
- 288.-Yam LT.: Clinical significance of the human acid phosphatase. A review. Am. J. Med. 56: 604, 1974.
- 289.-Young CY.; Montgomery BT.; Andrews PE; Qui SD; Bihartz DL; Tindall DJ.: Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. Cancer Res 51: 3748, 1991.
- 290.-Yuan JJ.; Coplen DE.; Petros JA. : Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and neddle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol 147: 810, 1992.
- 291.-Zattoni F; Pagano F; Rebutti A; Constain A. Transrectal thin needle aspiration biopsy of prostate: four years experience. Urology 22:69, 1983.

PROBABILIDAD DE DIAGNOSTICAR CP EN FUNCION DEL TR Y VALORES DEL PSA (Catalona et al. 1994)



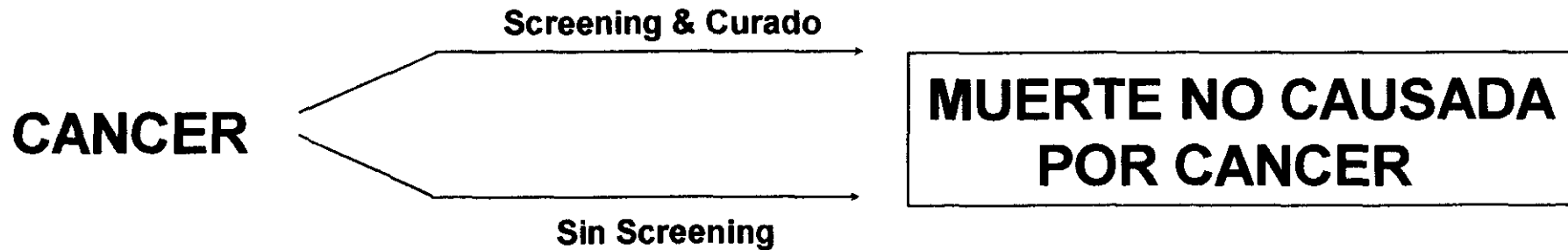
"LEAD TIME BIAS"

SESGO DE ANTICIPACION DIAGNOSTICA

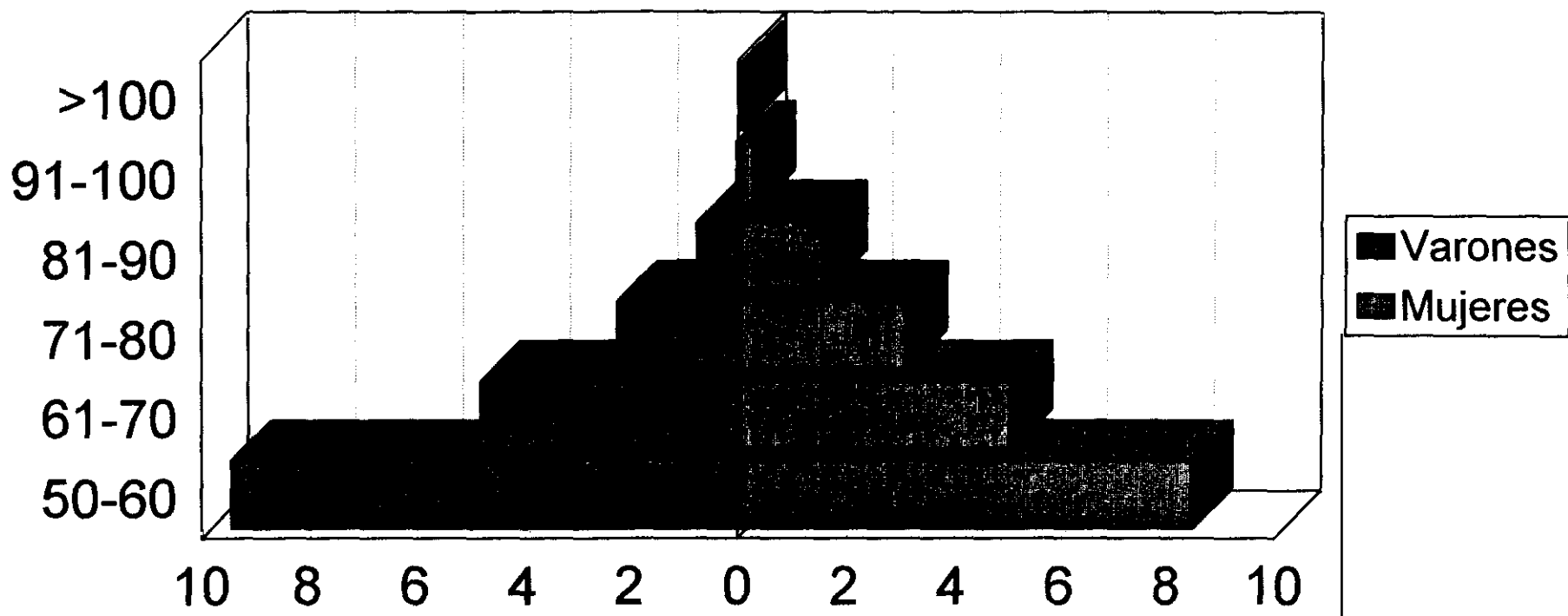


"LENGTH TIME BIAS"

SESGO DE HIPERDETECCION



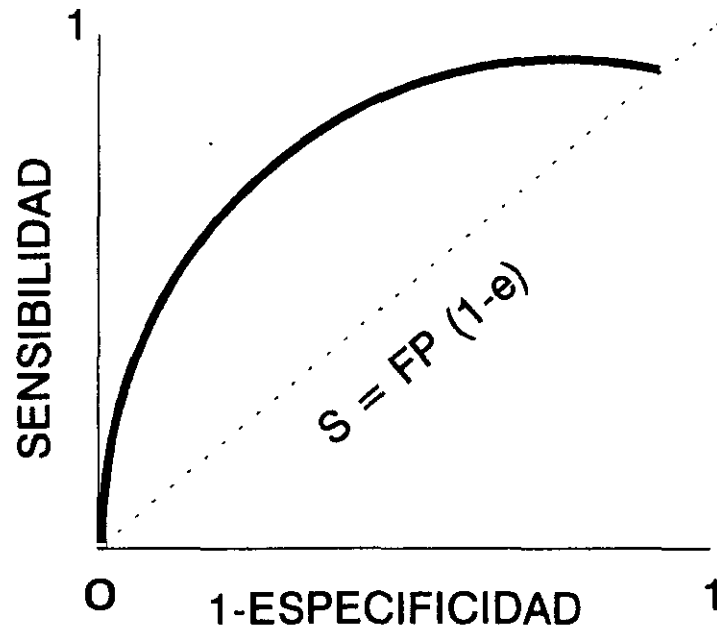
RELACION DETALLADA PIRAMIDE POBLACIONAL DE GETAFE
(MAYORES DE 49 AÑOS)



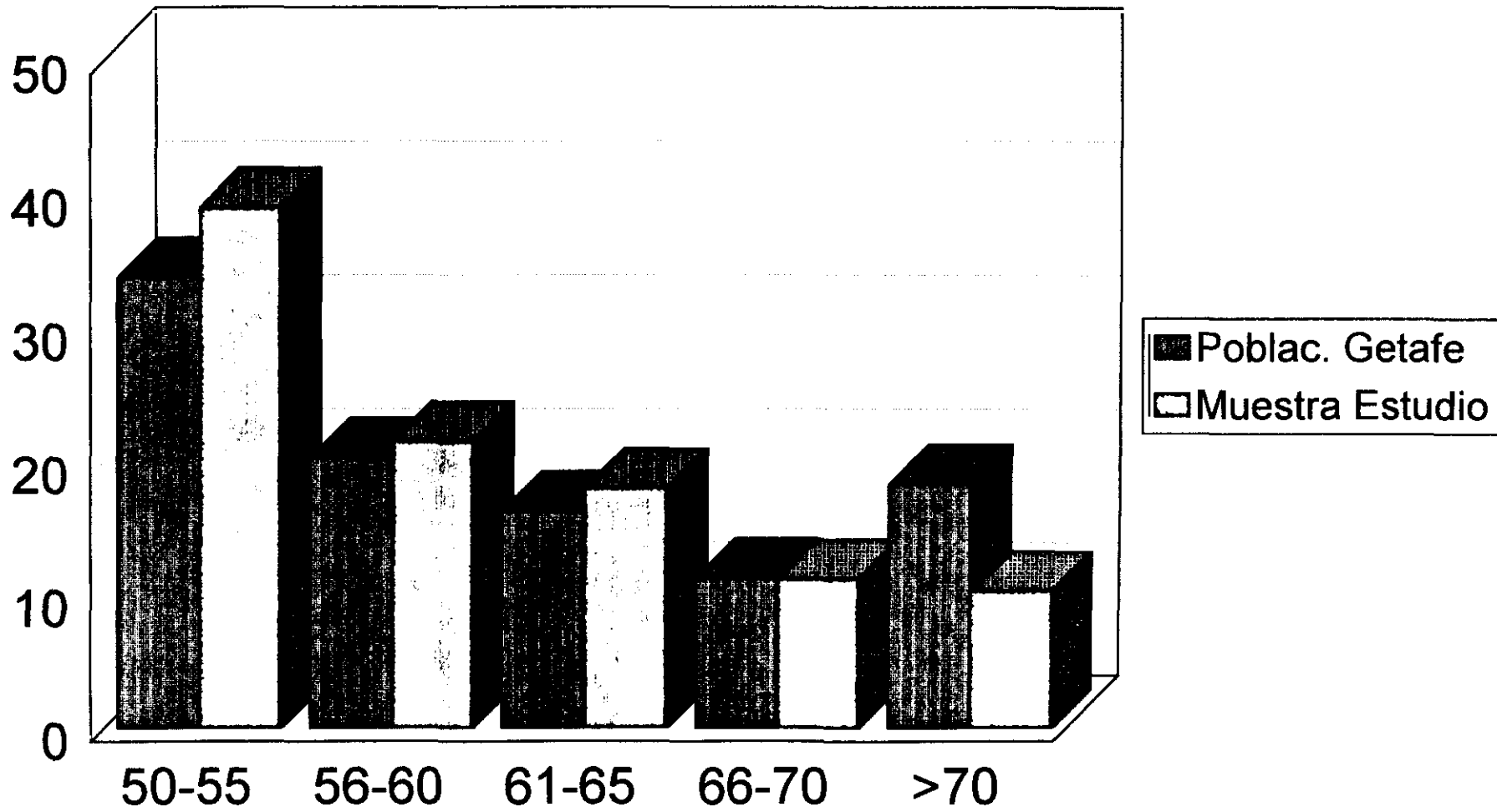
		Miles			Miles	
	>100	91-100	81-90	71-80	61-70	50-60
Varones	0	0,096	0,821	2,304	4,86	9,501
Mujeres	0,006	0,237	1,588	3,085	5,053	8,412

CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNOSTICO

ROC



POBLACION Y MUESTRA DE ESTUDIO



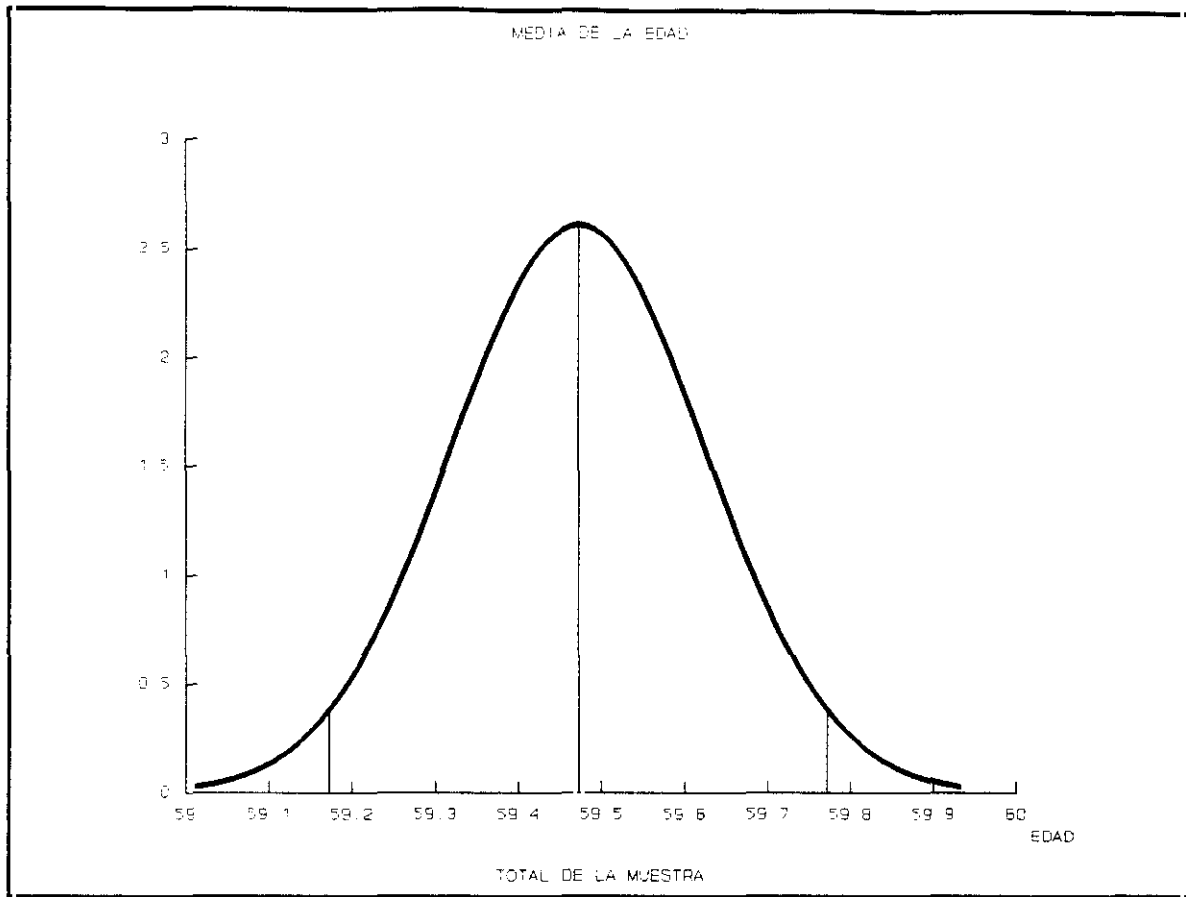


GRAFICO 7: MEDIA DE EDAD DE LA POBLACION TOTAL

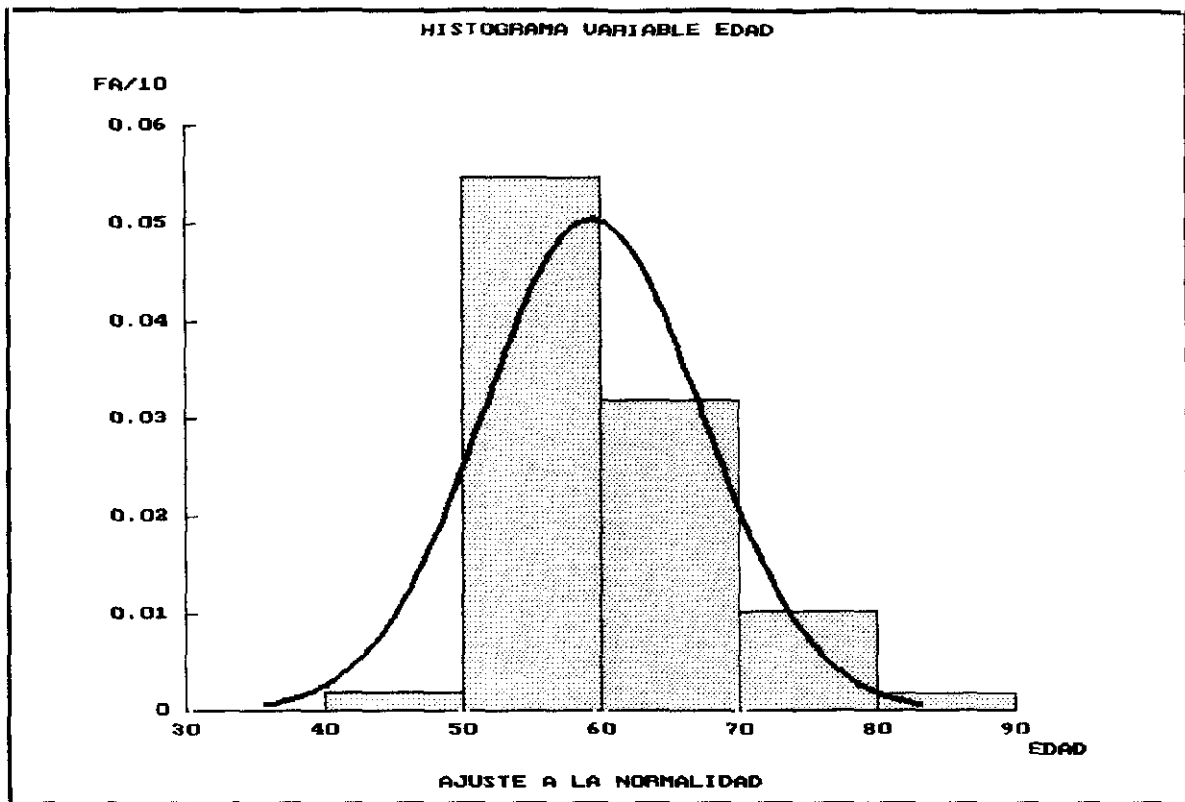


GRAFICO N° 8: PRUEBA DE AJUSTE A LA NORMALIDAD VARIABLE EDAD. HISTOGRAMA.

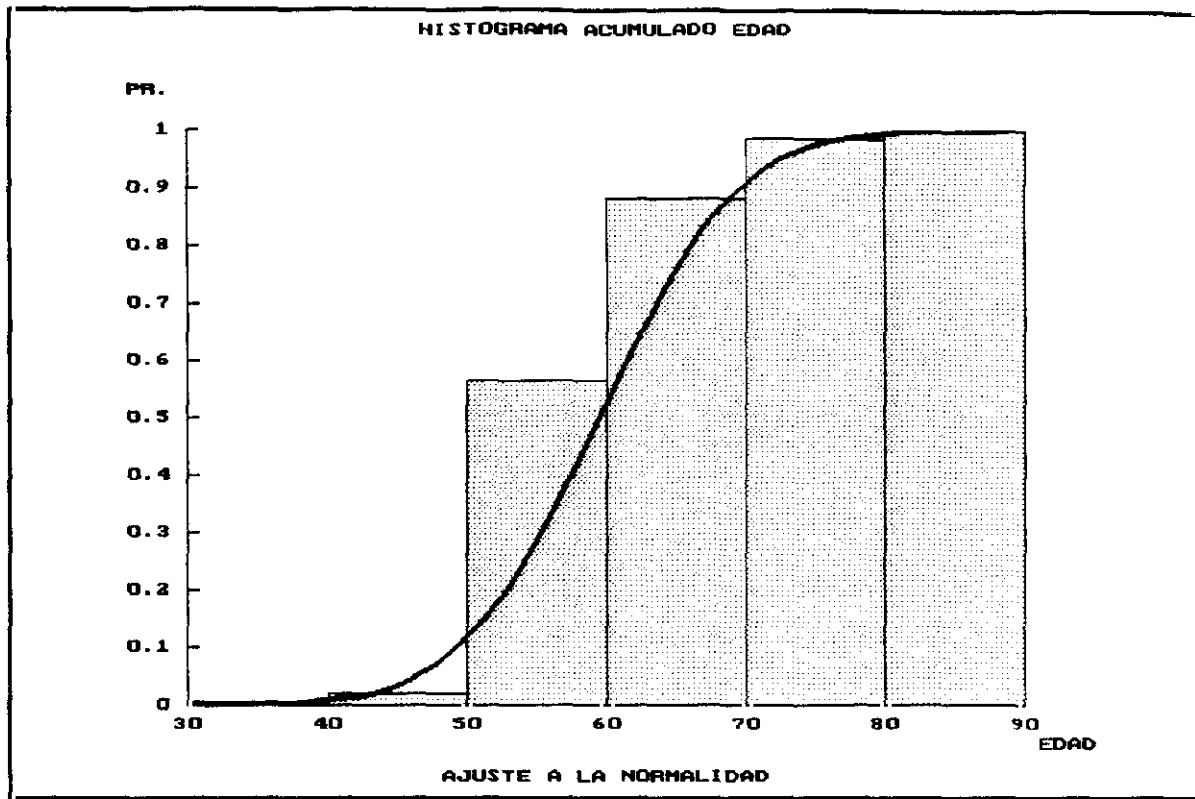


GRAFICO N° 9: PRUEBA DE AJUSTE A LA NORMALIDAD VARIABLE EDAD.
HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS ACUMULADAS.

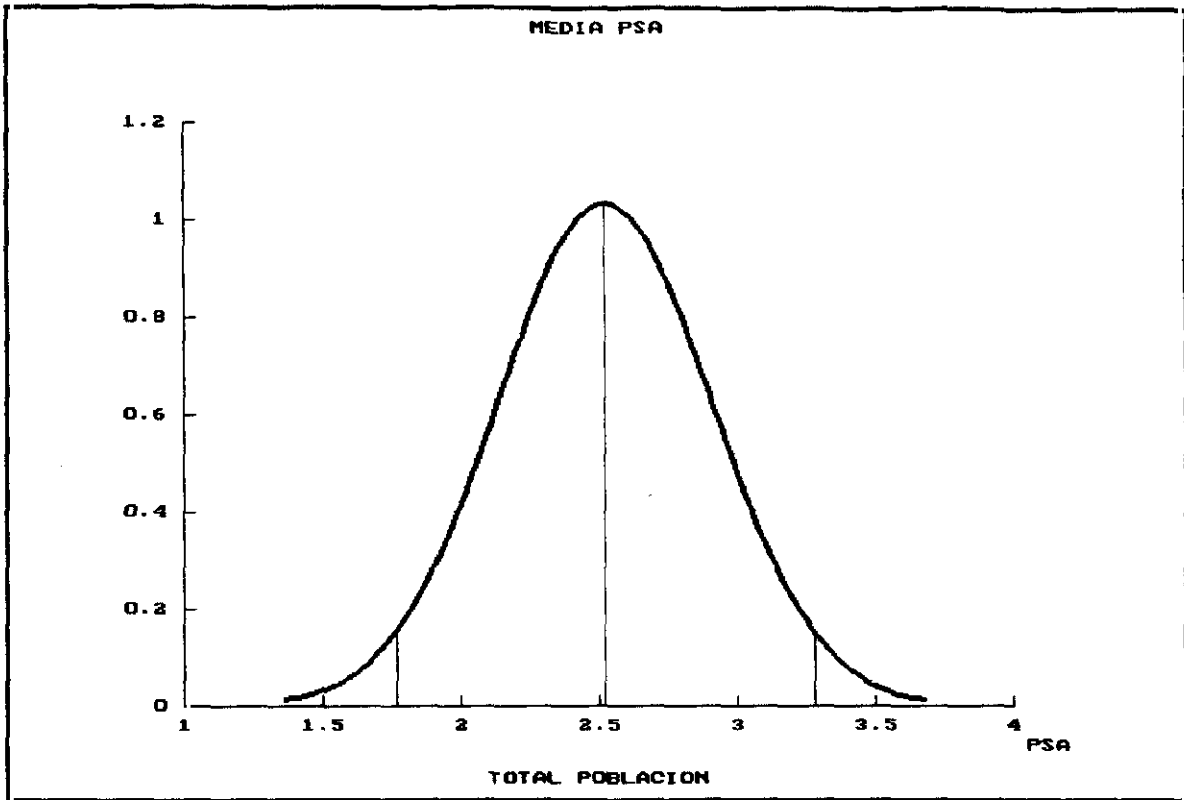


GRAFICO N° 10: MEDIA DEL PSA

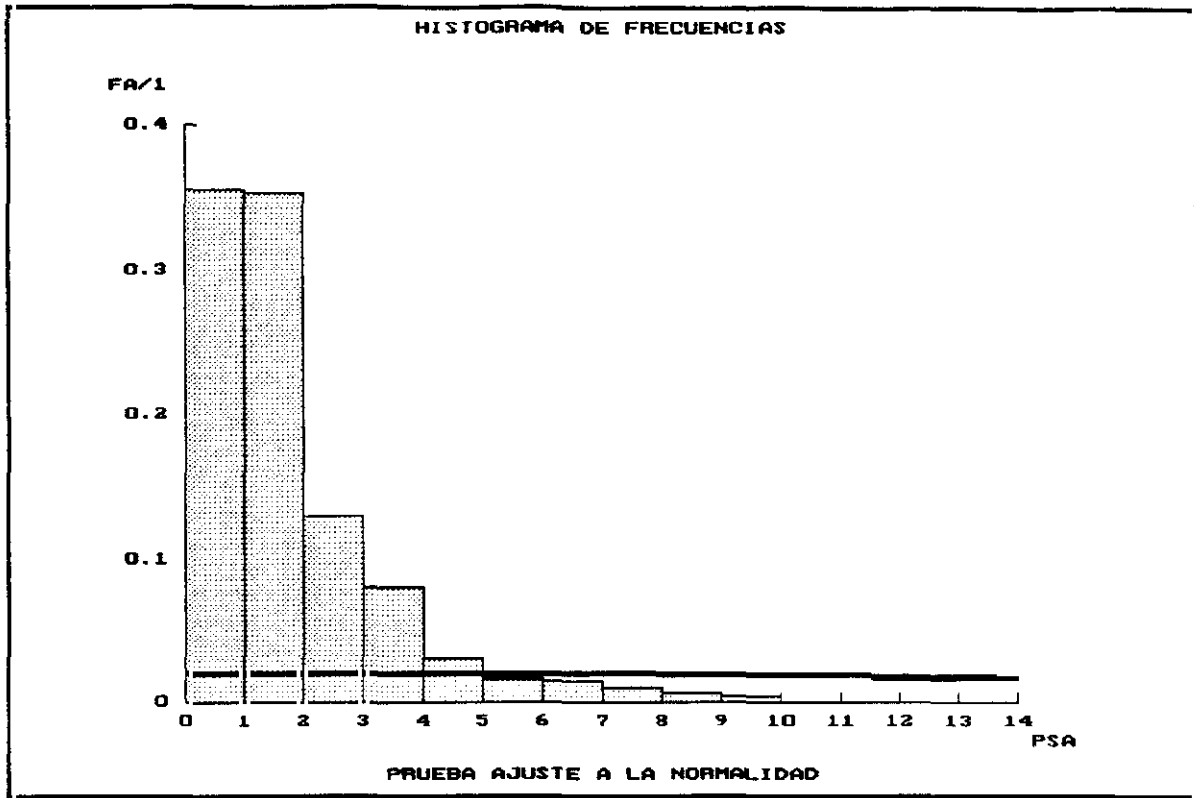


GRAFICO N° 11: AJUSTE A LA NORMALIDAD VARIABLE PSA

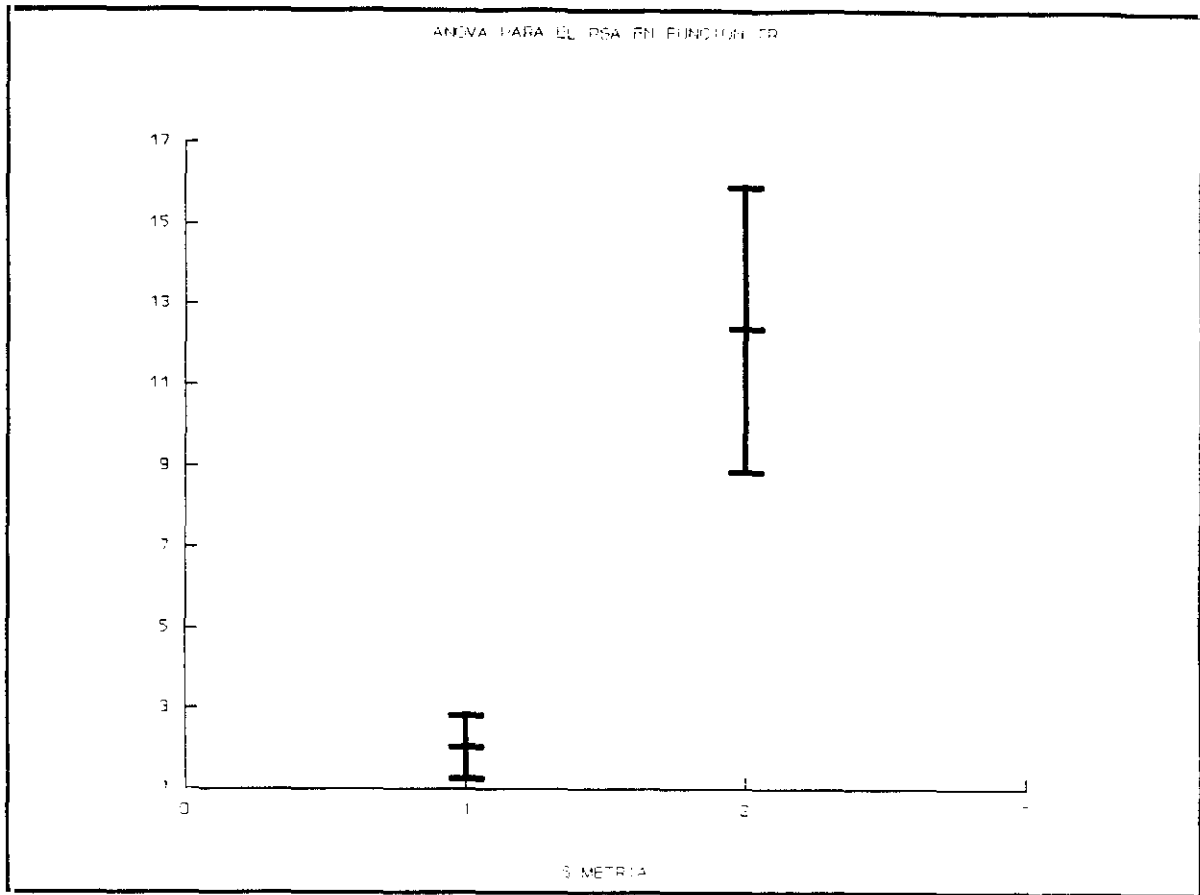


GRAFICO N° 12: COMPARACION MEDIAS DEL PSA EN FUNCION DE LA SIMETRIA DEL TR

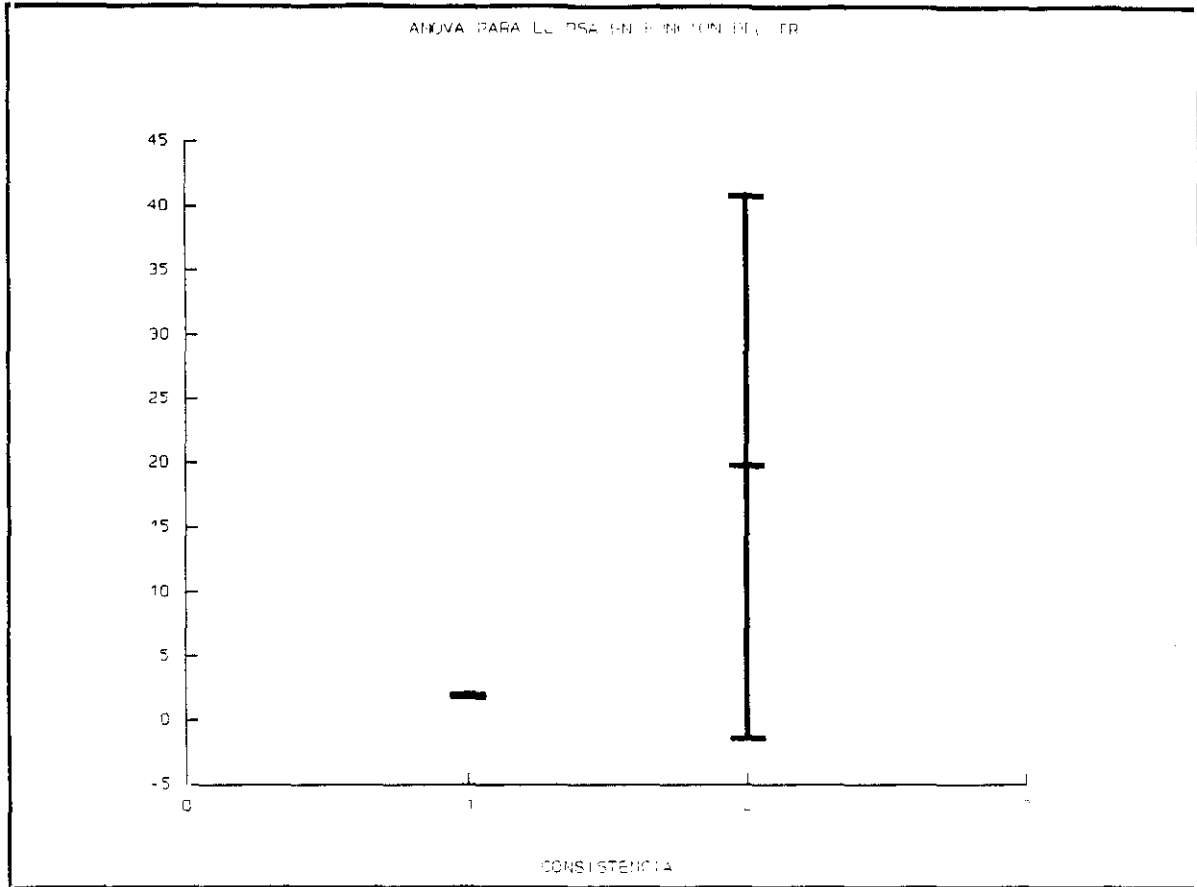


GRAFICO N° 13: MEDIAS DEL PSA EN FUNCION DE LA CONSISTENCIA DEL TR

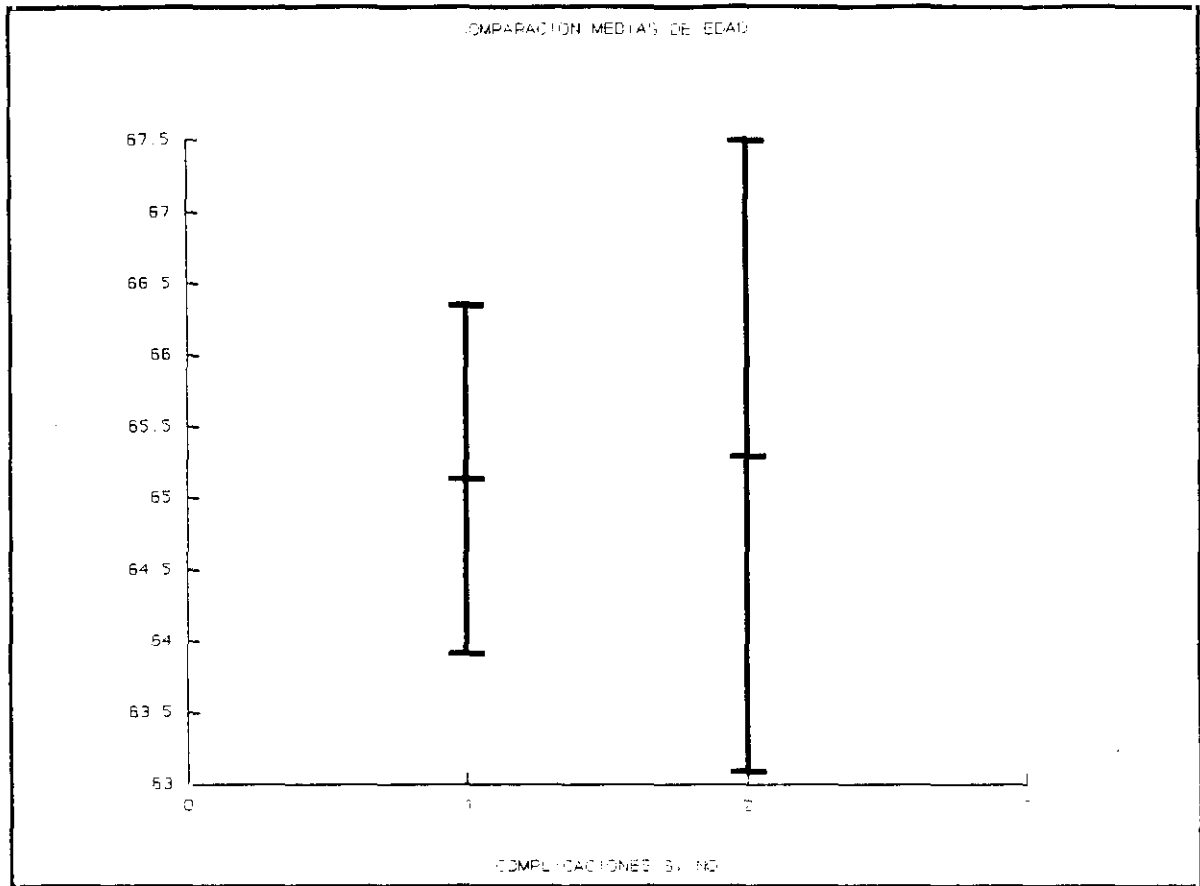
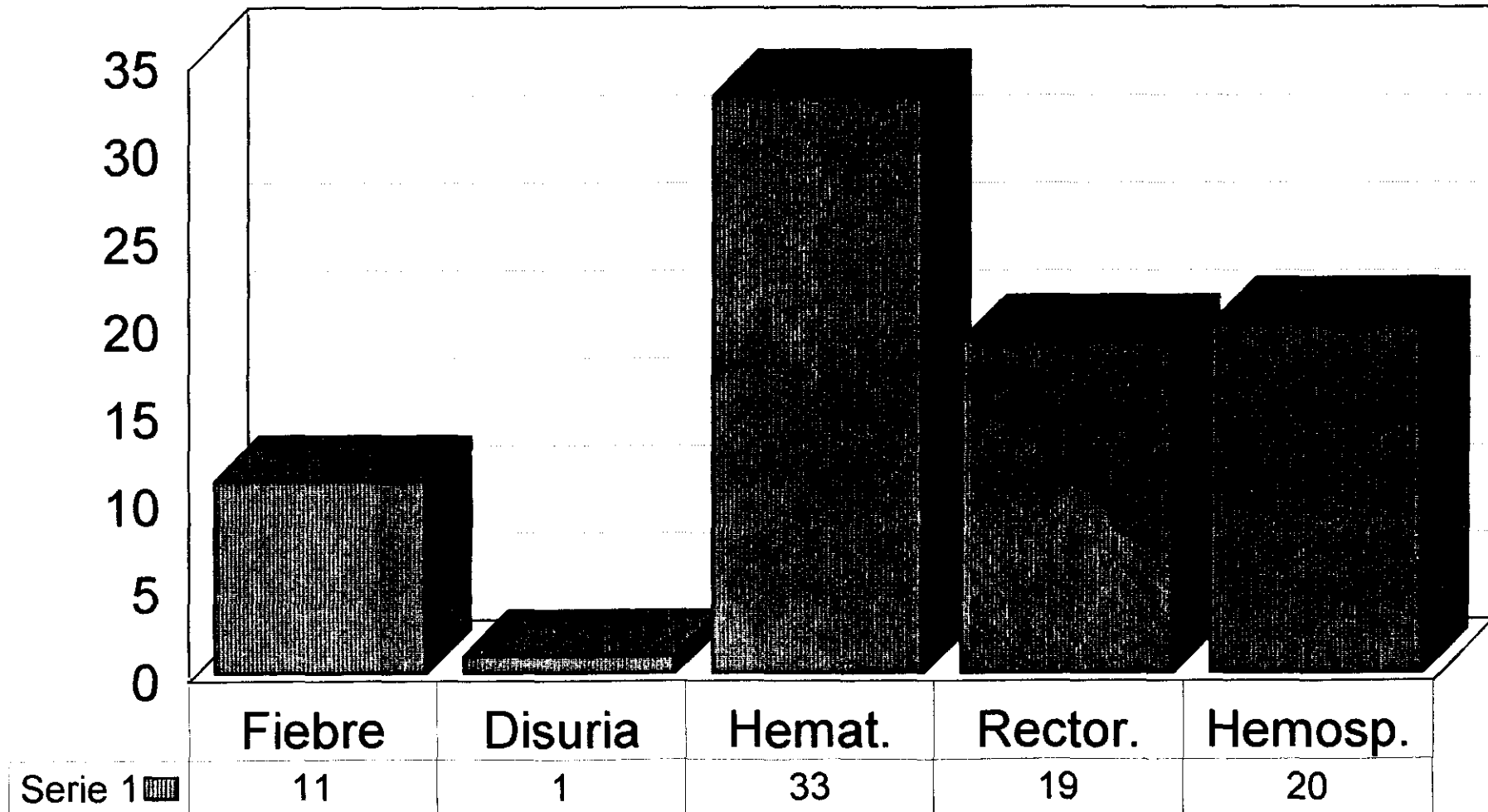


GRAFICO N° 14: DIFERENCIAS EN MEDIA DE EDAD EN FUNCION DE EXISTENCIA DE COMPLICACIONES DE BIOPSIA

COMPLICACIONES BIOPSIA PROSTATICA



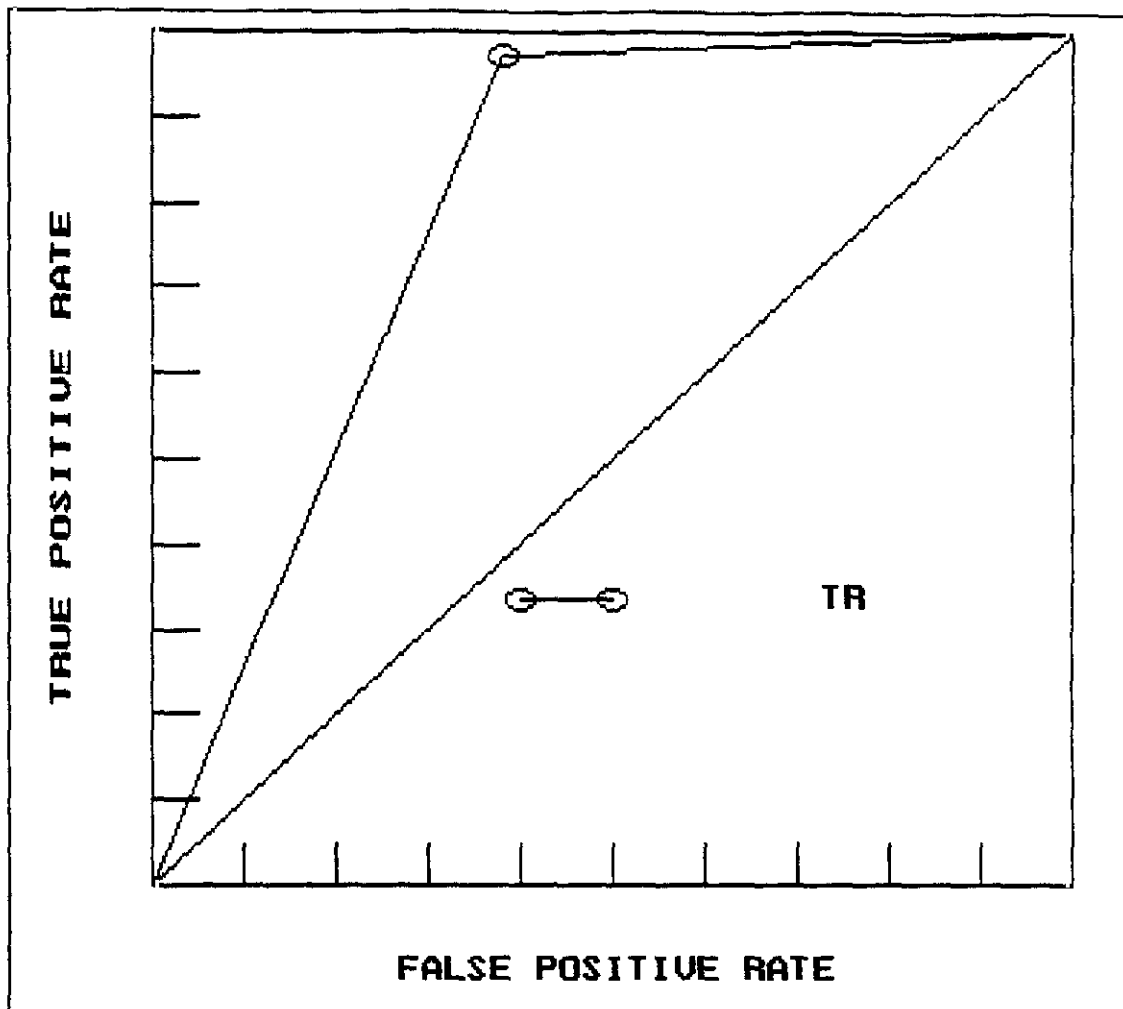


GRAFICO N° 16: CURVA ROC PARA EL TR.

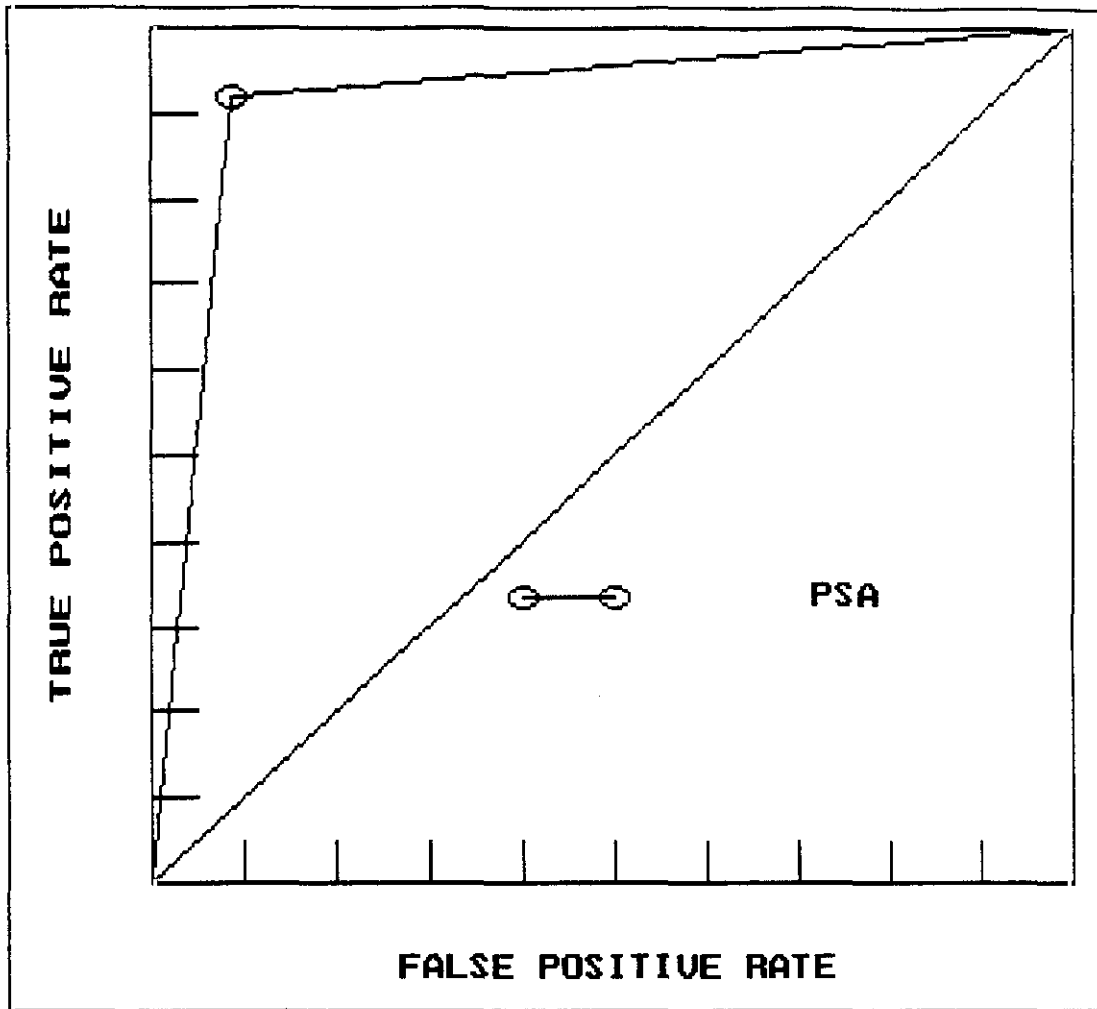


GRAFICO N° 17: CURVA ROC PARA EL PSA.

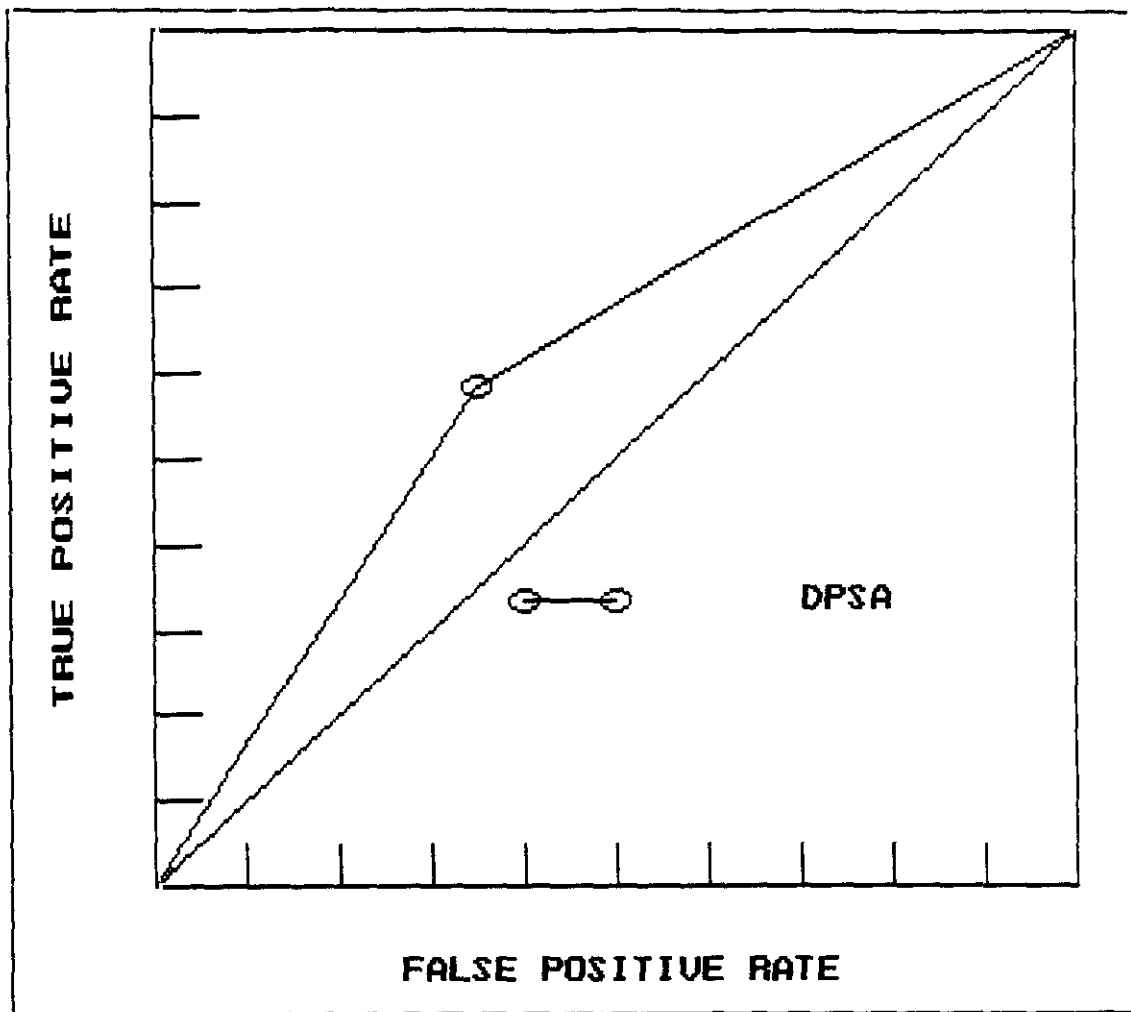


GRAFICO N° 18: CURVA ROC PARA LA DPSA

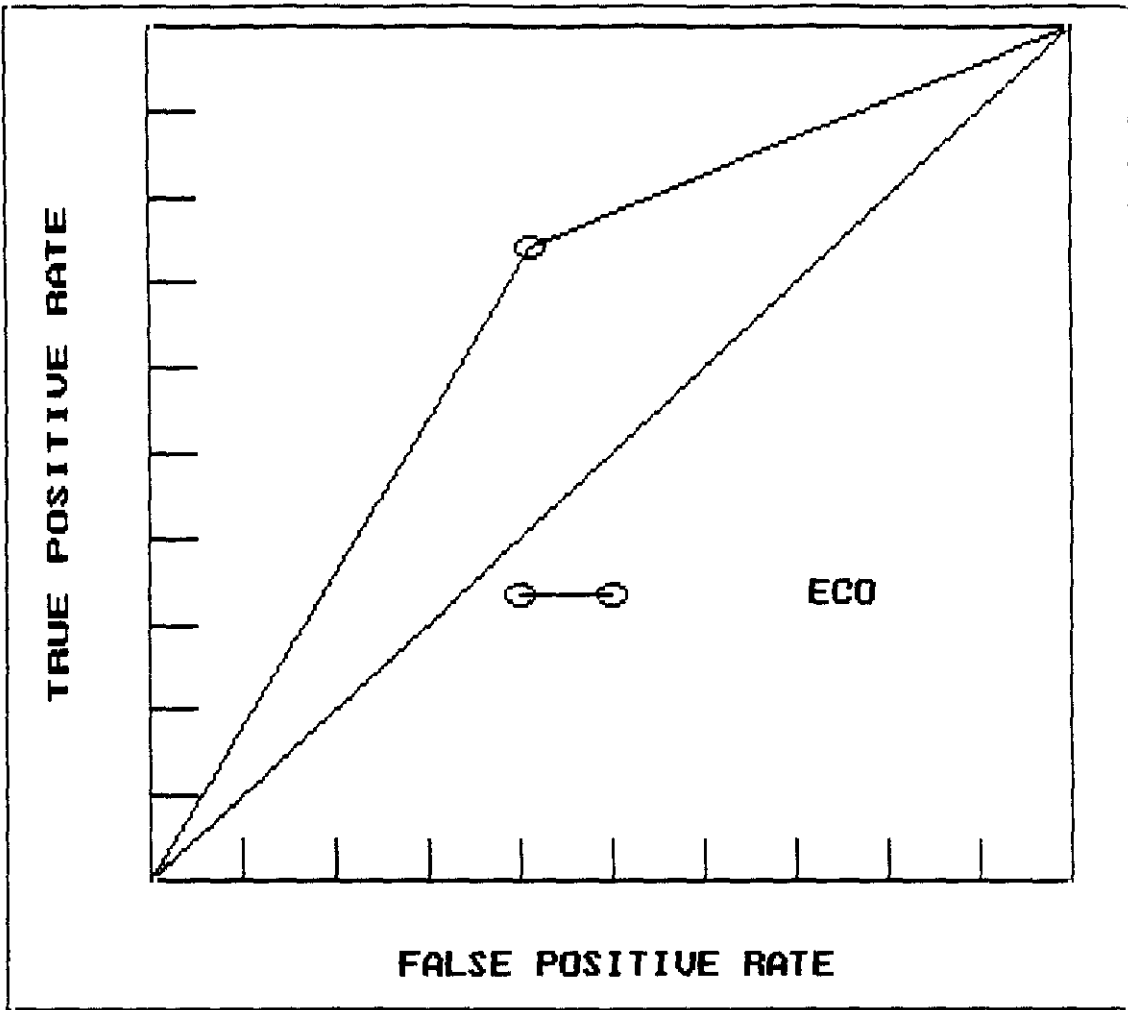


GRAFICO N° 19: CURVA ROC PARA LA ECOTR.

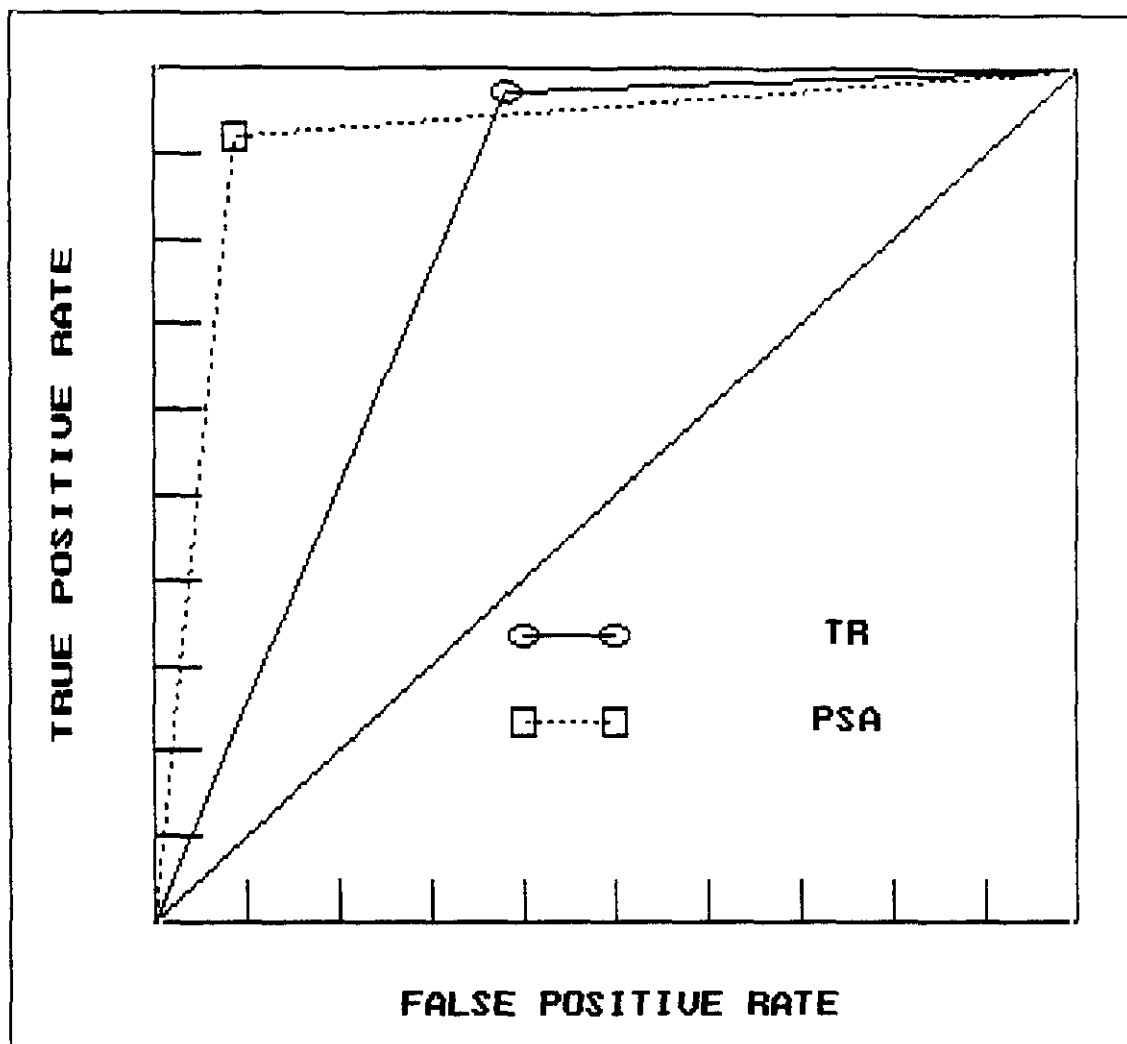


GRAFICO N° 20: CURVA ROC COMPARANDO TR Y PSA.

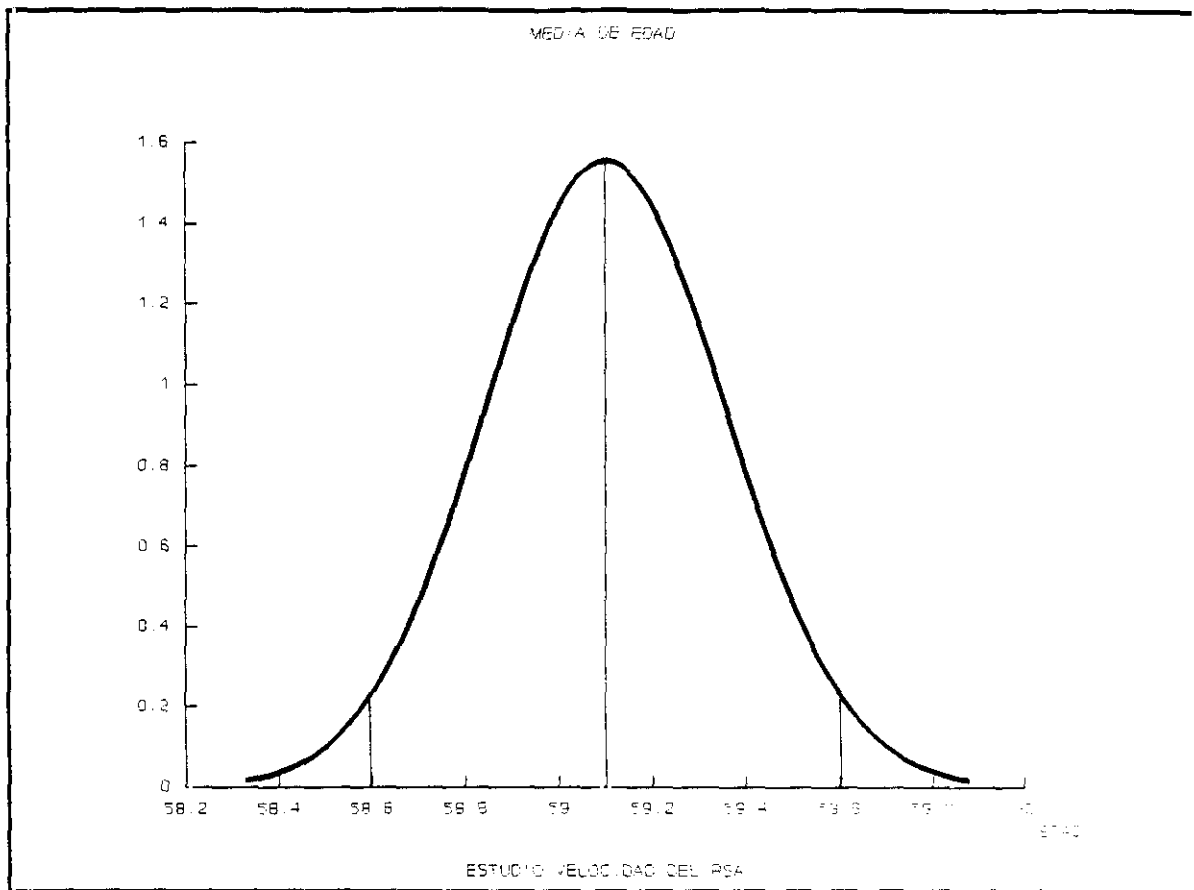


GRAFICO 22: MEDIA DE EDAD. POBLACION ESTUDIO DE VELOCIDAD DEL PSA

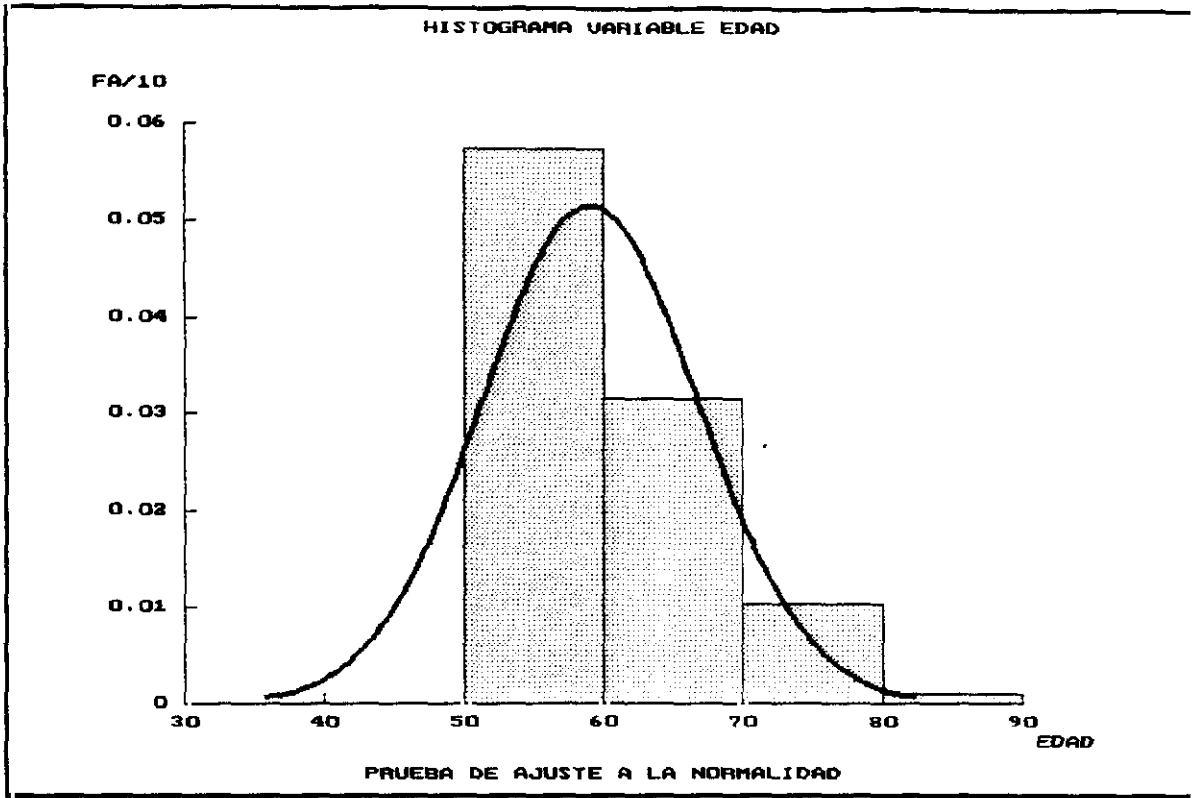


GRAFICO 23: AJUSTE NORMALIDAD VARIABLE EDAD. VELOCIDAD DEL PSA

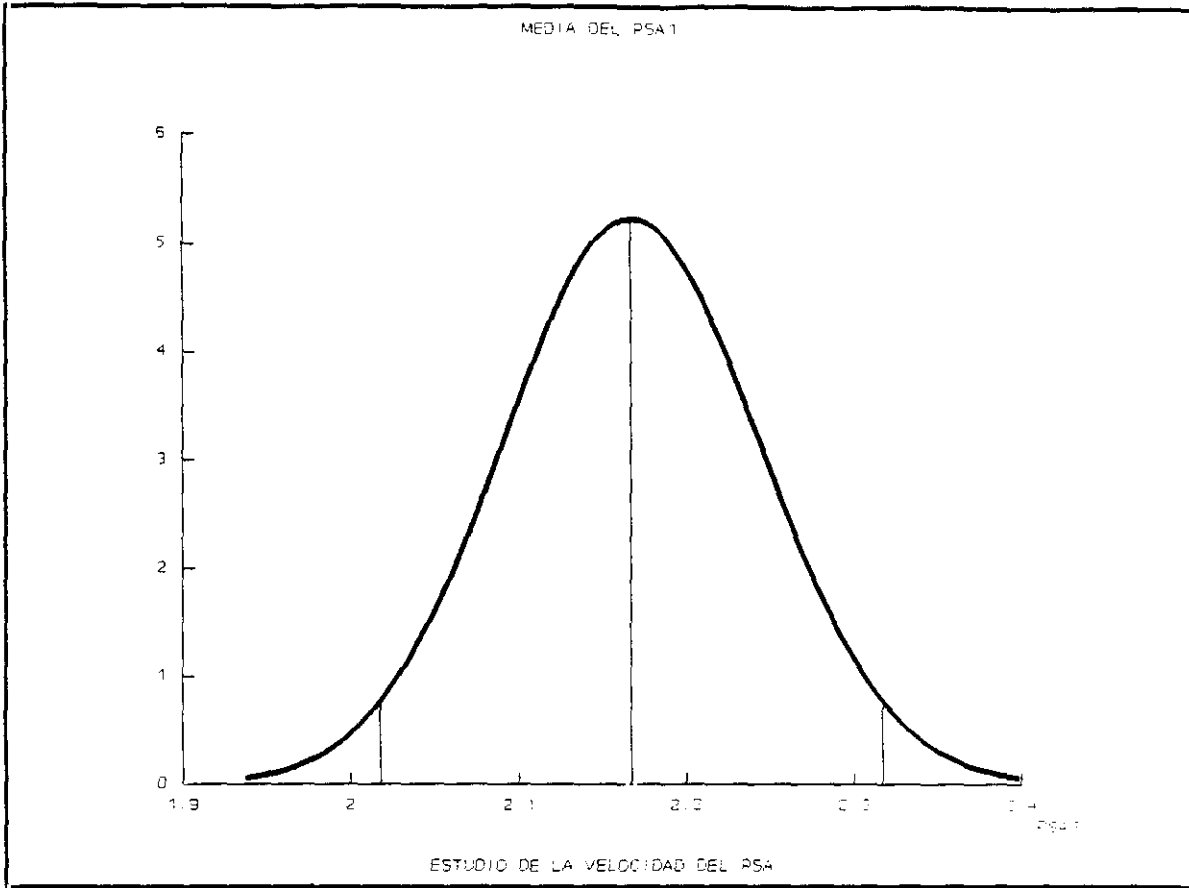


GRAFICO 24: MEDIA PSA1. ESTUDIO DE VELOCIDAD DEL PSA

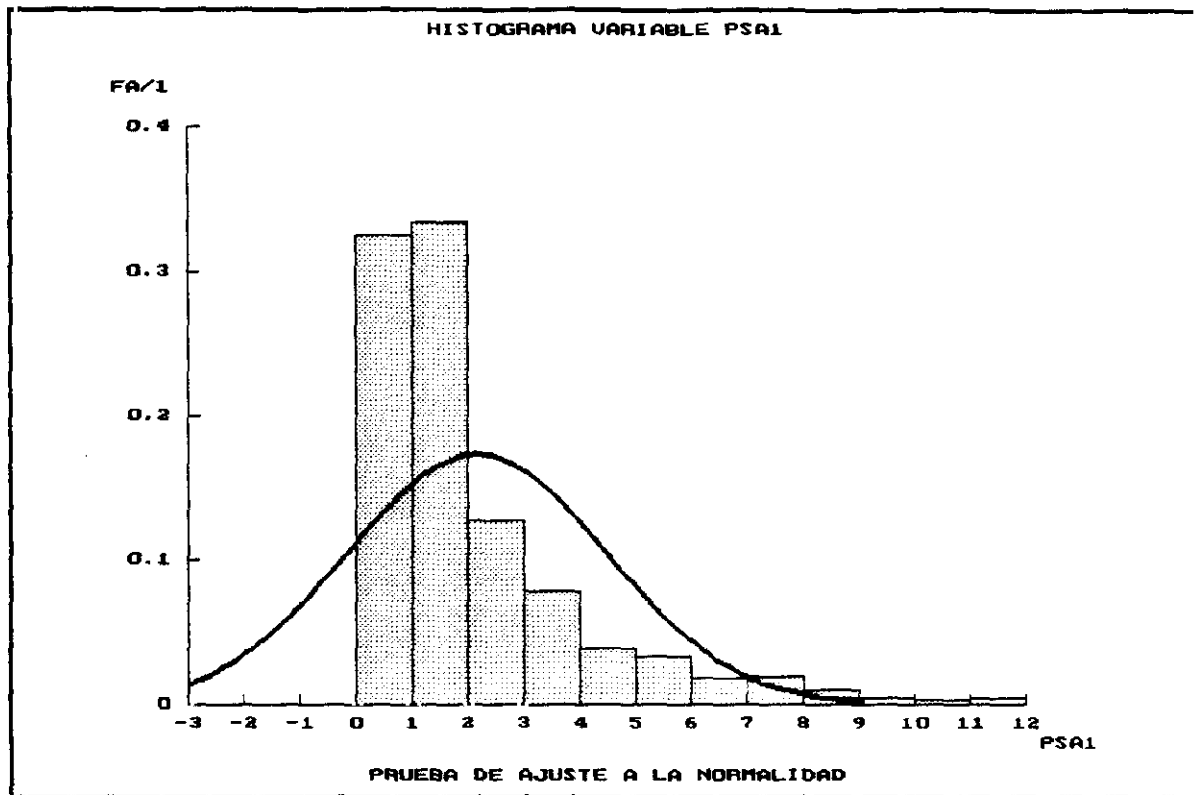


GRAFICO 25: AJUSTE A LA NORMALIDAD VARIABLE PSA1. VELOCIDAD DEL PSA

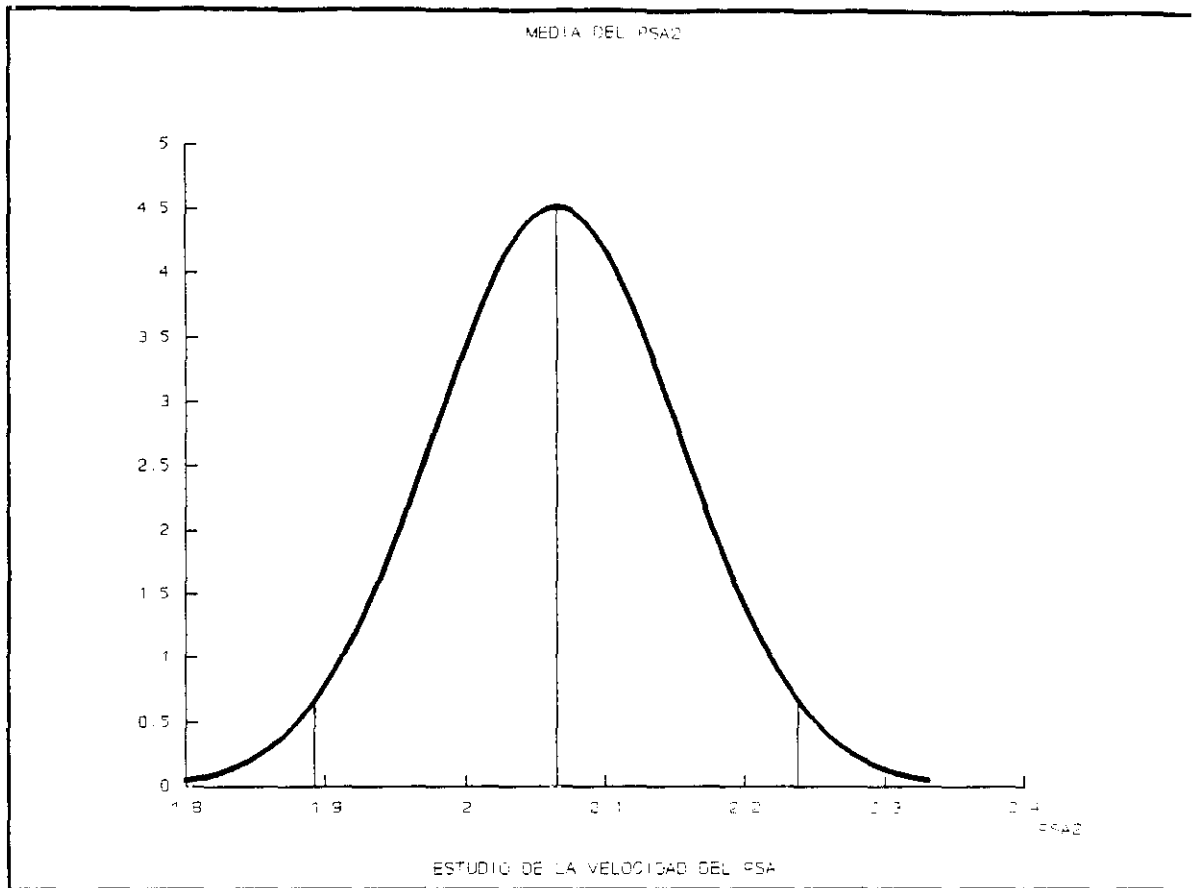


GRAFICO 26: MEDIA PSA2. ESTUDIO VELOCIDAD DEL PSA.

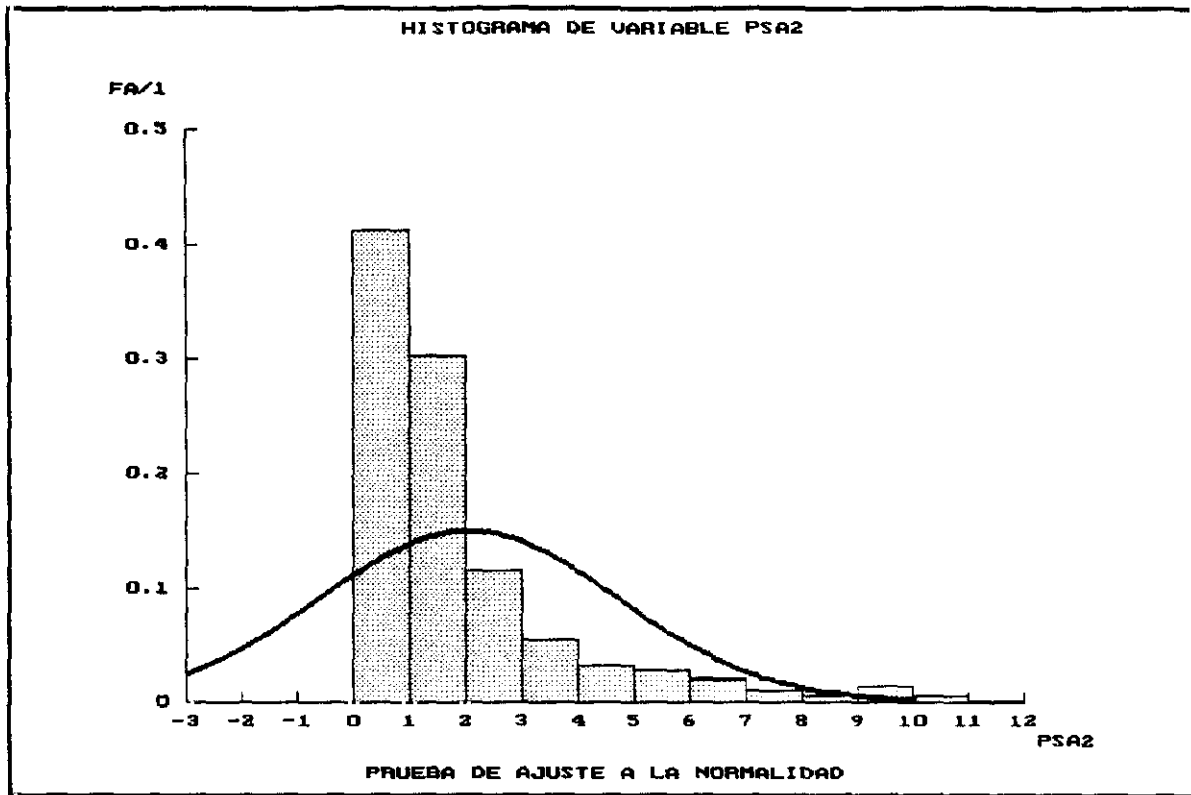
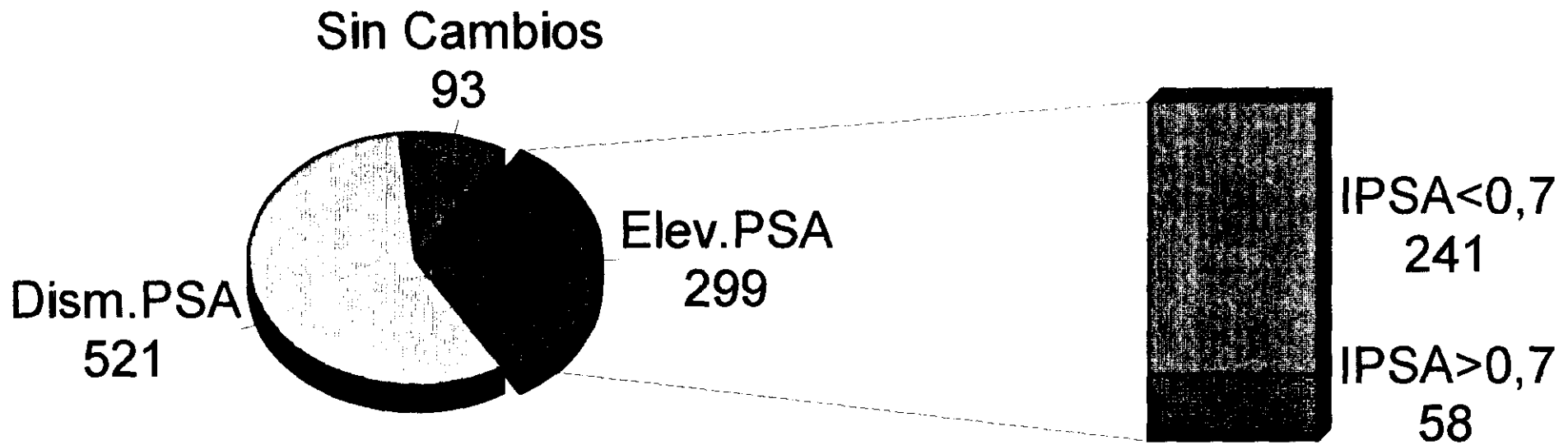
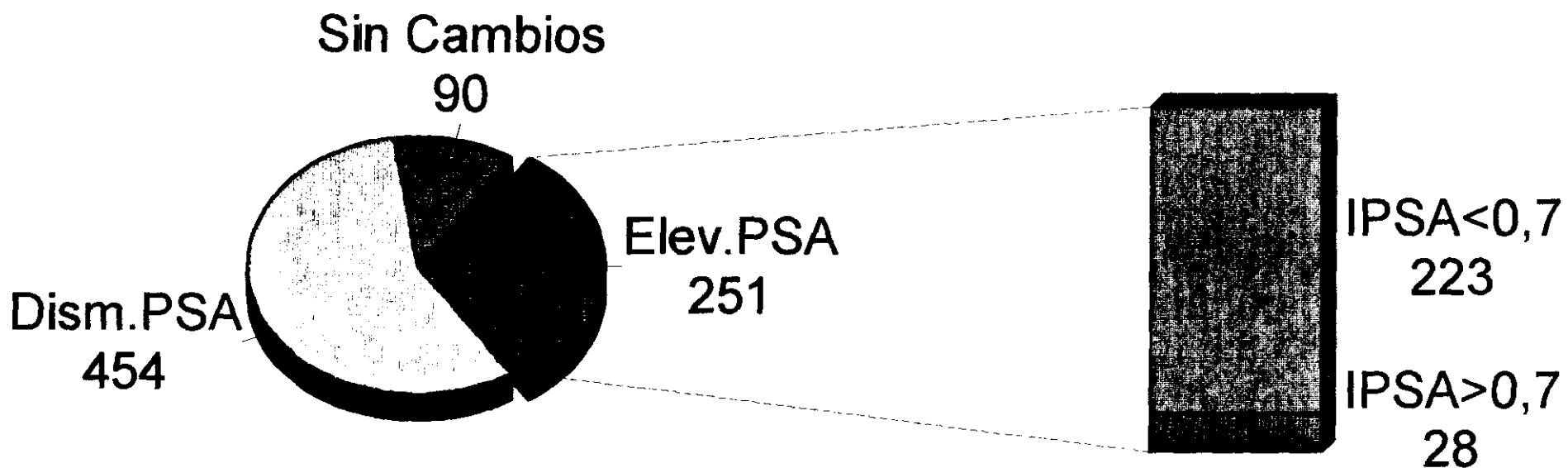


GRAFICO 27: AJUSTE NORMALIDAD PSA2. ESTUDIO VELOCIDAD DEL PSA

VARIACIONES OBSERVADAS EN EL PSA



VARIACIONES OBSERVADAS EN EL PSA. MUESTRA CON
PSA1<4,1 ngr./ml.



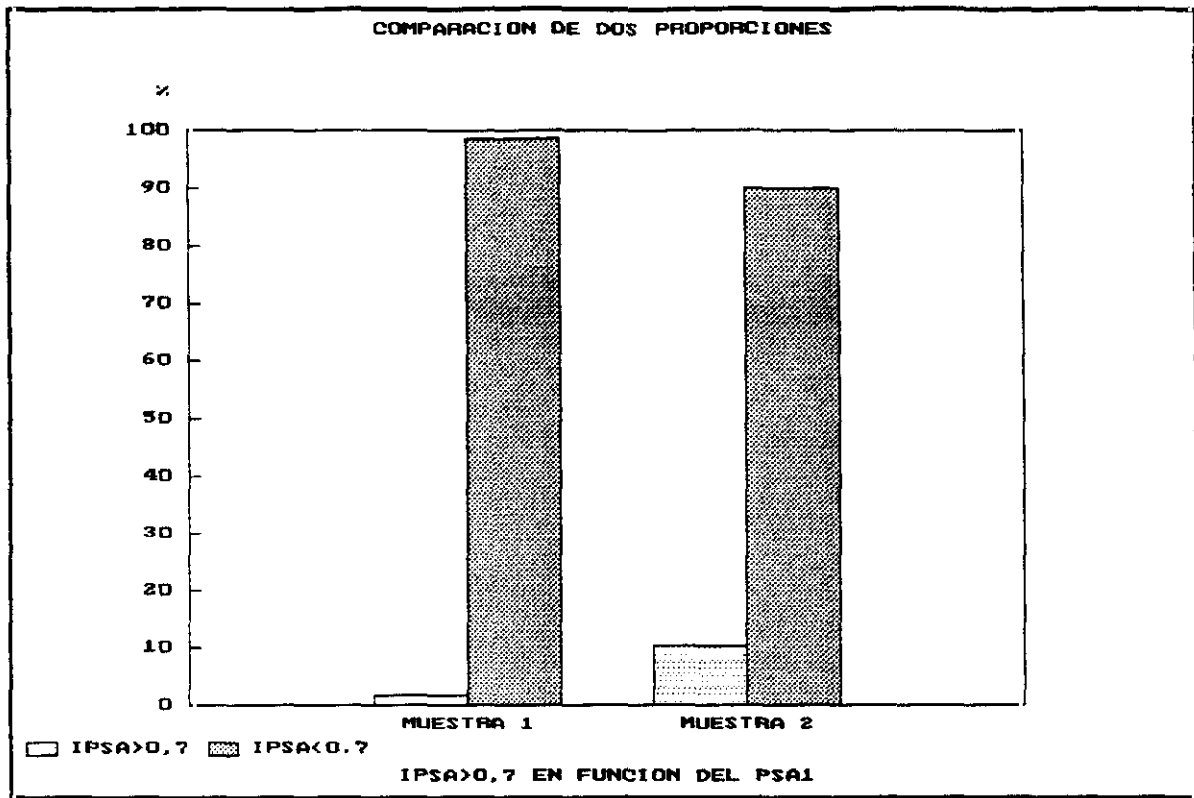


GRAFICO 30: COMPARACION IPSA > 0.7 EN FUNCION DE PSA1 MAYOR O MENOR DE 2 ngr/ml. (MUESTRA PSA1 < 4)

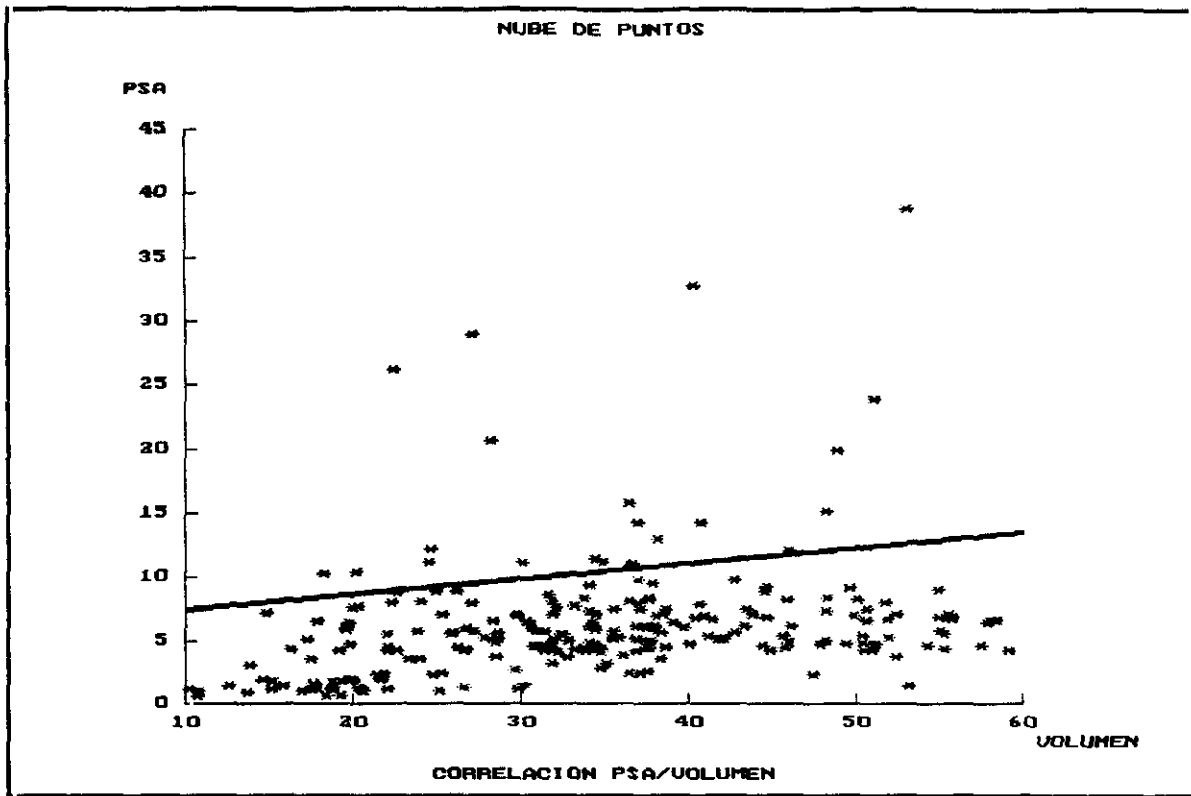


GRAFICO 31: NUBE DE PUNTOS PSA1/VOLUMEN (PACIENTES SIN CANCER)

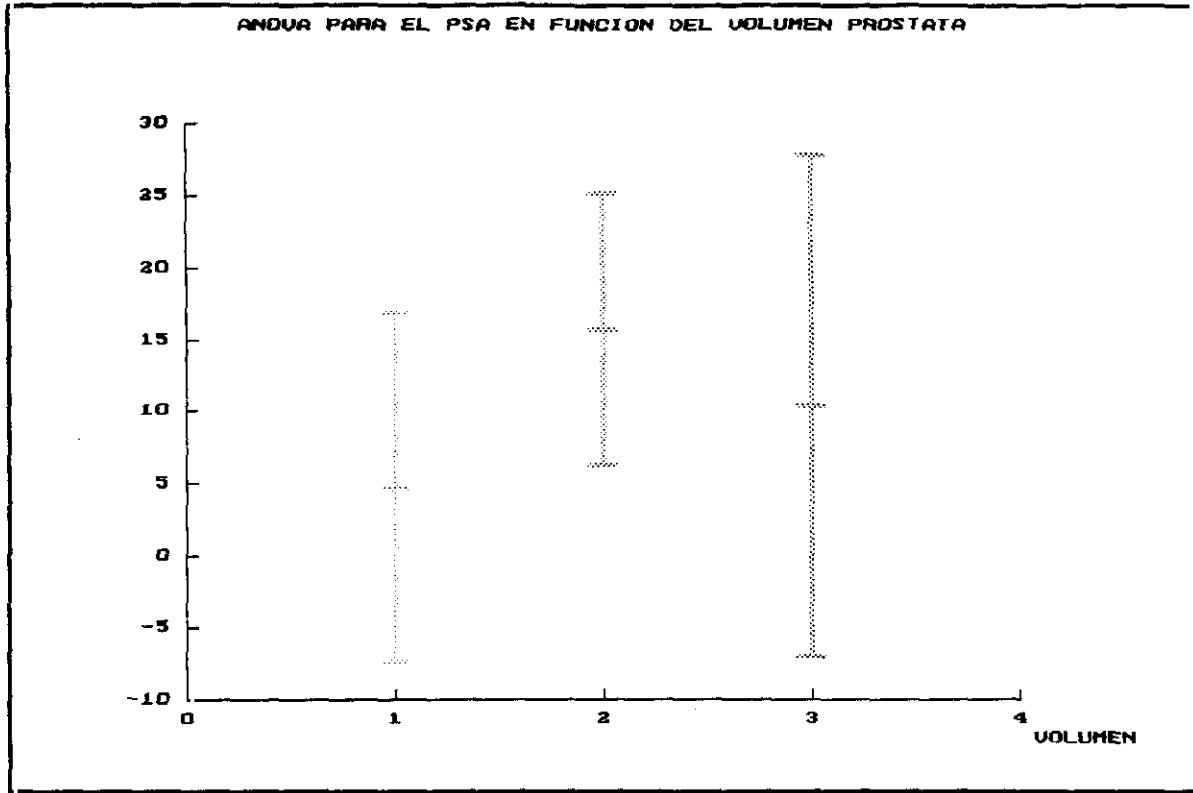


GRAFICO 32: ANOVA PSA1/VOLUMEN (VOLI: <30cc; VOL II: 30-60cc; VOL III: >60cc)

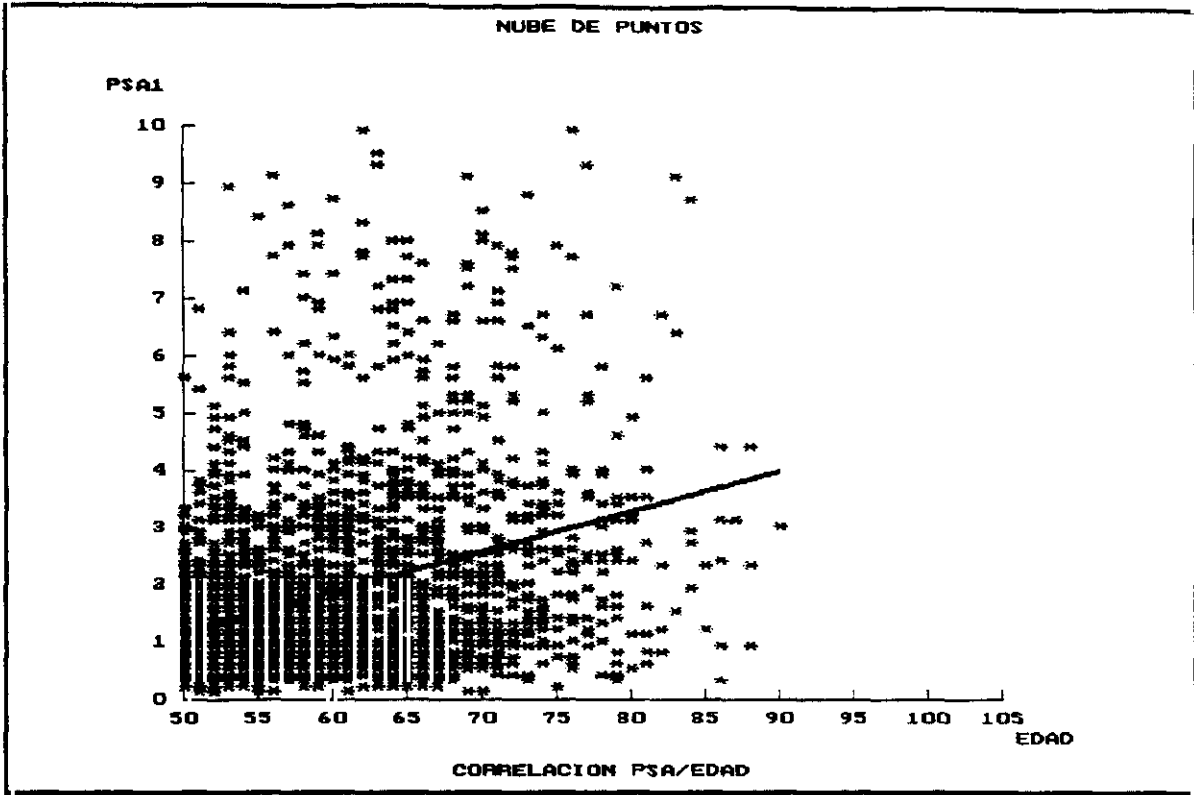


GRAFICO 33: NUBE DE PUNTOS PSA1/EDAD (PACIENTES SIN CANCER)

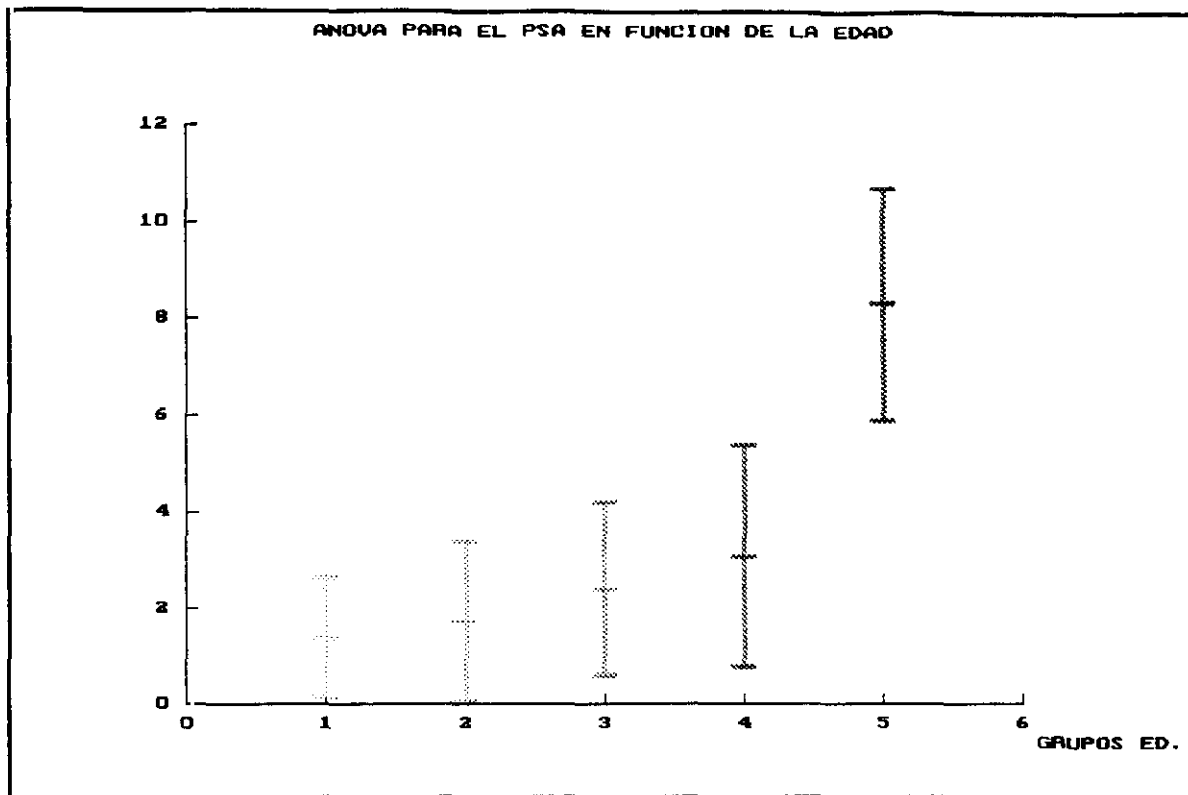
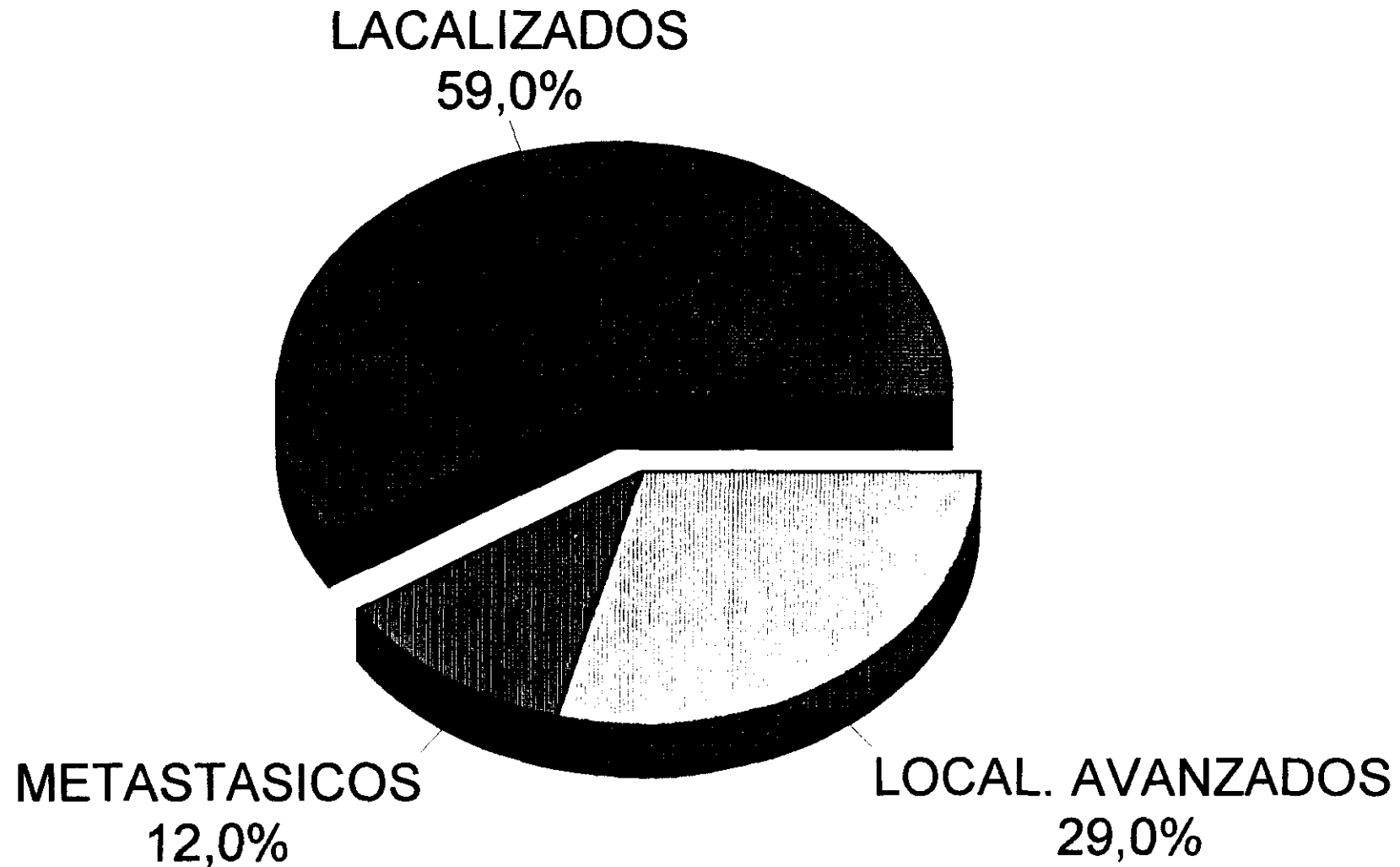
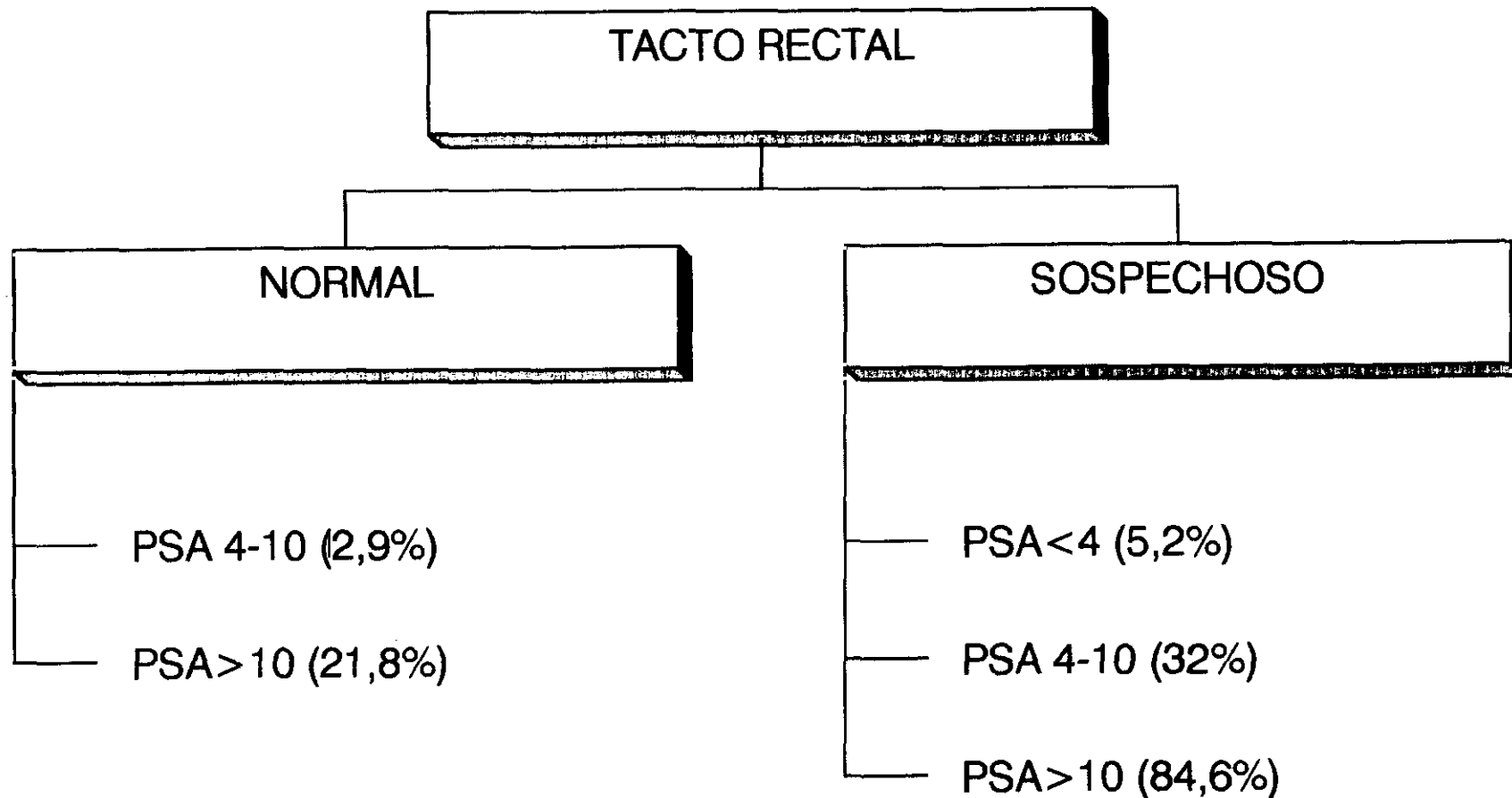


GRAFICO 34: ANOVA PSA1/EDAD (GRUPOS ETAREOS)

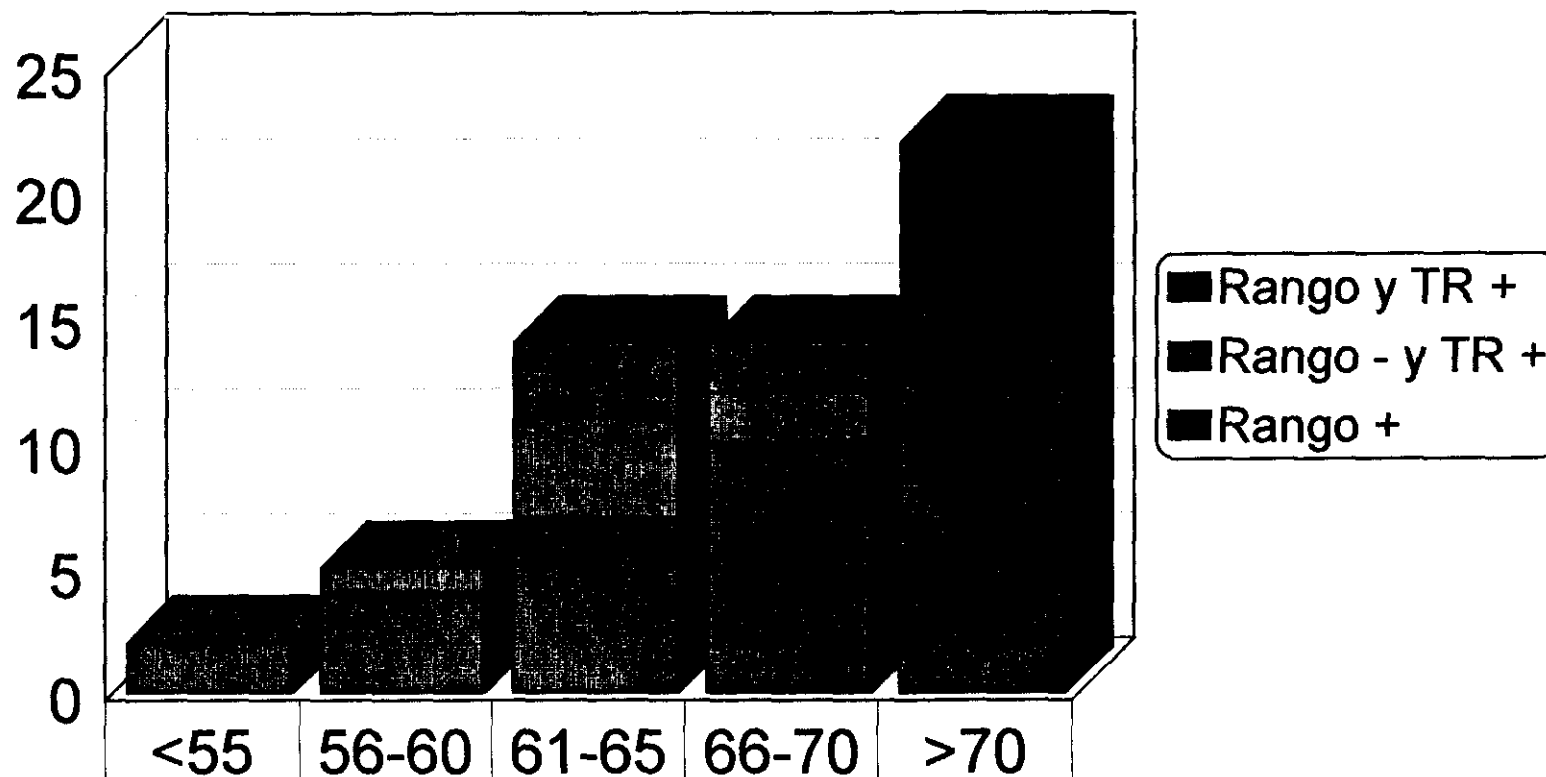
ESTADIAJE CLINICO TUMORES DETECTADOS



PROBABILIDAD DE DIAGNOSTICAR CP EN FUNCION DEL TR Y VALORES DEL PSA EN NUESTRO ESTUDIO



DETECCION DE CP POR TR Y RANGOS DE PSA/EDAD



Rango y TR +	0	0	3	2	0
Rango - y TR +	0	1	4	2	0
Rango +	2	2	3	3	12

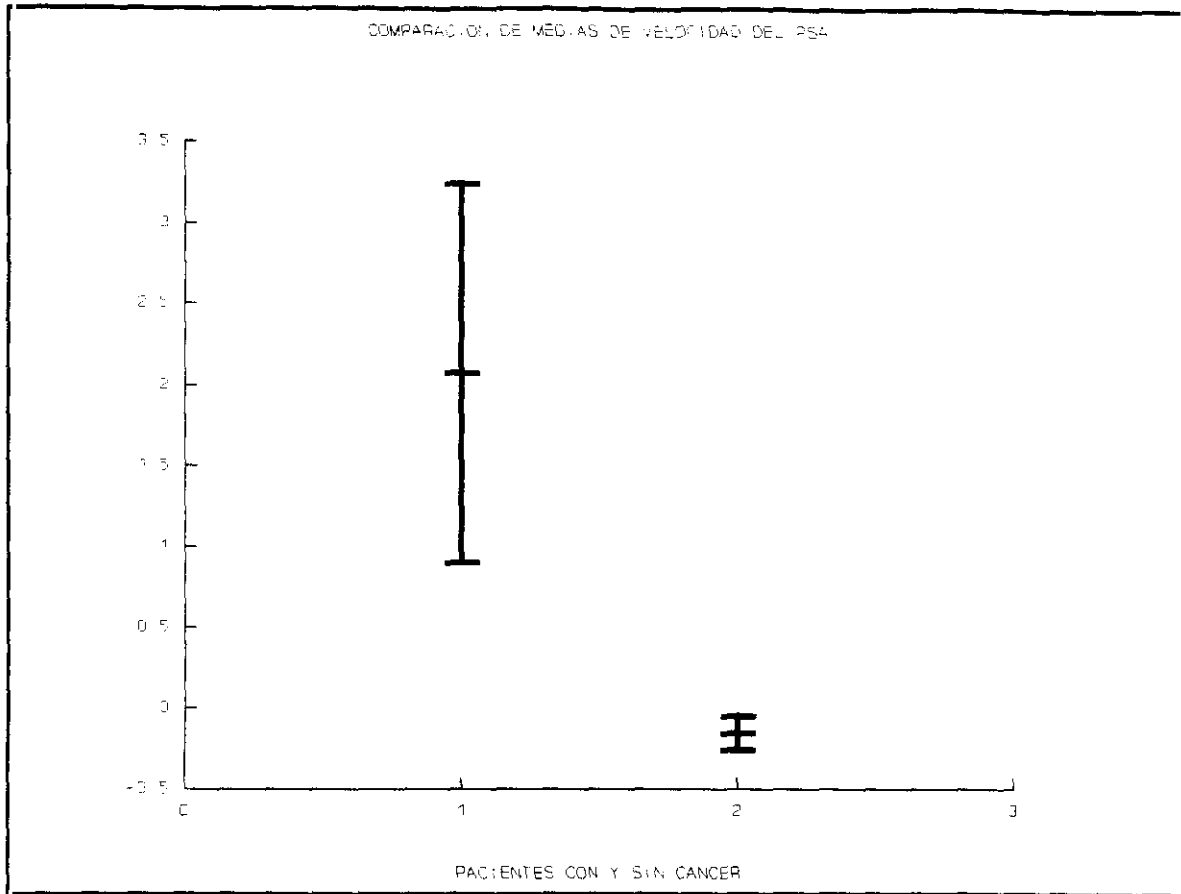


GRAFICO 38: COMPARACION MEDIAS DE IPSA EN PARTICIPANTES CON Y SIN CANCER DE PROSTATA