

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESTUDIO DE SCREENING DEL CANCER DE PROSTATA**

**EN LA POBLACION DE GETAFE**

**TESIS DOCTORAL** presentada por **Juan Alberto Herrero Payo**

DIRIGIDA por el **Dr. D. Antonio Berenguer Sánchez**

CO-DIRECTOR: **Dr. D. Jesús Salinas Casado**

**Madrid 1994**

DR. D. ANTONIO BERENGUER SANCHEZ. DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA  
POR LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Y EL PROF. DR. D. JESUS  
SALINAS CASADO. PROFESOR DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICAN: Que D. JUAN ALBERTO HERRERO PAYO, 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: "ESTUDIO DE SCREENING DEL CANCER DE PROSTATA  
EN LA POBLACION DE GETAFE"

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 27 de Septiembre de 1994.

El Coodirector de Tesis



Fdo: Dr. D. Jesus Salinas Casado

El Director de la Tesis



Fdo: Dr.D. Antonio Berenguer Sanchez



UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE DE MADRID

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

FACULTAD DE MEDICINA

CIUDAD UNIVERSITARIA  
28040 MADRID

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 " ESTUDIO DE SCREENING DEL CANCER DE PROSTATA EN LA POBLACION DE GETAFE " realizada por D.Juan Alberto Herrero Payo, reúne las condiciones exigidas por la normativa vigente para ser defendida ante el tribunal correspondiente.

Madrid a 27 de Septiembre de 1.994

*Vilas*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DIRECTOR  
DEL DEPARTAMENTO  
DE CIRUGIA II  
PROFRA: M. R. VILAS DIAZ  
FACULTAD DE MEDICINA

Fdo. Prof. Maria Rosa Vilas Díaz.

*A Carmen*

*a mis padres y a mi tía.*

## **Agradecimientos:**

Al Dr. D. Antonio Berenguer por su labor en la dirección del presente trabajo. Al profesor Dr. D. Jesús Salinas al ofrecerse en la co-dirección del estudio.

A los responsables del Fondo de Investigaciones Sanitarias por la concesión de la beca, con expediente 93/0903, que nos facilitó el aporte económico necesario para la financiación del estudio.

A los compañeros del Servicio de Urología del Hospital de Getafe, especialmente a la Dra Fernández y al Dr. Ruíz Rubio por su ayuda en la realización de los exámenes ecográficos. Al Dr. Acebal y Dr.Sánchez por la colaboración prestada y desinteresada en múltiples ocasiones. Así como a los Dr. Llorente, Dr.Páez, Dr.Bustamante, Dr.Romero, Dra.Montes, Dr.Ruíz, Dr.Martín-Oses, Dr.Lujan por sus ánimos y ayuda en momentos difíciles. A las enfermeras Conchi, Maribel y Carmen, por su disposición y eficiencia que ha facilitado la realización del trabajo.

Al Dr. Moreno Valle que inició el desarrollo de este estudio.

A nuestra secretaria Paquita que con paciencia me ha ayudado en la labor de envío de correspondencia a todos los participantes. A Merche que me ayudó en los innumerables trámites de matriculación.

A los miembros del Servicio de Bioquímica del Hospital de Getafe, en especial al Dr.Pascual, la Dra Blanco y la Dra. Miravalles por su imprescindible, desinteresada y fructífera colaboración.

A los miembros del Servicio de Anatomía Patológica, en especial al Dr.Aramburo y a la Dra. Fernández Segoviano por su colaboración en la recopilación de los resultados.

A Carmen por su comprensión, estímulo y ayuda en la corrección de este trabajo.

A mis amigos y a todos los que de una forma anónima y de diferentes maneras han contribuido a la realización de este trabajo.

**INDICE**

**INDICE:****1.-INTRODUCCION**

a) Epidemiología del cáncer de próstata (CP). . . . .	1
Factores de riesgo . . . . .	3
b) Screening. Detección precoz. Prevalencia. . . . .	4
c) Test diagnósticos: . . . . .	9
c1) Tacto rectal. . . . .	9
c2) Marcadores tumorales: . . . . .	10
Fosfatasa ácida prostática . . . . .	10
Antígeno prostático específico (PSA) . . . . .	11
Densidad del PSA . . . . .	12
PSA teórico . . . . .	13
Velocidad PSA . . . . .	13
PSA-edad. . . . .	15
c3) Ecografía transrectal. . . . .	16
d) ¿Qué tests diagnósticos utilizar? . . . . .	18
e) ¿ En qué pacientes debe realizarse el screening? . . . . .	21
f) Histología y estadiaje de CP. Cáncer de próstata localizado. . . . .	22
g) Significado clínico del cáncer de próstata detectado . . . . .	38
h) Tratamiento del cáncer de próstata localizado . . . . .	44
Prostatectomía radical . . . . .	44
Radioterapia . . . . .	51
Vigilancia . . . . .	54

i) Controversias del screening de CP . . . . .	59
¿ Se debe realizar screening del CP 1993? . . . . .	59
<b>2.-HIPOTESIS DE TRABAJO . . . . .</b>	<b>67</b>
<b>3.-MATERIAL Y METODOS . . . . .</b>	<b>69</b>
a) Población . . . . .	69
b) Invitación: . . . . .	70
Cuestionario de primera visita. . . . .	70
Valoración Internacional de Sintomatología (I-PSS) . . . . .	72
c) Test diagnósticos utilizados: . . . . .	74
1) Tacto rectal: . . . . .	74
Metodología empleada en el examen rectal . . . . .	77
2) Antígeno prostático específico: . . . . .	78
Secreción y eliminación del PSA. . . . .	80
PSA en mujeres . . . . .	82
Técnicas de análisis del PSA . . . . .	82
Variabilidad biológica del PSA . . . . .	87
Efecto del examen prostático en el PSA . . . . .	88
Estabilidad del PSA in vitro . . . . .	88
Densidad del PSA . . . . .	89
Metodología utilizada en la determinación del PSA. . . . .	90

<b>3)Ecografía transrectal (ECOTR)</b> . . . . .	<b>92</b>
<b>Estudio sonográfico normal</b> . . . . .	<b>93</b>
<b>La ECOTR en el cáncer prostático</b> . . . . .	<b>94</b>
<b>Biopsia prostática</b> . . . . .	<b>96</b>
<b>Estadíaaje transrectal del CP</b> . . . . .	<b>97</b>
<b>Metodología empleada en la ECOTR y la biopsia.</b> . . . . .	<b>100</b>
<b>d) Pauta diagnóstica</b> . . . . .	<b>105</b>
<b>e)Metodología utilizada en el análisis histológico y estadíaaje clínico</b> . .	<b>108</b>
<b>f)Material y métodos en el análisis de los resultados</b> . . . . .	<b>114</b>
<b>4.-RESULTADOS</b> . . . . .	<b>118</b>
<b>5.-DISCUSION</b> . . . . .	<b>151</b>
<b>6.-CONCLUSIONES</b> . . . . .	<b>185</b>
<b>7-BIBLIOGRAFIA</b> . . . . .	<b>188</b>

**SIGLAS Y ABREVIATURAS:**

**ACS** American Cancer Society

**ACS-NPCDP** American Cancer Society's National Prostate Cancer Detection Project

**ADC** Adenocarcinoma

**AECC** Asociación Española Contra el Cáncer

**AJCC** American Joint Committee Cancer

**AP** Antero-posterior

**AUA** American Urological Association

**B** Biopsia

**BD** Bien diferenciado

**BLSA** Baltimore Longitudinal Study Aging

**Ca** Carcinoma

**CIs** Células

**ColS** Colaboradores

**CP** Cáncer de próstata

**CT** Tomografía axial computerizada

**CVs** Coeficiente de variación

**DEN** Densidad

**DNA** Acido desoxirribonucleico

**DPSA** Densidad del PSA (PSAD)

**DRE** Digital rectal examination (TR)

**E (ESP)** Especificidad

**ECOTR** Ecografía transrectal

**ED** Edad

**EIA** Análisis inmunoenzimático

**EORTC** European Organization of Research in Treatment of Cancer

**EST** Estadio clínico

**FA** Frecuencia absoluta

**FDA** Food and Drug Administration

**FIA** Análisis inmunofluorescencia

**FMD** Frecuencia miccional diurna

**FMN** Frecuencia miccional nocturna

**FN** Falsos negativos

**FP** Falsos positivos

**G** Gleason

**GO** Gammagrafía ósea

**HBP** Hiperplasia benigna de próstata

**I-PSS** Valoración Internacional de Sintomatología Prostática

**IRMA** Análisis inmunorradiométrico

**L** Longitudinal

**LIM INF** Límite inferior

**LOC** Localizado

**MD** Mal diferenciado

**Nº** Número

**NEG** Negativo

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**POS** Positivo

**PAC** Paciente

**PAP** Fosfatasa ácida prostática

**PD** Pobrementemente diferenciado

**PIN** Prostate intraepithelial neoplasia

**PR** Prostatectomía radical

**PSA** Prostate Specific Antigen.

**PSAD** PSA density (DPSA)

**PSAU** Última cifra de PSA determinada  
**r** Coeficiente de correlación  
**r<sup>2</sup>** Coeficiente de determinación  
**RIA** Radioinmunoanálisis  
**RTU** Resección transuretral  
**RTUp** Resección transuretral de próstata  
**RxTx** Radiografía de tórax  
**S (SEN)** Sensibilidad  
**SEER** Epidemiology and End Results  
**SM** Sintomatología miccional  
**SS** Seguridad Social  
**T** Transversal  
**TR** Tacto rectal (DRE)  
**UICC** Union International Contre le Cancer  
**VARCURG** Veterans Administration Cooperative Urological Research Group  
**VOLU** Volumen  
**VN** Verdadero negativo  
**VP** Verdadero positivo  
**VPN** Valor predictivo negativo  
**VPP** Valor predictivo positivo  
**X<sup>2</sup>** Chi cuadrado

**FIGURAS:**

***Figura 1.*** - Pag.118-119: *Tasa de participación*

***Figura 2.*** - Pag.121-122: *Distribución de la sintomatología miccional encontrada*

***Figura 3.*** - Pag.126-127: *Media del PSA del grupo total y en pacientes sin cáncer*

***Figura 4.*** - Pag.126-127: *Media del PSA de la población total en pacientes de 49 a 59 años*

***Figura 5.*** - Pag.126-127: *Media del PSA de la población total en pacientes de 60 a 69 años*

***Figura 6.*** - Pag.126-127: *Media del PSA de la población total en pacientes de 70 a 79 años*

***Figura 7.*** - Pag.126-127: *Media del PSA de la población total en pacientes mayores de 70 y 74 años*

***Figura 8.*** - Pag.127-128: *Media del PSA de la población estudiada y en pacientes sin cáncer*

***Figura 9.*** - Pag.127-128: *Media del PSA de la población estudiada en pacientes de 49 a 59 años.*

***Figura 10.*** - Pag.127-128: *Media del PSA de la población estudiada en pacientes de 60 a 69 años*

**Figura 11.-** Pag.127-128: *Media del PSA de la población estudiada en pacientes de 70 a 79 años*

**Figura 12.-** Pag.127-128: *Media del PSA de la población estudiada en pacientes mayores de 70 años*

**Figura 13.-** Pag.128-129: *Representación gráfica de las determinaciones del PSA en relación con la edad*

**Figura 14.-** Pag.130-131: *Regresión lineal del PSA en relación con el volumen y con la edad en el subgrupo de enfermos determinado*

**Figura 15.-** Pag.140-141: *Valores predictivos positivos de los diferentes métodos de detección en pacientes biopsiados*

**Figura 16.-**Pag. 160-161: *Datos de la Asociación Española Contra el Cáncer sobre incidencia del CP.Datos de distribución geográfica del CP*

**Figura 17.-** Pag.177-178: *Comparación de los VPP de los diferentes métodos de detección encontrados en nuestra serie con los publicados por Catalona<sup>128</sup>*

## **INTRODUCCION**

## 1.-INTRODUCCION

### a)Epidemiología del cáncer de próstata:

El cáncer de próstata (CP), con exclusión del cáncer superficial de piel<sup>1</sup>, es el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres americanos. Es considerado como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, después del cáncer de pulmón <sup>1</sup>. Según la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al cáncer de próstata. Estas cifras representan el 23% de todos los cánceres diagnosticados en hombres y el 12% de todas las muertes cáncer-dependientes en varones<sup>2</sup>. Su **incidencia** aumenta alrededor de un 3% **anualmente**<sup>3</sup>, y como consecuencia directa también su mortalidad. En los pasados 12 años la incidencia de cáncer de próstata se incrementó en un 50 %, y las muertes aumentaron un 40%.<sup>4</sup>. La tendencia hacia el aumento de la incidencia puede deberse: al envejecimiento de la población puesto que el cáncer de próstata ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos; al incremento en la detección de tumores que habrían pasado inadvertidos en el pasado; y al creciente interés y comportamiento más saludable por parte de la población. El riesgo calculado para desarrollar un cáncer clínico a lo largo la vida fue de 8.7 % para hombres blancos y 9.4 % para hombres negros, según el estudio realizado por el National Cancer Institute Surveillance en su Epididemiology and End Results (SEER) Program de 1984-86<sup>5</sup>, estimando el riesgo de morir por cáncer alrededor del 3 %<sup>1</sup>.

## Introducción 2

En Estados Unidos un hombre es diagnosticado con cáncer de próstata cada 3 minutos y una muerte debida a la enfermedad ocurre cada 15 minutos<sup>6</sup>

Sin embargo parece que la incidencia del CP no es igual en todos los países, existiendo diferencias nacionales y raciales. Parece ser que la incidencia es mayor en Escandinavia y en EE.UU. e inferior en los países del lejano Oriente<sup>7,8</sup>. Cifras comunicadas en el último Congreso Nacional de Urología (mayo 1994), de diferentes grupos españoles dan tasas de incidencia inferiores a las referidas por autores americanos (22,2 por 100.000 varones año<sup>9</sup>). Registros uro-oncológicos realizados en España en diferentes regiones durante 1993, comunican tasas de CP en relación con otras neoplasias urológicas inferiores a las encontradas en otros países. Según estas referencias el CP correspondería de un 22.8% a un 44,75%<sup>10-11</sup> de las mismas. La incidencia y mortalidad ajustada a la edad de este tipo de tumor entre los negros americanos es aproximadamente un 50% mayor que entre los blancos y es la más alta del mundo. Esta tendencia está presente sea cual fuese la edad y el nivel socioeconómico. Las razones de estas discrepancias no están claras pero deben ser resueltas para permitir una mejor comprensión de la fisiopatología del CP, de su prevención y de la *identificación de las poblaciones de riesgo que pudieran necesitar de un tratamiento más agresivo*. Algunas diferencias en los niveles de incidencia pudieran ser atribuidas a discrepancias en la detección y comunicación de las nuevas neoplasias. Hutchinson<sup>12</sup>, sugirió que las diferencias étnicas en la incidencia del CP pudieran existir sólo en la forma clínicamente activa de la enfermedad y que la prevalencia de carcinoma incidental de próstata sería similar entre las distintas razas. En este caso, la mayor mortalidad del CP existente entre afroamericanos se relacionaría más con la pobreza, carencia de educación, y de acceso a

recursos médicos, que a características raciales inherentes. Sin embargo otros estudios desmienten esta hipótesis, sugiriendo que incluso el carcinoma de próstata latente es más prevalente entre la población negra<sup>13</sup>.

### Factores de riesgo:

Epidemiológicamente se han demostrado muchos factores que predisponen su desarrollo:

**Edad:** El primer factor de riesgo es la edad. En Estados Unidos, menos del 1% de los CP aparecen en varones menores de 50 años, el 16% en varones entre 50 a 64 años, y el 83% en varones con edades superiores a los 64 años. Por esta razón se opina que cualquier programa de detección precoz debe centrarse en los pacientes mayores de 50 años, a menos que los pacientes con edades menores tengan otros factores de riesgo.<sup>14</sup>

**Historia familiar:** El segundo factor de riesgo parece ser la historia familiar. Para Steinberg<sup>49</sup>, en un estudio sobre 691 hombres, demostró que teniendo un familiar de primer grado con CP el riesgo relativo de padecer cáncer es dos veces mayor que la población general, también relatado por otros autores<sup>50</sup>. Cuando se tienen tres familiares de primer grado con esta enfermedad, el riesgo de desarrollarla aumenta a 11 veces la tasa normal<sup>15</sup>.

**La raza:** Los datos del National Cancer Institute indican que en los varones de origen afroamericano, el riesgo del CP es de 50% mayor que en los varones caucasianos<sup>1</sup>.

**Vasectomía:** Recientemente se ha publicado que los pacientes sometidos a vasectomía tienen un mayor riesgo a desarrollar CP; sin embargo, hacen falta nuevos estudios para sustentar esta hipótesis. En cualquier caso, el riesgo relativo de desarrollar un CP en este subgrupo de pacientes sería solamente un poco más alto (aproximadamente 1,6) que el de la población general.<sup>16,17</sup>..

**Otros:** La exposición al Cadmio, la dieta rica en grasas animales y baja en fibras<sup>5</sup>, parecen ser también factores de riesgo en el desarrollo del CP<sup>3</sup>.

**b)Screening.Detección precoz.Prevalencia:**

El dramático incremento en el número de tumores de próstata detectados, junto con la invariabilidad de las tasas de muerte, y la existencia de un posible tratamiento para bajos estadios que permita alcanzar una expectativa de vida similar a la población general, llamaron la atención a aunar esfuerzos para intentar el diagnóstico precoz de esta enfermedad<sup>5</sup>.

Los esfuerzos en la lucha contra la enfermedad, morbilidad y mortalidad van encaminados hacia cada una de estas fases:

- 1)prevención;
- 2)screening y detección precoz;
- 3)diagnóstico y tratamiento;
- 4)rehabilitación y cuidados<sup>4</sup>.

El concepto de "**prevención primaria**" ha sido usado para describir los esfuerzos para frenar la iniciación mediante la eliminación y reducción a la exposición a agentes carcinógenos. La "**prevención secundaria**" se refiere a evitar la promoción de la enfermedad a través del screening y la detección precoz. La prevención del cáncer de próstata (la cual es la prevención de su iniciación, retraso y marcha atrás en su promoción), probablemente afectará a su biología celular y molecular.<sup>4</sup>.

Como ya comentamos **screening** es el estudio de población asintomática para identificar un subgrupo con alta probabilidad de padecer la enfermedad. Este grupo sería sometido bajo diferentes tests para confirmar o descartar la presencia de enfermedad<sup>4</sup>. La

eficacia del screening debería medirse en relación con la mortalidad específica de la enfermedad, que resultaría en ausencia del screening. Los resultados de los **estudios de detección precoz**, dependen de la respuesta individual de quienes tienen un alto riesgo debido a factores de comportamiento, biológicos, hereditarios o genéticos que confieren a ellos mayor susceptibilidad a la enfermedad<sup>4</sup>.

Screening del cáncer es a menudo equiparado con detección precoz, creando en estos casos confusión en términos y en expectativas<sup>4</sup>

Varias organizaciones, incluyendo la Asociación Americana de Urología y la American Cancer Society, han promulgado recomendaciones para sugerir métodos de detección<sup>18</sup>. Uno de estos procesos es el **case finding**, mediante la aplicación de un test de detección del CP a un paciente con síntomas o factores predisponentes que hagan suponer un mayor riesgo para padecer la enfermedad. Desafortunadamente, este proceso es a menudo inútil ya que muchos pacientes con CP, no desarrollan síntomas hasta que la enfermedad es extraprostática o las metástasis están presentes<sup>5</sup>.

Según el American College of Surgeons' surveys, usando correctos métodos de diagnóstico, del 15 al 18 % de los nuevos casos detectados tienen enfermedad extraprostática (Estadio C) y del 21 al 26 % enfermedad metastásica<sup>5</sup>. Este hecho incrementa el interés en la posibilidad de estudio de masas de población mediante **screening**<sup>5</sup>, con el fin de detectar CP más precozmente. El principal beneficio en un programa de screening viene dado por una mejora en la supervivencia y la reducción de la morbilidad de la enfermedad debiendo ser esta disminución mayor que la morbilidad por el tratamiento<sup>5</sup>.

Para que tenga interés el realizar un screening de una determinada patología han de darse una serie de condiciones:

1) Que la patología a tratar constituya un *grave problema sanitario por su incidencia, prevalencia, gravedad y coste económico*.

2) Que existan *medios de diagnóstico útiles* e, idealmente seguros *baratos y fáciles de realizar*.

3) Que existan *tratamientos eficaces* y que aplicados precozmente y en fase asintomática, *aumenten la supervivencia y disminuyan la morbi-mortalidad* respecto al tratamiento aplicado en fase sintomática.

4) Que el screening tenga un efecto significativo tanto cualitativo como cuantitativo sobre la *esperanza de vida*. Sería ideal que el tratamiento no produjese una morbilidad importante.<sup>19</sup>

A lo largo de esta introducción desarrollaremos estos apartados, con el fin de intentar conocer estos condicionamientos en relación con el CP.

### **Prevalencia de la enfermedad:**

La eficacia de un programa de screening a menudo depende más de la frecuencia de la enfermedad en una determinada población que del test de screening elegido<sup>5</sup>. Esto es debido a que cualquier test de screening tiene dos cualidades: sensibilidad y especificidad.

Los test de sensibilidad tienden a buscar la población con enfermedad, y los test de especificidad se aplican a la población sin enfermedad. Obviamente el test deseable sería aquel que tuviese una alta sensibilidad (poder detectar la mayoría de tumores posibles) y alta especificidad (detectar los pacientes que no tiene cáncer como libres de enfermedad)<sup>5</sup>.

A la hora de realizar screening de una determinada patología, nos interesa que tenga una alta prevalencia, para que este sea realmente eficaz. Si imaginamos un hipotético estudio con un test de screening de sensibilidad y especificidad del 90%, los resultados dependerían de la prevalencia de la enfermedad a estudiar: como podemos observar en el siguiente cuadro. Con prevalencia de 10/100.000, necesitaríamos realizar 1.111 biopsias para encontrar un caso de cáncer, sin embargo cuando la prevalencia es de 10.000/100.000 la relación es de 1:1.

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD Y EFICACIA DEL SCREENING

PREVALENCIA ENFERMEDAD	FALSOS POSITIVOS	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS+ / VERADDEROS +
10/100.000	9.999	9	1.111
100/100.000	9.990	90	111
1000/100.000	9.900	900	11
10000/100.000	9.000	9000	1

El problema en relación con el cáncer de próstata se debe a que la prevalencia de la enfermedad no es conocida. La incidencia (número de casos diagnosticados anualmente) en 1988 era de 87.8/100.000<sup>5</sup>.

La prevalencia de la enfermedad se calcula según la fórmula:

$$\text{Tasa de Prevalencia} = \text{Tasa Incidencia} \times \text{Duración enfermedad}$$

Si la media de la duración de la enfermedad se encuentra entre cinco y quince años,

la prevalencia de la enfermedad estaría entre 439 y 1317/100.000. Esta tasa de prevalencia de la enfermedad está basada en criterios clínicos<sup>5</sup>. Estudios mediante autopsias han encontrado prevalencias mucho mayores. El 40% de la población masculina de edad superior a 50 años tiene evidencia histológica de cáncer de próstata<sup>3</sup>. A la hora de elegir un test para la detección precoz o para screening, necesitamos que tenga una alta sensibilidad y especificidad, para detectar el máximo número de tumores con un mínimo de falsos positivos<sup>1</sup>. En el caso del cáncer de próstata, necesitamos una especificidad del 95% o mayor, para alcanzar una aceptables proporciones de verdaderos positivos y falsos positivos<sup>1</sup>.

<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>VERDADEROS +</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>FALSOS +</b>
100	1000	100	0
99	990	99	990
98	980	98	1980
95	950	95	4950
90	900	90	9900
80	800	80	18000

(Incidencia asumida=1000/100000)

La prevalencia del CP, es el denominador por el cual determinamos la sensibilidad y la especificidad, es el tanto por ciento actual de CP en una población. En los estudios realizados hasta la fecha ,la prevalencia ha sido definida como el porcentaje de sujetos en estudio en los cuales el cáncer fue diagnosticado positivamente. No coincidiendo con los datos

obtenidos de autopsias como vimos anteriormente. Esta disparidad entre la prevalencia estimada y su baja incidencia han llevado a la controversia sobre el screening de esta enfermedad <sup>4</sup>. Un test efectivo de screening debería permitir la distinción clínica entre lesiones ocultas y otras con potencial agresivo que progresarían con manifestaciones clínicas si no se trataran<sup>4</sup>.

Todo lo referido hasta ahora resalta la importancia médica, social y económica del CP, que justifica el primer condicionamiento que una patología debe de tener para ser objeto de un screening. En el apartado siguiente vamos a tratar los diferentes métodos diagnósticos utilizados como tests de screening objeto del segundo condicionamiento en la realización de estos estudios de grandes masas de población.

### **c)Test diagnósticos:**

Tres test específicos son utilizados actualmente en la detección precoz del cáncer de próstata: el tacto rectal (TR), los marcadores tumorales séricos, y la ecografía transrectal (ECOTR).

#### **c1)Tacto rectal**

El TR ha sido el método tradicional en la evaluación de la glándula prostática para la presencia de malignidad, sin embargo se trata de una evaluación subjetiva<sup>1</sup>.

La habilidad del TR para detectar CP en estadios tempranos, organoconfinados en pacientes todavía asintomáticos ha sido cuestionada, debido a que la mitad de los hombres con diagnóstico inicial de CP localizado clínicamente mediante TR, tienen un estadio patológico mayor después de la prostatectomía radical<sup>1</sup>. Esto indica que el TR detecta CP clínicamente significativos, desafortunadamente sólo la mitad de estos tumores son potencialmente

curables<sup>1</sup>.

El encontrar un gran número de pacientes detectados por TR con enfermedad en altos estadios, es debido a que se necesita al menos un volumen de 1 cm<sup>3</sup>. para ser palpables mediante TR, estas lesiones pueden ser de un mayor potencial biológico que lesiones de menor tamaño<sup>20</sup>.

Para Cooner<sup>21</sup>, aproximadamente el 12% de los CP detectables tienen cifras normales del PSA y un TR anormal. En diferentes estudios de screening, se han encontrado alteraciones del TR en aproximadamente en un 15%<sup>22</sup>, detectando en ellos una tasa de CP alrededor del 10%.

El TR puede detectar pacientes con CP que pasarían inadvertidos si el PSA fuese usado como único método de detección (un 25% de los CP diagnosticados según Andriole<sup>22</sup>). La simplicidad, bajo coste, y la ausencia de efectos adversos y la capacidad para detectar en algunas ocasiones CP potencialmente curables ayudan a defender su utilización<sup>1</sup>. Sin embargo, el screening realizado únicamente con TR, históricamente ha sido asociado con bajas tasas de detección<sup>22</sup>. El rango de detección alcanzado con el TR es del 0.78 al 1.7%.<sup>1</sup>, inferior al alcanzado con el PSA o la ECOTR. Esto unido a la poca detección de tumores curables (con gran número de falsos positivos), y la marcada insatisfacción causada por este examen, determinan que la utilización del TR como único método de screening no sea apropiada<sup>22</sup>.

### **c2) Marcadores tumorales séricos:**

Son dos los marcadores utilizados en la detección del cáncer de próstata. La fosfatasa ácida prostática (PAP), juega poco papel en el screening y detección precoz del cáncer de próstata: su sensibilidad es muy baja (0 al 13 %), y los casos detectados mediante este test

tienen un alto estadio y no es posible ofrecerles una terapia curativa<sup>5</sup>.

El antígeno prostático específico (**PSA**), fue descrito en 1979 por Wang, actualmente es detectado con diferentes técnicas de laboratorio, siendo distintos los rangos dados como normales, pero con experiencias clínicas similares<sup>3</sup>.

Su utilidad clínica inicial fue para estimar el volumen tumoral y evaluar la progresión de la enfermedad después de la terapia para el cáncer de próstata.<sup>4</sup>

La contribución del PSA en el seguimiento de pacientes que habían sido sometidos a tratamiento ha sido bien documentada<sup>1</sup>. Sin embargo, el uso del PSA para la detección precoz del CP ha sido un tema sometido a controversia.

Debido al conocimiento de la historia natural de la enfermedad, particularmente su hipotético crecimiento lento, la sensibilidad del PSA como test de screening no puede ser extremadamente alta. La facilidad de extracción de un análisis de sangre y su baja invasibilidad, permite realizar determinaciones regulares, y presumiblemente de suficiente efectividad de detección<sup>4</sup>. Sin embargo la especificidad de tales test debe ser alta para evitar el gran número de falsos positivos, que llevarían a test diagnósticos innecesarios, a un aumento de los costes de salud y a una esperada morbilidad y muerte por procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La exactitud de estos valores es limitada, debido a que no todos los pacientes a los que se les realizó screening mediante PSA tienen sus glándulas prostáticas examinadas histológicamente. Todos estos parámetros nos indican que la concentración de PSA no tiene suficiente sensibilidad o especificidad para ser considerada el método perfecto para la detección precoz<sup>1</sup>

Debido a que es producido por todos los tejidos prostáticos (normal, hiperplasia y

maligno), el uso del PSA para el screening y detección precoz llegó a tener limitado valor<sup>4</sup>. Tanto procesos benignos (HBP y prostatitis) como malignos prostáticos pueden aumentar las cifras de PSA<sup>1</sup>. El establecimiento de un rango de referencia normal (4 ng /ml) , ha resultado en gran número de falsos positivos, generalmente por hiperplasia benigna de próstata (HBP), y tasas de falsos negativos en hombres con estadios precoces, CP organoconfinado y enfermedad metastásica.<sup>4</sup>

Se ha visto en diferentes estudios como al disminuir el rango de PSA normal aumenta el número de tumores detectados a costa de disminuir la especificidad. Considerando niveles de especificidad entre el 47 al 80 % como inaceptables por el alto número de falsos positivos obtenidos<sup>5</sup>. Casi la mitad de los hombres con screening por cáncer de próstata serían sometidos a biopsia por elevaciones del PSA. El costo, morbilidad y utilidad del estudio, debido al alto número de biopsias sería inadmisibile<sup>5</sup>.

Catalona<sup>23</sup> y cols, ha reportado tasas de detección mediante PSA del 2.2%, siendo mejor que la alcanzada por tacto rectal (TR)(1.3 a 1.7). Encontraron que un 21% de los CP diagnosticados en el grupo control tenían cifras normales del PSA, es decir todos estos CP se habrían perdido si el PSA hubiese sido utilizado como único método de screening<sup>1</sup>. Los autores concluyen diciendo que el TR y el PSA no siempre detectan los mismos cánceres y que PSA habría sido mejor que el TR en la detección de CP.

### **Densidad del PSA:**

Benson y cols.<sup>24,25</sup>, describieron un nuevo factor que correlacionaba la concentración del PSA con el volumen prostático. Fue definido como el cociente de dividir la concentración sérica de PSA por el volumen de la glándula prostática medida por ecografía transrectal

(ECOTR), se denominó Densidad del PSA (PSAD). Este factor ha sido utilizado en nuestro protocolo por lo que se describirá en el apartado de material y métodos. Aunque su mayor utilización ha sido en el grupo de PSA entre 4 y 10 ng/ml para intentar aumentar la especificidad, autores como Andriole<sup>26</sup>, la han empleado en pacientes con elevación de la media de PSA y biopsias consecutivas negativas. En su es, viendo como eleva la probabilidad de una biopsia siguiente positiva.

### **Regresión PSA/volumen. PSA "teórico":**

Clements<sup>27</sup>, utilizando una variación de la densidad del PSA, realizó un estudio retrospectivo de un grupo de pacientes con HBP confirmada, CP localizado (M0) o metástasis por CP (M1). En estos pacientes encontraron una alta correlación significativa entre el  $\log_{10}$  del PSA y el volumen prostático. Cuando esta regresión PSA/volumen pertenecía a HBP fue utilizada como referencia estándar. Los pacientes con enfermedad M1 y M0 pudieron diferenciarse fácilmente de los pacientes con HBP.

Correlaciones entre el volumen glandular medido mediante ECOTR en personas normales y resultados del PSA, han permitido determinar niveles de "PSA teórico". Hombres con valores por encima del percentil 95 de su PSA ideal fueron estimados para tener un mayor riesgo de cáncer.

### **Velocidad del PSA:**

Carter y cols.<sup>28</sup> definieron el término de "velocidad del PSA", como el cambio en la concentración del PSA a lo largo del tiempo. Estos autores pudieron predecir la existencia de cáncer de próstata años antes incluso que pudiera diagnosticarse por otros métodos. Ellos evaluaron 54 pacientes que habían sido seguidos en el Baltimore Longitudinal Study of Aging

(BLSA) por un mínimo de siete años antes del diagnóstico de no CP, HBP o CP. El grupo control consistió 16 pacientes que no tenían enfermedad prostática, el segundo grupo incluyó 20 hombres que habían sido sometidos a prostatectomía simple y tenían diagnóstico histológico de HBP, y el tercer grupo consistía en 18 pacientes con diagnóstico de CP mediante biopsia. Los autores demostraron que el rango de cambio fue más útil para detectar CP que la media de PSA. Cinco años antes de diagnosticar el CP, cuando los datos clínicos no eran capaces de diferenciar el cáncer de la HBP, la velocidad del PSA fue significativamente mayor en el grupo que posteriormente se detectaría el CP, que en los controles ( $p < 0.01$ ) y en el grupo de HBP ( $p < 0.001$ ). Sujetos con HBP tienen un gradual incremento en el PSA, pero en los pacientes con CP el crecimiento es exponencial aproximadamente 10 años antes del diagnóstico<sup>28</sup>. Los cambios del PSA en el grupo control fueron aproximadamente de 0.0ng/ml por año. Cuando la "velocidad del PSA" era mayor de 0.75 por año<sup>28</sup> (o de 0.80 por año<sup>29</sup> para otros autores) se utilizaba como criterio para distinguir el CP de la HBP. La especificidad mejoró con respecto a la media del PSA pero no su sensibilidad.

Oesterling<sup>29</sup>, observó los cambios del PSA existentes en 415 hombres sanos sin evidencia clínica de CP quienes habían sido seguidos durante al menos doce meses. En este estudio prospectivo determinaron que la tasa mayor de cambio anual fue de 0.8 ng/ml por año. Esto correspondía a un 70 % de cambio anual porque la media de PSA alcanzada por el grupo cohorte fue de 1.3 ng/ml.

El estudio seriado permite observar las variaciones del PSA y realizar biopsias cuando estas se incrementan, de esta forma el primer año se detectan la mayoría de los tumores con estadio avanzado y en estudios posteriores detectará un alto porcentaje de tumores localizados<sup>30</sup>

En un estudio prospectivo llevado a cabo por Brawer<sup>31</sup>, realizando seguimiento del PSA encuentra un 20% de incremento de las cifras del PSA en hombres con determinaciones iniciales inferiores a 4 ng/ml. Mientras el significado e interpretación de la velocidad del PSA permanece en interrogante, este estudio detecta un alto porcentaje de enfermedad confinada al órgano en este grupo que aumentan las cifras del PSA alrededor del 20% o más pero que permanecen dentro de los rangos normales<sup>4</sup>. Elevaciones continuas del PSA o incrementos significativos en sus cifras parecen ser más importantes que los valores absolutos de PSA<sup>4</sup>. Determinaciones seriadas de PSA están en relación directa con el volumen del tumor y con la tasa de crecimiento. Correlaciones patológicas sugieren que la cifras del PSA no se elevan significativamente hasta que los tumores alcanzan tamaños superiores a 1 ml<sup>4</sup>. Determinaciones seriadas de PSA permitiría determinar un índice de riesgo en incrementos del PSA que junto con la edad, score de síntomas prostáticos y otros factores pudiesen determinar intervalos recomendables de screening para el seguimiento y procederes diagnósticos<sup>4</sup>.

### PSA-Edad:

Es conocida que la media del PSA es diferente con la **edad**, independiente de otros factores. En un trabajo realizado por Carter<sup>32</sup>, en relación con cambios longitudinales en los valores del PSA en pacientes sin HBP o cáncer, no encontró diferencias significativas con la edad, sin embargo, Babaian<sup>33</sup> si halló una relación significativa en la cifras del PSA en relación de la edad cuando se consideraba el volumen de la glándula. Con el envejecimiento, se producen muchos cambios microscópicos y macroscópicos que afectan a la concentración de PSA en el suero. Independiente del tamaño, otros factores que pueden alterar sus cifras son la existencia de prostatitis subclínicas, isquemia prostática o infarto. Son muchos los

estudios realizados a este respecto y que confirman el aumento en la media del PSA con la edad<sup>34,35,36,37</sup>.

El uso de la referencia específica para la edad da mayor sensibilidad que la media de PSA en menores de 60 años y mayor especificidad para mayores de 60<sup>1</sup>.

En relación PSA-EDAD, el rango que podría tomarse como normal para pacientes entre 60 y 79 años es de 0.0 a 4.0 ng/ml disminuyendo este con la edad y aumentando con ella. De esta forma por un lado, cánceres de próstata significativos podrían detectarse tempranamente en estadios curables en hombres jóvenes con gran beneficio de terapia curativa, y por el otro procederes diagnósticos innecesarios no se realizarían rutinariamente en hombres con poca expectativa de vida por su enfermedad o que no serían beneficiados por la terapia<sup>1</sup>.

### **c3)Ecografía transrectal:**

Entre las primeras aplicaciones de la ecografía transrectal (ECOTR), destaca el conocimiento de la estructura interna de la próstata. Con el desarrollo de transductores de alta frecuencia y biopsia guiada por ultrasonidos, se creó un gran interés por aplicar esta tecnología a los estudios de screening<sup>5</sup>. En 1971, Watanabe y seguidores generalizaron el uso de la ECOTR utilizándola como método para la detección precoz del CP. Los resultados no fueron muy alentadores

Existen problemas con esta tecnología. En la mayoría de las series presentadas podemos apreciar, como siendo la sensibilidad generalmente alta, la especificidad es inaceptablemente baja<sup>5</sup>. El hecho que el cáncer de próstata no tenga un patrón ecográfico patognomónico hace que este test diagnóstico tenga baja especificidad<sup>5</sup>. Sin embargo como

dijimos anteriormente, la ECOTR alcanza unas altas tasas de detección, a expensas de biopsiar a un gran porcentaje de la población<sup>22</sup>(Andriole<sup>22</sup>, da cifras del 30%). Rifkin<sup>38</sup> compara los encuentros en ECOTR de pacientes con confirmación histológica, encontrando 59% de lesiones hipoecogénicas, 12% de isoecogénicas, 20% mixtas y 10% hiperecogénicas. En contraste de estos estudios Stamey<sup>39</sup> encontró 91 % de pequeños tumores y 97% de grandes tumores caracterizados por áreas periféricas de hipoecogenicidad. Para tumores no palpables, la sensibilidad y especificidad de la ECOTR varía entre el 52 y el 60 %, respectivamente. Estos valores son insuficientes para considerar a la ECOTR como método general de screening<sup>1</sup>.

Sin embargo, la habilidad de la ECOTR para detectar CP en hombres asintomáticos ha sido demostrada. Mediante ECOTR se ha conseguido una tasa de detección del 2.6% para pacientes en screening del CP, tasa superior a las alcanzadas mediante TR (1.3 a 1.7%) y PSA (2.2 a 2.6%).

Las características estadísticas de la ECOTR, así como TR y PSA, son difíciles de interpretar porque la tasa de prevalencia del CP es desconocida y no todas las próstatas que son examinadas con ECOTR son estudiadas bajo evaluación patológica.<sup>1</sup>.

La mayoría de los autores coinciden que en un estudio de screening del cáncer de próstata, el TR debe ser el primer test debido a la simplicidad de su realización. La utilidad de la ECOTR debería ser considerada en conjunto con el TR.

Los ultrasonidos son una técnica de evaluación que consume tiempo y como el TR se trata de una determinación subjetiva. Existe controversia en relación con el coste de esta prueba diagnóstica. Varios billones de dólares anuales se necesitarían para que todos los varones de edad mayor de 50 años fueran sometidos a este procedimiento diagnóstico<sup>1</sup>.

**d) ¿Qué test diagnósticos utilizar?**

Cuando es utilizado junto con otros test diagnósticos, como el TR o la ECOTR, el PSA contribuye a aumentar la sensibilidad y especificidad, aumentando las tasas de detección<sup>4</sup>. Cuando el PSA es utilizado como método de screening junto al TR, un resultado elevado en la cifra de PSA mejora las tasas de detección alcanzadas con el TR<sup>4</sup>. En los resultados obtenidos por el Prostate Cancer Education Council observamos una mayor tasa de biopsias positivas en pacientes con TR y PSA alterados.

**TASA DE BIOPSIAS POSITIVAS (%) MEDIANTE TR Y PSA**

	+ TR. PSA	+TR NO PSA	-TR +PSA	+TR +PSA
1989	5	9	36	62
1990	7	18	28	44
1991	11	23	33	53

En el American Cancer Society's National Prostate Cancer Detection Project (ACS-NPCDP), el valor predictivo positivo del TR fue significativamente mejorado por la presencia de elevadas cifras de PSA<sup>4</sup>. Como vimos anteriormente el TR y la biopsia guiada digitalmente han reportado tasas de detección desde el 1.3% al 1.7%. Cuando el TR, PSA y ECOTR fueron usados conjuntamente en estudios de más de 1000 pacientes, las tasas de detección se incrementaron a 2.2%-3.6%<sup>23,31,40</sup> en la población de screening y al 14.6% en pacientes con clínica urológica<sup>41</sup>. Según algunos autores<sup>31</sup>, un 37.5%(12/32) de los carcinomas detectados habrían sido perdidos con el TR solamente, mientras que para Catalona<sup>23</sup>, un 32 a un 43%

habrían sido indetectados si sólo se hubiese realizado TR o ECOTR. Si por el contrario sólo utilizásemos el PSA un 25 % de los CP no serían detectados<sup>23</sup>. El estudio de screening mediante PSA a dejado claramente demostrado que el TR no puede ser utilizado sólomente como modalidad de screening<sup>4</sup>. De forma similar el uso de la ECOTR solamente o como método inicial de screening en el CP ha sido descalificada por algunos de sus primeros defensores quienes estiman que la utilización del TR y PSA conjuntamente consigue cifras de sensibilidad mayores del 80%, con tasas aceptables de especificidad<sup>4</sup>. En 1991 el Prostate Cancer Awareness Week realizó un proyecto de screening, en el que demostró que el PSA conseguía mayores tasas de sensibilidad que el TR, excepto en estadios avanzados de la enfermedad en los cuales la sensibilidad esperada por el TR sería mayor<sup>4</sup>.

**BIOPSIAS POSITIVAS ENCONTRADAS CON TR Y PSA SEGUN EL ESTADIO DE CP  
ENCONTRADO. PROSTATE CANCER AWARENESS WEEK. 1991**

\* Estudio inicial. 21.797 pacientes, de los cuales 1108 fueron sometidos a biopsia, encontrando 317 positivas.

\* PSA > = 4ng/ml.

	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	C	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>
TR +	30/50	14/26	52/77	37/47	10/12	20/33	11/12	6/8
(%)	(60%)	(54%)	(68%)	(79%)	(83%)	(61%)	(92%)	(75%)
PSA +	37/44	23/25	38/42	38/42	9/10	29/30	9/12	7/8
(%)	(84%)	(92%)	(90%)	(90%)	(90%)	(97%)	(75%)	(88%)

Ni los primeros estudios realizados por Catalona<sup>23</sup> y ni los practicados por Brawer<sup>31</sup>,

los cuales utilizaban el PSA como único método de screening inicial, han demostrado mayores tasas de detección que la utilización inicial conjunta de PSA y TR<sup>4</sup>. Catalana en su primer estudio<sup>23</sup>, utiliza el PSA sólo como test inicial sin embargo en su segundo estudio utiliza el PSA junto al TR en la valoración inicial encontrando diferencias entre los dos grupos<sup>42</sup>.

	PSA SOLO <sup>42</sup>	PSA Y TR <sup>42</sup>
TASA DETEC. INICIAL	3	4.5
TASA BIOPSIA(%)	9	20
NºBIOPSIAS/NºCP	3	5
NºBIOPSIAS/NºCP LOC.	4	7

El screening utilizando como test inicial PSA y TR obtuvo una tasa de detección del 4.5%. Esta tasa fue conseguida a expensas de un excesivo porcentaje de biopsia, un 20% de la población de screening. En otras palabras, para detectar un caso de cáncer cinco hombres tuvieron que ser sometidos a biopsia. Si lo comparamos con la utilización de PSA sólo, tres pacientes tuvieron que realizarse biopsias para obtener un cáncer. Con el uso de combinación de PSA más TR en el examen inicial, se necesitaron más biopsias para obtener un cáncer organoconfinado. Esto ocurre porque los CP palpables suelen estar más extendidos que los cánceres no palpables asociados a elevación de PSA sólo<sup>42</sup>.

El ACS-NPCDP reportó que el 93% de los cánceres detectados fueron clínicamente organo confinados, similares a los obtenidos por el Prostate Cancer Awareness Week en 1990. 1991.<sup>4</sup>

Gustafson<sup>40</sup>, encuentra que sólo 2 de 65 cánceres detectados (3%) tenían metástasis a distancia, comparado con el 24% detectados por este autor en consecutivas series.

La crítica al screening de esta alta detección de CP en estadios localizados es una confirmación del "lead time bias". Sin embargo en algunas series de screening, un gran número de CP organo-confinados son supra estadiados<sup>31</sup>.

Esto explica el gran número de pautas diagnósticas utilizadas en los distintos estudios de screening realizados en busca de una mayor detección, intentando no aumentar en gran medida el número de falsos positivos.

La baja especificidad del PSA cuando es usado sólo como método de screening, puede indicarnos una falsa interpretación de su habilidad para detectar CP. Un adecuado algoritmo en el cual incluya el TR y la ECOTR, incrementa la probabilidad de detección del PSA de enfermedad maligna prostática.

#### **e) ¿En qué pacientes debe realizarse el screening?**

Los máximos esfuerzos para conseguir el diagnóstico precoz deben dirigirse directamente a los pacientes con mayor riesgo y mayor potencial de beneficio con el tratamiento. La baja prevalencia de la enfermedad en hombres menores de 50 años hace que los esfuerzos por conseguir la detección precoz sean innecesarios, en este grupo de edad, sin la existencia de otros factores de riesgo<sup>1</sup>. Sin embargo el incremento del riesgo en mayores de 50 años, hace que sea aconsejable la práctica de tacto rectal anual para intentar el diagnóstico precoz<sup>1</sup>. Se ha sugerido no emplear pruebas de detección precoz en varones mayores de 75 años, ya que en este grupo de edad el beneficio del tratamiento local, como la cirugía o la radioterapia, va a ser en general pequeño o inexistente. Sin embargo otros

autores han argumentado que la detección precoz de la enfermedad metastásica también puede ser beneficiosa, y que el tratamiento hormonal de la enfermedad puede ser útil, aunque aún no esté demostrado<sup>43</sup>.

En pacientes de riesgo, como hombres de raza negra y en hombres con historia familiar de cáncer de próstata el riesgo de padecerlo es mayor, recomendando realizar en ellos estudios de detección anual alrededor de los 40 años<sup>1</sup>.

Debido a que el CP es una enfermedad maligna de crecimiento lento, se recomienda que el paciente tenga una expectativa de vida mayor de 10 años, para que se beneficie de un diagnóstico precoz y del tratamiento de la enfermedad confinada al órgano<sup>1</sup>.

#### **f) Histología y estadiaje del CP. Cáncer de próstata localizado.**

##### **Histología:**

##### **Clasificación histológica del cáncer de próstata:**

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 espesor<sup>45</sup>. Los conductos prostáticos periféricos están revestidos por una sola 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<sup>45</sup>.

La clasificación de los tumores malignos de la próstata de la Organización Mundial de la Salud (OMS) . Más del 95% de los cánceres son adenocarcinomas acinosos.

EPITELIALES	NO EPITELIALES	MISCELANEA
<b>Adenocarcinoma</b> -acinar pequeño -acinar grande -Cribiforme -Macizo/trabecular -Otros(endometroide;papilifero;cistoadenocarcinoma papilifero;mucinoso; quístico adenoi-deo)	<b>Rabdomiosarcoma</b>  <b>Leiomiomasarcoma</b>  <b>Otros (fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno)</b>	<b>Carcinoide</b>  <b>Carcinosarcoma</b>  <b>Melanoma maligno</b>  <b>Tumor phyllodes</b>
<b>Ca. cls. transicionales</b>  <b>Ca. escamosas</b>  <b>Ca. indiferenciado</b>		

### Criterios patológicos de diagnóstico:

Los CP pueden presentar variedad de características histológicas anormales, de las cuales pueden faltar cualquiera y cuando se encuentran presentes en forma aislada no todas son suficientes para establecer el diagnóstico<sup>45</sup>. Casi siempre el tamaño y forma de los acinos se ven alterados en los CP e incluso algunos cánceres no llegan a formarlos.

#### 1) Disturbios de arquitectura:

En la próstata normal las glándulas se sitúan de forma radial y lineal alrededor de la uretra<sup>46</sup>. La observación se realiza mejor con baja magnificación. Las alteraciones de arquitectura vistas en el CP presentan una distribución al azar e irregular de las glándulas<sup>46</sup>. Generalmente los acinos malignos tienden a ser pequeños y a estar estrechamente adosados con escaso estroma interpuesto entre ellos<sup>45</sup>. 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 benigno prostático<sup>45</sup>. En vez de una doble hilera de células (visto en las glándulas hiperplásicas), puede observarse en el CP una sólo fila de células de epitelio cúbico bajo<sup>45</sup>, un acúmulo de las mismas<sup>46</sup>, o proliferación del epitelio acinar para producir un patrón cribiforme<sup>45</sup>. Estas anomalías del epitelio acinar por sí mismas no son suficientes para establecer el diagnóstico de CP, porque los tejidos prostáticos no cancerosos también pueden exhibir esta hiperplasia epitelial atípica de los acinis. La denominación de "adenosis prostática" ha sido utilizada para describir estos patrones glandulares displásicos<sup>45</sup>. Algunos patólogos han denominado a las anomalías del epitelio acinar en ausencia de invasión del estroma como carcinoma "in situ", mientras que otros creen que estos son cánceres tempranamente invasivos<sup>45</sup>.

## 2) Invasión:

En los acinis normales e hiperplásicos, las glándulas se encuentran rodeadas por una delicada membrana basal. Los acinis malignos no tienen este armazón de tejido conectivo. El primer signo de invasión es la ausencia de células de la capa basal, pero esto no es siempre fidedigno debido a que algunos acinis hiperplásicos carecen de esta placa basal<sup>46</sup>.

La invasión del estroma puede ser reconocida por la pérdida de la interacción acino estroma. La invasión perineural ha sido una indiscutible evidencia de invasión. Normalmente bandas nerviosas pueden estar presentes adyacentes a los acinis con una delgada membrana basal separando los dos<sup>46</sup>. La invasión vascular y linfática es difícil habitualmente de reconocer en una biopsia o en el tejido conseguido de una resección transuretral (RTU), debido en parte a la cauterización de los tejidos. A diferencia de los capilares, los cuales se encuentran en íntima relación con los acinis, los linfáticos son encontrados sólo en el estroma.

Se ha demostrado como la invasión intraprostática perineural no tiene significado clínico, sin embargo la presencia de células cancerosas en los espacios vasculares o linfáticos revestidos de endotelio es un signo pronóstico desfavorable<sup>45</sup>.

En tejidos procedentes de RTU, la invasión del tejido periuretral o del cuello vesical puede reconocerse por la presencia de células individuales o pequeños acinis difundiéndose en la lámina propia<sup>46</sup>. En tejidos de biopsias, la invasión de tejido periprostático puede ser reconocido por la presencia de acinis neoplásicos en un estroma fibroadiposo y en células ganglionares<sup>46</sup>.

### 3) Anaplasia nuclear:

Es el tercer y más importante criterio en el diagnóstico del CP. En el epitelio prostático benigno, las células poseen bordes celulares netos<sup>45</sup> y se pueden observar pequeños núcleos redondos y vesiculares, pudiendo tener pequeños nucleolos<sup>46</sup>. En el CP las células son pleomorfas y con bordes vagos<sup>45</sup>, los nucleos son más grandes, pueden tener diferentes formas, y en la mayoría de las ocasiones poseen nucleolos<sup>46</sup>. La cromatina se condensa en la parte periférica y hay vacualización del núcleo. El más importante criterio para el diagnóstico de anaplasia nuclear es la existencia de un gran nucleolo en las células secretoras. Sin embargo la presencia de un nucleolo per sé no es diagnóstico de CP debido a que pequeños nucleolos a menudo son visibles en células secretoras y células basales. En muchos CP bien diferenciados, la presencia de grandes nucleolos sí son diagnósticos.

El mínimo criterio para el diagnóstico de CP es la presencia de uno de los tres criterios antes indicados. Siendo el más importante la presencia de nucleolos<sup>46</sup>.

### **Criterios para el diagnóstico citológico del CP**

En la hiperplasia, la estructura típica de las células epiteliales se colocan en láminas y racimos. Las células tienen bordes poligonales, resultando en una configuración en "panal de abejas", no se amontonan ni se solapan. Los núcleos son pequeños, con finos gránulos, distribuyéndose la cromatina con pocos cromocentros y con ausencia de nucleolo o la presencia de uno de pequeño tamaño<sup>46</sup>.

En la hiperplasia atípica existe coexistencia de las células. Estas pueden tener los bordes borrosos, y los núcleos ser grandes y muy hipercromáticos.

En el CP, muchas células pueden estar dispersas, o formar racimos o láminas. La distinción con el grupo anterior depende del grado de diferenciación. Las células de los racimos, están solapadas en una visión poco magnificada dando la impresión de apariencia gruesa tridimensional. A menudo en la periferia se encuentra perdida la estructura<sup>46</sup>.

#### Tipos de células:

En el diagnóstico del CP la tendencia ha sido a diagnosticar el CP sin hacer referencia al tipo de células encontradas. Con el microscopio óptico, el citoplasma de las células del CP puede ser claro, oscuro o eosinófilo. Algunos autores han descrito seis tipos de células<sup>47</sup>. Fundamentalmente dos tipos de células basales, ambas invasivas, pueden ser observadas: Tipo I (claras) o Tipo II (oscuras). Las células Tipo I fueron caracterizadas por tener núcleo redondo con pocos agregados de eucromatina, grandes nucleolos, y citoplasma electrón-luciente. Las células Tipo II, tiene alto pleomorfismo nuclear, con múltiples agregados de heterocromatina, con grandes nucleolos pleomórficos y con nucleoplasma electron-opaco<sup>48</sup>. Los CP refractarios a terapia estrogénica tenían más células tipo II. Otra población celular

que ha recibido considerable atención recientemente es la célula endocrina, presentes en tejido normal, hiperplásico o CP<sup>46</sup>.

**Análisis inmunohistoquímico:**

El descubrimiento de anticuerpos específicos contra la PAP y el PSA han permitido la demostración de ambas enzimas en tejidos fijados con formaldehído. En 1936 la actividad de la PAP fue descrita en metástasis óseas de un CP, llegando a ser un marcador para su detección. Sin embargo diferentes autores han limitado su uso como monitorizador de las metástasis del CP porque elevarse en otras circunstancias como en el infarto prostático, el masaje prostático o en las prostatitis<sup>46</sup>.

En CP bien diferenciados, la reacción positiva para PSA y PAP fue demostrada en la mayoría de las células, pero de intensidad variable. Tumores moderadamente diferenciados mostraban una fuerte reacción positiva, siendo mayor con PAP. Los CP pobremente diferenciados e indiferenciados, en los cuales la hematoxilina-eosina aparece homogénea, mostraban heterogeneidad con PAP y/o PSA<sup>46</sup>.

El CP consiste predominantemente en células con alto grado de anaplasia nuclear conteniendo pocas células positivas para PSA y/o PAP, aunque algunas células individuales con marcada anaplasia nuclear si son positivas a PAP y/o PSA. El significado de estas observaciones es que si la biopsia es negativa para PSA, debería de ser estudiada para PAP antes de ser dada como negativa para malignidad del CP<sup>46</sup>.

Han sido identificados otros marcadores inmunohistoquímicos como: el 7e11-c5; citoquetarinas 8 y 18; receptores de lecitina; carcinoma embrionario; gonadotropina coriónica; inmunoperoxidasa para ras p21; sustancias producidas por las células prostáticas,...

Identificando de la misma forma en ellos receptores para andrógenos, estrógenos y para progesterona<sup>46</sup>.

### **Sistemas de gradación**

La gradación de los tumores, ha sido y continua siendo el intento de los patólogos para pronosticar el comportamiento tumoral<sup>46</sup>. Los problemas de reproducibilidad y seguridad de los sistemas de gradación son bien conocidos. El problema es mayor en el caso del CP. Estos son generalmente tumores de lento crecimiento. Con o sin tratamiento los pacientes pueden vivir durante muchos años. Estos tumores presentan una amplia variedad de tipos celulares, patrones de crecimiento y grados de anaplasia. Al menos 30 sistemas de gradación han sido propuestos.

Casi todos los sistemas se basan en el aspecto y disposición de las glándulas malignas, el grado de anaplasia de las células cancerosas o ambos<sup>45</sup>.

Debido a que cerca del 50% de los CP expresan más de un patrón histológico, ha sido necesario considerar si el patrón asignado debería ser el del patrón histológico predominante, el del peor patrón o el del patrón promedio<sup>45</sup>. Sin embargo muchos patólogos simplemente gradúan los CP como bien, moderada, o pobremente diferenciados, alegando que los sistemas simplificados de gradación proporcionan tanta discriminación pronóstica como los sistemas más complejos y son más reproducibles<sup>45</sup>.

Existen diferentes sistemas de gradación. En 1979, en un esfuerzo para estandarizar, el National Prostatic Cancer Project recomendó que el sistema Gleason fuera utilizado sobre otros sistemas<sup>46</sup>. Este sistema había sido propuesto en 1966. El sistema de Gleason (1977) considera únicamente el grado de diferenciación glandular y la relación de las glándulas con

el estroma prostático visto a bajo aumento después de estudiar todo el material disponible. La anaplasia celular no es tenida en cuenta.

En 1975, Mostofi<sup>49</sup> propone un sistema puesto basado en la anaplasia y diferenciación. La Organización Mundial de la Salud aceptó esta propuesta y recomendó que los sistemas de gradación se basaran en el grado de anaplasia nuclear (grados nucleares) y el grado de diferenciación glandular (grados histológicos). Tanto el sistema de Gleason como de Mostofi han sido los utilizados en el diagnóstico histológico en nuestra serie por esta razón serán analizados más detenidamente en el apartado de material y métodos.

La Organización Mundial de la Salud posteriormente consideró la clasificación de Schroeder<sup>50</sup> del gradiente histológico basada en la diferenciación glandular. Tumores formados por glándulas simples pequeñas o grandes fueron considerados como bien diferenciados; los formados por glándulas complejas, glándulas fusionadas o glándulas en glándulas (cribiforme), moderadamente diferenciados; y los constituidos por pequeñas glándulas, pobremente diferenciados; y los que poseían columnas, cordones o láminas sólidas, indiferenciados. Expresados numéricamente se denominan grados histológicos 1, 2, 3, y 4 respectivamente. Los dos parámetros, grado nuclear y grado histológico, individualmente o combinado con el estadio clínico, consiguen mejorar el índice pronóstico de supervivencia.

Otros autores como Boecking<sup>51</sup>, han reportado los resultados de combinar grados histológicos (grados de diferenciación) y grados citológicos (anaplasia nuclear). De esta forma se consideraron cuatro grados histológicos y tres grados nucleares.

Autores como Gaeta determinaron el grado final como el peor de los dos grados de diferenciación <sup>52</sup>. El sistema de gradación de Gaeta también considera tanto el patrón

glandular como la anaplasia celular. Los tumores son agrupados en cuatro grados. El tumor es graduado en relación con los elementos más malignos presentes por lo menos en un tercio de la muestra<sup>45</sup>.

La Clínica Mayo mediante un sistema de gradación toma en consideración la estructura acinar, la estructura celular, las características nucleares, la presencia de nucleolos, las características citoplásmicas, la actividad mitótica y el grado de invasividad. Los tumores son clasificados de uno a cuatro. Pool y Thompson informaron que este sistema de gradación se correlacionaba con la sobrevida del paciente<sup>45</sup>.

El sistema de gradación del Hospital M.D. Anderson se basa en la relación con el porcentaje del tumor que produce glándulas. Los tumores son clasificados en tres categorías principales. Brawn alegó que este sistema era más preciso para determinar la sobrevida que el sistema de Gleason o de Mostofi<sup>45</sup>.

Diamond y cols utilizaron el análisis de imágenes asistido por computadoras de los cordones histológicos de los cánceres prostáticos para clasificar los tumores en base a la redondez nuclear<sup>45</sup>.

El sistema de gradación de la OMS fue adoptado por la Union Internacional contra el Cancer y el Comité Americano en el Estadiaje Clínico de los tumores. Para satisfacer este requerimiento algunos centros han etiquetado Gleason 2, 3, 4 y 5 como bien diferenciado; grados 6, 7, 8 como moderadamente diferenciados y grados 9 y 10 como pobremente diferenciados. Esto puede llevar a confusiones ya que al agrupar los patrones de Gleason en dos grados no incrementa su capacidad pronóstica<sup>46</sup>.

## Otras formas histológicas

### Carcinoma de los conductos:

Son responsables del 5% de los CP. Existen cuatro tipos: 1.-Carcinoma de células (cls) transicionales (incluye carcinoma de cls escamosas); 2.-adenocarcinoma intraductal; 3.-carcinoma mixto; 4.-carcinoma endometroide. Clínicamente los carcinomas de cls escamosas y transicionales se comportan de forma similar.

#### 1.-Carcinomas de cls transicionales y escamosas:

Estos tumores surgen de los conductos prostáticos centrales. El examen citológico frecuentemente es positivo y el síntoma de comienzo suele ser la hematuria. Los títulos de fosfatasa son normales. Estos tumores no responden a la terapia de supresión androgénica. Los cánceres de cls escamosas y transicionales se comportan de forma agresiva. La cistoprostatectomía es el tratamiento preferido y la terapia radiante ha brindado algunos resultados en el estadio C.<sup>45</sup>

#### 2.-Adenocarcinoma intraductal:

Surge del epitelio columnar de los conductos periféricos. Pueden llenar los conductos prostáticos y producir el patrón histológico de comedocarcinoma. Algunos tienen niveles elevados de fosfatasa ácida. La mayoría de ellos no son andrógeno dependientes. El pronóstico es peor que los pacientes con adenocarcinoma acinar.<sup>45</sup>

#### 3.-Carcinomas mixtos:

Contiene combinaciones de elementos ductales malignos.

#### 4.-Carcinomas endometrioides:

Son tumores papilares originados en la uretra prostática y cerca del veru montanum. Similares en histología a los carcinomas endometriales de la mujer. Se ha cuestionado el origen utricular de estos tumores. Producen fosfatasa ácida. Actualmente se cree que los tumores endometriales se originan en los conductos prostáticos.

Se comportan de forma más indolente que los carcinomas acinares. Recomendando la cistoprostatecto-

mía en los tumores confinados a la próstata. La terapia radiante externa puede ser útil en pacientes en estadio C. La terapia de supresión androgénica puede ser beneficiosa en pacientes en estadios D<sup>46</sup>.

### Carcinosarcoma:

Contiene elementos malignos epiteliales y mesenquimatosos incluyendo condrosarcoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma o mezcla. Los niveles de fosfatasa ácida sérica son normales y la terapia endocrina no proporciona beneficios. El pronóstico es pobre. La exenteración pélvica anterior ofrece la mejor posibilidad de curación si el tumor está limitado a la próstata.

### Metástasis:

Los tumores sólidos más frecuentes que dan metástasis en próstata son el cáncer de pulmón y el melanoma maligno<sup>45</sup>.

### Variantes del adenocarcinoma acinar:

#### Adenocarcinoma mucinoso:

Aunque el 65% de los adenocarcinomas pueden tener mucina intraluminal sólo se han publicado 50 casos de la variedad mucinosa. Para considerarlo así debe demostrarse la secreción de moco extracelular (lagos de moco), en al menos 25% del volumen tumoral extraído. Actualmente se cree que es más agresivo que el acinar.<sup>53</sup>.

#### Carcinoma de células en anillo de sello:

Es infrecuente, y sólo se debe considerar así si al menos un 50% de la población celular son de este tipo. Es un tumor muy agresivo<sup>53</sup>.

### Carcinoma neuroendocrino:

Su aspecto puede oscilar desde el típico carcinoma de células pequeñas hasta el carcinóide. Casi siempre se identifican zonas de adenocarcinoma y las células junto a gránulos argirófilos o argentafines expresan PAP, PSA, cromogranina, enolasa neuronal específica e incluso ACTH y serotonina. Las células neuroendocrinas se

encuentran normalmente en los acinos y ductos, y se cree que su origen es más la consecuencia de una diferenciación divergente de las células normales que de la cresta neural. Recientemente se ha sugerido que estas zonas son hormonorresistentes<sup>53</sup>.

### **Displasia intraductal prostática**

#### **(Prostatic intraepithelial neoplasia-PIN)**

En la literatura existe cierto confusiónismo en relación con las lesiones epiteliales prostáticas con atipia celular, tanto en criterios diagnósticos como en implicaciones biológicas pronósticas, por esta razón en muchos artículos se mezclan los conceptos de hiperplasia microglandular atípica y displasia intraductal (PIN).

Hiperplasia atípica adenomatosa: Corresponde a una lesión microglandular de la zona de transición, y por lo tanto se relaciona con la hiperplasia prostática. Se trata de una forma evolutiva intermedia entre la hiperplasia glandular y el adenocarcinoma bien diferenciado.

Es difícil indicar en que momento debe dejarse la denominación de simple hiperplasia glandular y cambiarla por la de hiperplasia atípica microglandular, ya que en algunas ocasiones se pueden ver formas de hiperplasia que empiezan a desarrollar abundantes microglándulas que van separándose de la estructura lobular y que resultan altamente sospechosas de malignidad<sup>53</sup>.

Cuando las imágenes de proliferación microglandular son muy patentes, ya se les denomina de forma distinta siendo diferentes las nomenclaturas, ya que oscilan desde el término de adenosis hasta el de hiperplasia atípica adenomatosa o microglandular<sup>53</sup>.

Estas lesiones plantean dos problemas, en primer lugar distinguirlas del adenocarcinoma y en segundo conocer la repercusión clínica que significa su hallazgo en un tejido

extraído por hiperplasia de próstata<sup>53</sup>.

A diferencia del adenocarcinoma no existe infiltración estromal ni atipia nuclear. En relación a la repercusión clínica, hoy en día hay indicios indirectos de la relación causa efecto entre esta lesión y los carcinomas bien diferenciados de la zona de transición, y por lo tanto de los que son de hallazgo incidental. Estas lesiones han de ser reconocidas pero no deben implicar ninguna actitud terapéutica y en todo caso sólo comporta un seguimiento más estrecho del paciente<sup>53</sup>.

#### Displasia intraductal prostática (PIN)

A diferencia de la hiperplasia microglandular la PIN corresponde a los cambios el epitelio de los ductos y de las glándulas de mayor calibre luminal localizándose generalmente en la zona periférica por lo que no tiene porqué imbricarse con la hiperplasia de próstata<sup>53</sup>.

Por esta razón la lesión de PIN se ha correlacionado con el adenocarcinoma de próstata clínico (de la zona periférica) y se han encontrado cambios en el fenotipo, la expresión del DNA, y los AgNor (argirophilic nucleolar organizaers) y que la sitúan en una forma intermedia entre la próstata normal o hiperplásica y los adenocarcinomas, con lo que adquiere la naturaleza de auténtica lesión precursora de CP.

Estos cambios celulares se han graduado de 1 a 3, según la intensidad de las alteraciones citológicas, y así:

El PIN 1 se caracteriza por cierta disminución del citoplasma , nucleos algo mayores de lo normal y concentración nuclear focal. Esta variante es difícil de reconocer y es la que menos se ha correlacionado con los cambios neoplásicos<sup>53</sup>.

El PIN 2 puede ser reconocido a pequeño aumento porque destaca del resto por una moderada basofilia celular. A mayor aumento destaca un epitelio biestratificado, con proyecciones papilares hacia la luz, compuesto

por células de núcleo mayor de lo normal, de cromatina granular dispersa, ocasionales nucleolos excéntricos y concentración nuclear<sup>53</sup>.

El PIN\_3 corresponde a glándulas en las que la hiperplasia es más manifiesta y esto es consecuencia de un verdadero desorden arquitectural, con células de núcleos grandes y nucleolos (únicos o múltiples) de gran tamaño en la mayoría de las células, con tendencia a colocarse en una zona central. Para algunos autores es considerado carcinoma "in situ".<sup>53</sup>.

Aunque la evolución de lesión de 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 un 82% de los carcinomas de la zona periférica hay áreas de PIN 3. La duda se plantea si existe una relación causal o simplemente una expresión conjunta por un mismo agente cancerígeno, y por lo tanto más que una lesión premaligna sea una lesión de advertencia o señal de cambios neoplásicos<sup>53</sup>.

### Significado clínico de la lesión PIN.

La lesión PIN es propia de la zona periférica, siendo infrecuente en la zona de transición, lo cual explica que en una serie de 481 hiperplasias de próstata (401 resecciones transuretrales y 80 adenomecctomías) sólo se encontrase una incidencia global de PIN del 5,4% (PIN1 2,7%; PIN 2 2,3% y PIN3 0,4%)<sup>53</sup>.

De esta forma podemos ver como la utilidad práctica de estas lesiones de PIN es limitada, ya que son raras en las piezas de hiperplasia, siendo más frecuentes en las biopsias de la zona periférica, pero a su vez estas sólo se realizan por la sospecha de un carcinoma, por lo que al encontrar un PIN 3 en una de ellas es imprescindible el volver a biopsiar el paciente, dada la alta incidencia de concomitancia de ambas lesiones<sup>53</sup>.

### **Estadaje clínico y patológico**

Al contrario del estadaje clínico, el cual es estimado esencialmente de la extensión local del tumor, el estadaje patológico está basado en el examen actual del tejido.

La clasificación clínica de los CP en los últimos 10 años ha sido objeto de controversia, generando grandes dosis de confusión.

### Sistema de estadificación de Whitmore-Jewett:

Es el sistema más comúnmente utilizado en EEUU, fue introducido por Whitmore (1956) y modificado por Jewett (1975). Con esta clasificación los pacientes eran agrupados en 4 categorías identificadas con las letras A hasta la D.

El estadio A identifica los tumores no sospechados en el TR pero detectados en el examen histológico. Corresponde al 10% de los pacientes sometidos a adenomectomía. Incrementando la incidencia al 20% si se examinan cortes seriados. Posteriormente Jewett subclasificó este grupo en estadio A<sub>1</sub> (carácter focal), y estadio A<sub>2</sub> (caracter difuso)<sup>45</sup>. Las lesiones focales del estadio A que no son diferenciadas, también son clasificadas como pertenecientes al estadio A<sub>2</sub>. En general la mayoría de los tumores focales del estadio A<sub>1</sub> están bien diferenciados (aproximadamente el 85%), mientras que la mayoría de los tumores difusos del estadio A<sub>2</sub> están moderada o pobremente diferenciados (aproximadamente el 75%). Los títulos de fosfatasa ácida en este grupo son normales.

El estadio B identifica los tumores palpables con el tacto rectal y confinados dentro de la cápsula. El estadio B también ha sido subdividido asignando como estadio B<sub>1</sub> a todo nódulo menor de dos cm de diámetro y estadio B<sub>2</sub> a todo tumor más grande confinado dentro de la cápsula. Otros autores como Catalona designan como B<sub>1</sub> a todo tumor que no alcanza a comprender un lóbulo y estadio B<sub>2</sub> a tumores que presentan induración de uno o ambos lóbulos de la próstata<sup>45</sup>. Títulos de fosfatasa ácida normales.

El estadio C identifica tumores que se han extendido más allá de la cápsula pero no

han producido metástasis a distancia. Los títulos de fosfatasa ácida son normales en la mayoría sólo se eleva en un 35% que se incluyen en el estadio D<sub>0</sub>. Los tumores del estadio C se subclasifican en estadio C<sub>1</sub> (extensión extracapsular mínima) o C<sub>2</sub> (extensión extarcapsular más extensa, con obstrucción vesical o ureteral) <sup>45</sup>.

El estadio D identifica los tumores que han dado metástasis a distancia. El subestadio D<sub>0</sub> identifica los tumores clínicamente localizados con PAP elevada. El estadio D<sub>1</sub> define pacientes que presuntamente padecen enfermedad en estadio clínico A, B, o C pero que en la operación o mediante el examen citológico por aspiración presentan metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos. El estadio D<sub>2</sub> identifica pacientes con evidencia clínica de metástasis a distancia en huesos u otros órganos a distancia. El estadio D<sub>3</sub> comprende los pacientes de CP con estadio D<sub>2</sub> que han recidivado después de una terapéutica endocrina correcta<sup>45</sup>.

CLASIFICACION DE WHITMORE

<b>ESTADIO A</b>	No detectado clínicamente
<b>ESTADIO B</b>	Detectado clínicamente;no excede los límites de la glándu- la prostática
<b>ESTADIO C</b>	Extensión local extraprostática.

Clasificación TNM:

LA American Join Committee on Cancer (AJCC), Union International Contre le Cancer (UICC) y European Organization of Research in Treatment of Cancer (EORTC) han

coordinado esfuerzos para conseguir un único sistema, adoptando el sistema tumor (T), nódulo (N) y metástasis (M).

Uno de los puntos claves de esta clasificación es conseguir equivalencias entre esta y la clasificación de Whithmore.

ESTADIO A= T <sub>1</sub>	ESTADIO B= T <sub>2</sub>	ESTADIO C= T <sub>3</sub>
---------------------------	---------------------------	---------------------------

En 1992, Schroder<sup>54</sup> propone una nueva modificación al sistema TNM tradicional que es la utilizada en nuestro estudio por lo que será detallada en el apartado correspondiente a material y métodos.

#### **g)Significado clínico del cáncer de próstata detectado**

¿Los cánceres identificados mediante métodos de detección precoz son clínicamente significativos, o son tumores indolentes que permanecen asintomáticos a lo largo de la vida del paciente?

El objetivo fundamental de un programa de screening es disminuir la tasa de mortalidad por cancer. Esto lleva consigo la necesidad de diagnosticar cánceres activos que sean responsables de la muerte del paciente (cánceres que estén en situación biológica de curabilidad), obligando a disponer de armas terapéuticas capaces de curar.

Como ya comentamos al inicio de esta introducción existe una gran diferencia entre la prevalencia de la enfermedad y su incidencia (relación estimada en 10 a 1) implicando que un gran número de CP permanecen latentes (biológicamente inactivos) no siendo por lo tanto responsables de la muerte del paciente. De todo esto se deduce la trascendencia que para

el éxito de un programa de screening para CP tiene la identificación de pacientes con cánceres biológicamente activos.

En este sentido para estimar el comportamiento biológico de un CP tendremos que valorar una serie de parámetros:

#### 1.-Volumen tumoral:

Estudios de McNeal han resaltado una gran importancia del volumen tumoral en relación con su significado clínico. Este autor correlaciona volúmenes grandes con invasión local, potencial metastásico y pérdida de diferenciación histológica<sup>1</sup>. Resume diciendo como tumores mayores de 0.5 ml de volumen son clínicamente significativos. Con el TR únicamente podemos detectar el 70% de los CP, los situados en la zona periférica. Y de ellos la gran mayoría sólo los que son mayores de 0.5cc<sup>55</sup>. Tumores menores de 0,5 cc podrían ser considerados como inactivos, dado que nunca infiltran la cápsula prostática ni las vesículas seminales, ni se asocian a adenopatías patológicas o a metástasis a distancia. Por otra parte el tiempo de duplicación de estos tumores es muy lento: superior a dos años. Tumores entre 0.5 y 1.4 cc pueden infiltrar la cápsula y las vesículas seminales pero raramente se asocian a la aparición de adenopatías patológicas o a metástasis a distancia. Se trataría de tumores presuntamente curables. Es a este grupo donde se dirigirían los programas de screening. Las posibilidades de afectación ganglionar y metástasis a distancia son crecientes a volúmenes tumorales superiores a 4 cc y las opciones de curación limitadas<sup>56</sup>. Tumores no palpables identificados únicamente por elevaciones del PSA pueden ser clínicamente significativos y estar bajo consideración terapéutica.

La evaluación del volumen tumoral representa un problema. La ECOTR parece ser

el método más adecuado. Aunque se han encontrado resultados contradictorios en la medición del volumen mediante ECOTR y los obtenidos en las piezas de prostatectomía, de cualquier modo, la ECOTR representa una exploración orientadora en la valoración del volumen tumoral. La ECOTR puede detectar lesiones de aproximadamente 7 cc de diámetro. Esto permite detectar tumores todavía localizados, permitiendo detectar lesiones inferiores a 0.2cc algunos de los cuales son clínicamente insignificantes.

### 2.-Niveles de PSA:

Catalona encuentra correlación entre los niveles de PSA y el carácter intra o extracapsular del tumor. En el 59% de los pacientes con niveles de PSA entre 4 y 9.9 ng/ml el tumor fue intracapsular. En el 87% de los pacientes diagnosticados de CP y niveles de PSA superiores a 10 ng/ml, los tumores fueron extracapsulares. En pacientes sometidos a prostatectomía radical Palken encuentra que el 92% de los tumores menores de 3cc se asocian a niveles de PSA inferiores a 10 ng/ml. Cuando los niveles de PSA se hallan dentro de los límites de la normalidad el volumen tumoral es inferior a 1.8 cc.

Estas observaciones no permiten establecer la actividad o inactividad biológica. El PSA orienta respecto de la extensión intra o extra capsular pero es incapaz de establecer el grado de actividad del tumor. El ajuste del PSA en relación con el volumen (densidad del PSA) PSAD quizás sea capaz en el futuro de identificar tumores biológicamente inactivos<sup>56</sup>.

### 3.-El grado citológico:

Se ha considerado como un factor de predicción del comportamiento biológico del CP. En estudios realizados en la Universidad de Stanford se observa una progresiva desdiferenciación celular a medida que aumenta el volumen tumoral. También se ha

relacionado con una mayor presencia de adenopatías, con la progresión y muerte por CP<sup>56</sup>.

#### 4: Multiplicidad:

En pacientes prostatectomizados Dnohue no halló adenopatías tumorales en los tumores focales, en tanto que el porcentaje de tumores difusos con adenopatías difusas se situó en 22-37.5%. En un 56,4-71% de los estudios necrósicos se detecta tumores focales. En el 50% de los pacientes sospechosos sometidos a biopsias múltiples se identifican tumores múltiples. En el 85% de los pacientes prostatectomizados donde los tumores son activos se detectan tumores difusos. También la multiplicidad se relaciona con el grado citológico: 80 -92% de los tumores focales son también bien diferenciados en tanto que el 67-80% de los tumores difusos son moderada o pobremente diferenciados. Los tumores focales y bien diferenciados exhiben un comportamiento biológico más favorable que los difusos o indiferenciados, con tasas de progresión de la enfermedad no tratada del 6-16%<sup>56</sup>.

La multicentricidad es una característica del CP. Pueden ocurrir 4 ó 5 CP en una misma glándula. Estas observaciones han sido confirmadas por múltiples publicaciones. El significado de la multicentricidad es que cuando se realice una biopsia simple, el material obtenido puede no ser representativo de todos los tumores que están presentes. Las biopsias sextantes pueden resolver este problema<sup>46</sup>.

#### 5.-Ploidía:

El contenido de DNA se correlaciona con el comportamiento biológico. Debido a su estrecha relación con el grado de diferenciación, su verdadera utilidad radica en el estudio de pacientes con tumores moderadamente diferenciados permitiendo definir una variedad de tumores de comportamiento más agresivo<sup>56</sup>.

## 6.-Localización.Distribución zonal

Con la división zonal de McNeal<sup>57</sup>, la próstata es dividida en tres zonas principales: transición central y periférica. Este autor cree que existe una cápsula separando la zona central de la zona de transición. Aunque en algunas próstatas, hay una banda fibromuscular entre la zona transicional y central, la mayoría de las próstatas no la muestran.

Desde un punto de vista práctico, el material obtenido de la RTU representa el CP en la zona periuretral y los obtenidos en biopsia representan tumores de la zona periférica<sup>46</sup>. Obviamente el tamaño del tumor y el método quirúrgico elegido debe ser considerado en relación con la determinación de la localización del tumor.

La zona periférica que constituye el 70% del tejido glandular prostático, es el asiento del 68% de los CP. La zona transicional que constituye el 8% del tejido glandular, es responsable del 24% de los CP. La zona central que comprende un 25% del tejido glandular prostático es relativamente resistente al desarrollo de patología, considerando que un 5-10% de los CP asistan en esta zona<sup>58</sup>.

En la zona de transición, se localizan principalmente tumores no agresivos, raramente invaden los tejidos periprostáticos<sup>46</sup>. Son preferentemente indocentales y subclínicos<sup>58</sup>. Los tumores de zona periférica son más agresivos y tienden a invadir los tejidos periprostáticos. Estas observaciones no han causado sorpresa debido a su localización. Tumores en la porción posterolateral tienen más facilidad de invadir tejidos periprostáticos, independiente de su tamaño o grado de diferenciación. Sin embargo, tumores en el área periuretral están más lejos para invadir tejidos periprostáticos, pero más cerca de uretra prostática o cuello vesical<sup>46</sup>.

## 7.-Invasión capsular y vesículas seminales

Muchas referencias de la literatura refieren la importancia de la cápsula prostática en la progresión del CP. Según diferentes estudios se ha visto que la próstata no posee una verdadera cápsula pero si existe una banda fibromuscular en la periferia.

La cápsula prostática es una estructura irregular que dista mucho de la cápsula clásica de órganos como el riñón, ya que no sólo es el resultado de la condensación de bandas colágenas, sino que está totalmente ausente en algunas zonas, como en el caso de la trapezoidal (ápex prostático)<sup>53</sup>.

Los estadios de invasión capsular se pueden dividir de la manera siguiente: el tumor puede extenderse a la cápsula (20%); puede invadir, pero no penetrar la cápsula (35%); o puede penetrar o extenderse a través de la cápsula (16%). La penetración capsular es un fenómeno tardío e indica peor pronóstico<sup>46</sup>.

La invasión neoplásica de las vesículas seminales puede hacerse a través del conducto eyaculador (40%), a través de la infiltración perineural o directa de la cápsula (30%), o ser un hallazgo sin evidencia de contigüidad con el CP (30%) indicando un peor pronóstico<sup>56</sup>.

### **Categorización patológica del cáncer detectado no palpable. Tumor significativo.**

Basado en los encuentros patológicos de la prostatectomía radical, los tumores no palpables pueden ser divididos en cuatro categorías:

#### **1.-Tumor insignificante:**

Incluyen tumores con características patológicas muy favorables. No son de alto grado son pequeños y deberían ser candidatos a una terapia expectante. El volumen de 0.2 cm<sup>3</sup>, para estos tumores fue basado en un análisis previo de cohortes en tumores palpables. No invasión de nódulos linfáticos. Gleason patrones entre 4 y 5.<sup>59</sup>

2.-Tumor mínimo:

Son mínimos tumores con características patológicas idénticas a los tumores insignificantes excepto que su volumen se encuentra entre 0.2 a 0.5 cm<sup>3</sup>.

Stamey y Mc Neal<sup>45</sup>, afirman que CP de volumen de 0.5 cm<sup>3</sup> o mayores son apropiados para la terapia y que menores de 0.5 cc no precisan tratamiento. Se encuentran confinados, no invaden nódulos linfáticos. Gleason patrones de 4 y 5.<sup>59</sup>.

3.-Tumor moderado:

Pacientes con tumores moderados tiene un bajo riesgo de progresión (menor del 15%) a los diez años después de la prostatectomía radical, basados en un estudio previo de tumores estadio T2. Estos tumores tienen significación biológica pero la mayoría de ellos son curables.

Son tumores confinados mayores o iguales a 0.5 cm<sup>3</sup>. Penetración capsular focal, Gleason < 7. ó penetración capsular establecida, Gleason < 7 y márgenes negativos.

4.-Tumor avanzado:

Penetración capsular focal o establecida con Gleason > o = a 7, ó penetración capsular establecida y márgenes positivos,. ó invasión de vesículas seminales, ó nódulos linfáticos positivos.<sup>59</sup>. El riesgo de progresión con penetración capsular fue de 40-50% a los 8 a 10 años seguido de prostatectomía radical. Invasión de vesículas seminales y nódulos linfáticos con un riesgo de progresión del 85 al 100% a los 6 años.

**h) Tratamiento del cáncer de próstata localizado:**

- Prostatectomía radical**
- Radioterapia**
- Vigilancia**

El aparente incremento en la incidencia y mortalidad del CP junto con el crecimiento de la población y el aumento de la expectativa de vida han hecho del CP un problema

médico y socioeconómico.

Son muchas las propuestas terapéuticas utilizadas en el CP localizado. La prostatectomía radical, radioterapia y observación expectante son las más defendidas.

### **Prostatectomía radical:**

La prostatectomía radical (PR) popularizada por Young(1905), fue el primer tratamiento para el CP.

### Selección de los pacientes:

Los candidatos más adecuados para la PR son los pacientes con tumores confinados dentro de la cápsula prostática. Algunos de los pacientes con compromiso de las vesículas seminales (C1) y algunos con metástasis mínimas de los ganglios linfáticos pelvianos (D1), han logrado una sobrevida libre de tumor a largo plazo después de la PR combinada con la linfadenectomía pelviana<sup>45</sup>. Sin embargo su utilización en estos últimos estadios es cuestionable si las probabilidades de curación justifican la morbilidad y sacrificios funcionales que pueden asociarse con la PR<sup>45</sup>.

### Estadio A:

La gran mayoría de los tumores en estadio A1 ( en especial los más viejos) no requieren tratamiento definitivo. Sin embargo los pacientes más jóvenes en estadio A1 pueden tener un período más prolongado de riesgo de progresión del CP. En algunos pacientes la primera evidencia clínica pueden ser las metástasis a distancia. La resección transuretral repetida no proporciona una solución satisfactoria al problema de como tratar mejor a los pacientes jóvenes con enfermedad en estadio A1. Puede esperarse que una PR correctamente

realizada que conserva los nervios mantenga al paciente continente, sexualmente potente y libre de cancer y pueda considerarse como una opción legítima. Sin embargo la PR puede ser una sobreprestación terapéutica en muchos de los pacientes con enfermedad estadio A1. La PR ayuda a reducir las tasas de progresión y muerte por cáncer en los pacientes con tumores en estadio A2.<sup>45</sup>.

El argumento en contra de la PR en estadio A es que cerca del 25% de los pacientes con tumores en estadio A2 tienen metástasis ganglionares linfáticas y muchos también pueden presentar tumores mal diferenciados. En ninguno de los dos casos la curación es probable.

#### Estadio B:

Los índices de sobrevida conseguidos por la PR en pacientes con estadio B no son superados por ningún otro tratamiento<sup>45</sup>. Los candidatos ideales son pacientes en estadio B1 de los cuales aproximadamente 90% tiene tumores confinados a la próstata. Sólomente cerca del 10% de estos tiene metástasis en los ganglios linfáticos de la pelvis. El índice de sobrevida de este grupo de pacientes a los 15 años es del 51%<sup>45</sup>.

Los pacientes con tumores en estadios B2 anteriormente no eran considerados candidatos ideales para la PR debido a que la mayoría de ellos presentaban invasión de las vesículas seminales. El estado de los ganglios de la pelvis puede predecir con precisión la extensión local del tumor en los pacientes con tumor en estadio B2. El tumor primario está confinado dentro de la cápsula prostática en el 86% de los pacientes que no padecían metástasis ganglionares linfáticas pelvianas.

Los ensayos clínicos realizados en relación con la PR para el CP en los estadios A y B han proporcionado resultados conflictivos. EL estudio 2 de VARCURG<sup>60</sup> (Byar y

cols.,1981) comparó la PR con el placebo y concluyó que no se obtenían beneficios significativos de la PR. Sin embargo este trabajo es criticado por diferentes razones: la inclusión de pacientes en estadio A1; el pequeño tamaño del grupo que impidió la detección de diferencias importantes en la sobrevida; el seguimiento limitado; las exclusiones excesivas del grupo placebo y la inadecuada estadificación de los pacientes. A pesar de todo esto los resultados demostraron una reducción del 39% en el índice de progresión del cáncer en pacientes con tumores en estadio A y una reducción del 59% en el índice de progresión del cáncer en los pacientes en estadio B. Estos resultados no alcanzaron significación estadística.

En el estudio prospectivo realizado por el Uro-Oncology Research Group (Paulson y cols.1982)<sup>61</sup>, que comparaba la PR con la terapia radiante externa en los pacientes con CP en estadio A2 o B., la sobrevida libre del tumor fue significativamente mejor en los pacientes tratados con PR.

El incremento en el uso de la PR en relación con otras décadas es inequívoco: las razones de este incremento son múltiples. Entre ellas encontramos: la evolución de una mejor técnica de PR que ha hecho la operación más aceptable en términos de morbilidad y mortalidad; los programas de entrenamiento de los urólogos; la concienciación en los pacientes y en la comunidad médica que la PR es terapéuticamente superior a la irradiación externa y a la observación; el incremento en la detección precoz del CP ; las indicaciones más amplias de la PR que incluye los estadios C(T3); y la mayor detección de cánceres localizados por los urólogos<sup>62</sup>.

Lu-Yao et al<sup>63</sup> examinó las diferencias geográficas en el tiempo del uso de la PR. Observó como existe un incremento de 5.75 veces entre 1984 y 1990 en los diferentes grupos

de edad. Las variaciones geográficas en el uso de la PR son difíciles de explicar. Pueden deberse a diferencias en la incidencia del CP, o a una diferente concepción por parte de los urólogos. En E.E.U.U. se defiende el "pronto y tratamiento agresivo". Es indiscutible que el tratamiento radical es innecesario para algunos pero insuficiente para otros.

#### Técnicas de la PR:

Actualmente la PR se lleva a cabo como un procedimiento en un tiempo a través de un abordaje retropubiano o como un procedimiento en dos tiempos incluyendo una linfadenectomía pelviana para estadificar a través de una incisión abdominal seguida de la PR a través de una incisión perineal.

El abordaje retropubiano ofrece la ventaja de una operación a través de una incisión y la disponibilidad de una técnica que conserva la potencia sexual (Walsh y cols 1983). La desventaja del abordaje abdominal es que el cirujano debe confiar en el examen de los cortes por congelación de los ganglios linfáticos pelvianos. La ventaja del abordaje perineal es que se dispone de cortes permanentes de los ganglios linfáticos pelvianos antes de tomar la decisión de realizar la PR y la anastomosis vesicouretral es algo más fácil de realizar desde el abordaje perineal<sup>45</sup>.

#### Complicaciones de la PR:

La mortalidad operatoria informada en relación con la PR oscila hasta un 5% (Culp,196

8;Jewett y cols,1968;Kopecky y cols,1970;Boxer y cols 1977; Nichols y cols,1977; Cochran y Kadesky,1981; Middleton 1981); sin embargo varios autores han informado tasas de mortalidad menores del 1% (Kopecky y col,1970; Boxer y col.,1977; Middleton,1981).

El porcentaje de incontinencias ha oscilado entre el 2 y el 57% (Culp,1968;Jewet y col,1968; Kopecky y col,1970; Boxer y col,1977; Nichols y col.,1977; Kraus y Persky,1981; Middleton,1981;Linder y col. 1983). En manos experimentadas virtualmente todos los pacientes deberían seguir siendo continentes. La clave para mantener la conservación de la continencia consiste en evitar el daño del mecanismo del esfínter externo del diafragma urogenital durante la resección<sup>45</sup>.

La estenosis de la anastomosis vesicouretral ocurre en el 2 al 23% de los pacientes (Culp, 1968; Jewett y col,1968; Kopecky y col.,1970;Boxer y col.,1977;Nichols y cols,1977; Kraus 1982;Linder y col,1983). Kopecky y col.(1970) informaron que las estenosis anastomóticas eran más comunes en los pacientes que se utilizaron suturas de Vest que en aquellos que tenían anastomosis directa. En manos experimentadas, la incidencia de estenosis de la anastomosis es menor del 10%. La clave para evitar la estenosis anastomótica es aproximar la mucosa vesical a la mucosa de la uretra y no cerrar el cuello vesical demasiado fuerte.<sup>45</sup>.

Se han informado lesiones rectales hasta en un 7% de los pacientes (Culp,1968; Jewett y col.,1968; Nichols y col.,1977; Bass y Barrett,1980; Middleton,1981, Winder y col.1983). En muchos casos la lesión rectal fue cerrada primariamente (Culp, 1968; Jewett y col.,1968; Middleton,1981); la medida más prudente puede ser la realización de una colostomía de descarga a demás del cierre primario<sup>45</sup>.

Otras complicaciones de la PR incluyen fenómenos tromboembólicos, linfocele, linfedema e infección de la herida quirúrgica. Estas ocurren en menos del 10%.

Se ha informado impotencia erectil hasta en un 90% de los pacientes sujetos a PR

(Culp,1968;Jewett y col. 1968; Zincke y col. 1982). Finkle y Taylor(1981) informaron que el 43% de los pacientes conservaron su potencia después de una PR perineal. La impotencia postoperatoria se debe al daño recibido en la inervación parasimpática de los cuerpos cavernosos (Walsh y Donker,1982).

Walsh y col.(1983) desarrollaron una modificación de la PR retropúbica que conservaba la potencia sexual en la mayoría de los pacientes<sup>45</sup>.

Fowler<sup>64</sup>, en un estudio randomizado de 840 pacientes sometidos PR desde 1988-1990 entrevistados telefónicamente, refiere que las tasas de complicaciones reales son altas. Alrededor de un 30% de los entrevistados refirieron llevar pañales o clamps para impedir la incontinencia, un 40% refirió goteo urinario cuando tosían o sus vejigas estaban llenas, un 60% refirió no tener erecciones completas o sólo parciales después de la cirugía, únicamente un 11% de los pacientes presentó erecciones completas al mes de la cirugía, 6% fueron sometidos a cirugía de la incontinencia después de la PR, 15 % tratados o precisaron ayuda para combatir la disfunción sexual, 20% reportaron haber sido sometidos a cirugía de estenosis uretral postratamiento,. Un 16%, 22% y 28% respectivamente precisó tratamiento postcirugía (radiación, o terapia de deprivación androgénica), a los 2, 3 y 4 años de la PR.

#### Recidivas locales del tumor:

Las recidivas locales del tumor después de la PR se han informado en el 4 al 22% de los pacientes, con variaciones en relación con el estadio del tumor primitivo(Turner y Belt,1957; Flocks,1973; Schroeder y Belt,1975; Nichols y col.,1977; Bass y Barrett,1980). Las recidivas pueden no hacerse clínicamente evidentes durante muchos años<sup>45</sup>.

**Terapia radiante:****Terapia radiante externa:****Control local del tumor:**

Se ha informado que con la terapia actínica se ha alcanzado el control del tumor local en el 80 al 90% de los pacientes de CP en estadio A o B<sup>45</sup>. (Neglia y col.1977,1980;Pérez y col.1977; Leibel y col,1980). Sin embargo en la mayoría de estas series, el control tumoral local no fue documentado histológicamente mediante biopsia por punción.

**Fracasos del tratamiento:**

En la mayoría de las series el fracaso terapéutico ocurrió en el 20 a 35% de los pacientes<sup>45</sup>. La regresión tumoral no se hace clínicamente evidente hasta después de completar la terapia radiante, pudiéndose apreciar durante 6 meses en el 80% de los pacientes. El control local ocurre más comunmente en tumores de bajo grado. Un 70% de los fracasos terapéuticos ocurren dentro de los 24 meses.

**Sobrevida total:**

Según la serie de la Universidad de Stanford, la sobrevida total calculada para los estadios clínicos A y B combinados fue de 78% +/- 4.8% a los cinco años, 57% +/- 6.4% a los 10 años y 39% +/- 8.4% a los 15 años<sup>45</sup>. Siendo menor en los estadios C (59%, 40%, 30%) y D1(58%) en los diferentes años de seguimiento.

**Sobrevida libre de tumor:**

A los cinco años fue del 70% en tumores estadio B1, y del 39% en B2. La mayoría de los estudios sugieren que una demora de la terapia radiante tiene un efecto adverso sobre el pronóstico<sup>45</sup>.

### Efecto de la resección transuretral previa:

McGowan (1980) informó que la sobrevida libre de tumor a los 5 años en pacientes con CP en estadio B o C que habían sido sometidos a la resección transuretral previa fue significativamente menor que la de aquellos que no habían sido intervenidos y su diagnóstico se había realizado mediante biopsia. Sin embargo Hoffman (1983) observó como estas diferencias no existían si los pacientes eran estratificados de acuerdo con el estadio tumoral, grado tumoral y grado de los síntomas obstructivos<sup>45</sup>.

### Terapia radiante externa de salvamento después de la PR:

Se debe administrar en los pacientes con márgenes positivos, recidiva tumoral local después de la PR, o pacientes con metástasis ganglionares. Diferentes autores han sugerido como los resultados son mejores si el paciente es tratado dentro de lo 4 meses de la PR<sup>45</sup>.

### Complicaciones de la terapia radiante externa

Los efectos colaterales gastrointestinales agudos ocurren en el 30 a 40% de los pacientes y se suelen desarrollar durante la cuarta semana del tratamiento. Las complicaciones gastrointestinales crónicas ocurren en el 12% de los pacientes y consisten en diarrea crónica, úlceras rectales estenosis y fístulas. La intervención quirúrgica se requiere en menos del 1%.

Los efectos colaterales urinarios incluyen polaquiuria, disuria y hematuria macroscópica y microscópica. Se debe interrumpir el tratamiento debido a estos síntomas en el 5% únicamente. Los síntomas crónicos de las vías urinarias persisten en el 10% de los pacientes. Entre ellos destacan la estenosis uretral (4-8%) y en un 8% incontinencia<sup>45</sup>.

Para demorar las complicaciones de la terapia radiante es aconsejable demorar la iniciación de la terapia hasta cuatro semanas después de la resección transuretral o seis

semanas luego de la cirugía a cielo abierto.

Infrecuentemente ocurre linfedema de los genitales, de las extremidades inferiores o de ambos en pacientes que reciben irradiación de la pelvis total en ausencia de recidiva tumoral. Las complicaciones cutáneas son raras excepto el eritema que puede ocurrir en pliegues intergluteos. Se ha informado la pérdida de potencia sexual en el 40%<sup>45</sup>.

#### Terapia radiante intersticial:

##### Tratamiento con implantación de Iodo<sup>125</sup>

Se observó como los pacientes con estadios A después de RTU no eran candidatos a la implantación de I<sup>125</sup> debido a que la corteza prostática no podría contener las semillas. Se ha utilizado para controlar tumores estadio B voluminosos y estadio C y para tratar recidivas tumorales después de la terapia radiante externa definitiva. Con estas indicaciones existían complicaciones al aplicar semillas de gran intensidad en pacientes con volúmenes prostáticos grandes. Por ello la aplicabilidad del implante de I<sup>125</sup> se limita a los pacientes que padecen pequeños tumores en estadio B.

##### Au<sup>198</sup> combinado con irradiación externa y linfadenectomía pelviana:

La combinación de Au<sup>198</sup> y terapia radiante externa ofrece la ventaja de administrar una dosis concentrada de radiación a la próstata, que puede ser complementada con seguridad con la irradiación externa sin un aumento marcado de las complicaciones. Son candidatos los pacientes con tumores A2, B y C1. Debido a su vida media corta (2,7 días), se puede aplicar un tratamiento actínico externo complementario con la posibilidad de interrumpir la terapia si los efectos tóxicos así lo aconsejan. La linfadenectomía pelviana se realiza de forma rutinaria antes de la implantación del Au<sup>198</sup>

### Implantación intersticial de Ir<sup>192</sup>

Esta técnica inserta agujas huecas que contiene tubos de plástico vacíos dentro de la próstata, a través del periné, en el momento de la linfadenectomía pelviana. El momento del posoperatorio se cargan las agujas con alambres de Ir<sup>192</sup>. Esto da como resultado la implantación de 6000 a 7000 rads en forma dosis bajas durante 6 días aproximadamente<sup>45</sup>.

### Biopsia prostáticas posirradiación:

Debido al bajo índice de regresión del CP después de la terapia radiante, las biopsias obtenidas antes de un año no son significativas; sin embargo después entre el 35 y el 67% de los pacientes tienen biopsias positivas (Grout y col 1971; Rhamy y col 1972; Molekamp y col 1974; Sewell y col 1975; Cox y col 1977; Nachtsheim y col 1978; Bagshaw 1979; Leach y col 1982). Cox y Stoeffel<sup>65</sup> (1977) sugirieron que la incidencia de las biopsias positivas posirradiación continúa declinando durante 3 años, al final de los cuales cerca del 20% de los pacientes tienen biopsias positivas.

La biopsia con aguja no debe realizarse en forma rutinaria después de la irradiación terapéutica debido a que una biopsia negativa no excluye el cáncer residual y una biopsia positiva no da pruebas de un tumor biológicamente significativo, sino que más bien crea ansiedad tanto para el paciente como para el médico<sup>45</sup>.

### **Vigilancia**

La selección del tratamiento para pacientes con cáncer localizado requiere conocer los resultados obtenidos por diferentes grupos de trabajo mediante el tratamiento conservador de la vigilancia expectante.

Chodak, G. y cols<sup>66</sup>, en Enero de 1994 publican un estudio multicéntrico en relación con el tratamiento conservador en el CP. Realizan un análisis de 828 casos referidos por 6 estudios no randomizados publicados desde 1985 de hombres tratados conservadoramente (con observación y terapia hormonal retardada pero no cirugía radical o radiación) en CP localizados clínicamente. Realizaron un análisis de regresión de Cox para determinar los factores que influían en la supervivencia en pacientes que no murieron por otras causas que el CP. Estos autores encontraron factores que tenían un efecto significativo en la supervivencia específica por la enfermedad que fueron: el grado de tumor 3 (ratio 10.04), residencia en Israel (ratio 2.48) o Nueva York (ratio 0.37) y la edad menor de 61 años (ratio 0.32). A los diez años después del diagnóstico la supervivencia específica de la enfermedad fue del 87% para hombres con grado 1 o 2 de tumor, y 34% para tumores con grado 3; la supervivencia libre de metástasis fue del 81% para el grado 1, 58% para el grado 2, y 26% para el grado 3. Los autores concluyen diciendo que la estrategia de utilizar tratamiento inicial conservador y terapia hormonal retardada es un manejo razonable para algunos hombres con grados 1 o 2 de tumor clínicamente localizado, particularmente para estos que tienen una expectativa media de vida de 10 años o menos<sup>66</sup>.

Johansson<sup>67</sup>, en Febrero 1994, publica un estudio de supervivencia de CP con tratamiento conservador realizado en una pequeña población de Suecia (Örebro) entre Marzo de 1977 y Febrero de 1984. Durante este periodo 654 nuevos casos fueron diagnosticados. Incluyeron en el estudio 233. A los diez años un 66% de los mismos habían muerto pero sólo 23 (10%) por CP. El riesgo de progresión y muerte debido a CP fue mayor para el grado 3 comparado con el grado 1 y 2. Se encontró una mortalidad excesivamente baja y una alta tasa

de supervivencia (91% de supervivencia específica después de 10 años). La tasa de progresión libre de enfermedad fue alta durante los primeros 5 años (68%) bajando al 55% a los diez años y supervivencia sin metástasis. La supervivencia sin metástasis fue del 90% después de 5 años y 83% a los diez. Este estudio a pesar de los buenos resultados obtenidos con la terapéutica conservadora ha sido criticado. Entre las razones sometidas a discusión destacan la no aplicación de determinaciones de PSA en la primera parte del estudio; el no utilizar seguimiento mediante ECOTR; la media de edad de los pacientes era alta, y muchos de los tumores eran de estadio bajo(T0)<sup>67</sup>.

En un estudio del Karolinska Hospital, en Suecia<sup>68</sup>, el 14% de los 122 pacientes con tumores palpables (T1-2) desarrollaron metástasis y 7% murieron de CP. En el estudio de George's<sup>69</sup>, en Gran Bretaña, a los 5 años la supervivencia fue del 80% y un 11% de los pacientes desarrollaron metástasis. En USA ,Whitmore<sup>70</sup> encontró altas tasas de supervivencia en el 75% de los pacientes no tratados con tumores con estadio clínico B. En estos tres últimos estudios, la tasa de mortalidad debida a enfermedades intercurrentes excedía en mucho de la mortalidad debida al CP.

### Manejo:

Debido a la imposibilidad de determinar la expectativa de vida individual y el curso natural de la neoplasia en cada caso particular, ha llevado a la obligación de proponer decisiones terapéuticas generales<sup>62</sup>.

Terapia radical, irradiación o manejo expectante suelen ser la terapias más utilizadas, pero la criocirugía, la hipertermia, la terapia con láser y la endocrina son otras modalidades de tratamiento, algunas de las cuales todavía en experimentación en este grupo de pacientes.

Han surgido controversias en la elección de las diferentes modalidades terapéuticas, no sólo con respecto a la supervivencia sino también a la calidad de vida que ofrecen<sup>62</sup>. El clásico artículo de Fleming<sup>71</sup> realiza un análisis de decisión examinando el impacto de las iniciales alternativas de tratamiento ajustadas a expectativa de calidad para pacientes entre 60 a 75 años con clínica de CP localizado. Los autores concluyen diciendo que la PR y la terapia radiante pueden ser beneficiosos en un grupo de pacientes con CP localizado, particularmente pacientes jóvenes con tumores de alto grado. Pero debe considerarse también la observación expectante como alternativa razonable para muchos pacientes con CP localizado.

En el modelo realizado por Fleming<sup>71</sup>, las diferencias en la expectativa de vida ajustada a la calidad entre tratamiento agresivo y expectante decrecen con el incremento de la edad; del mismo modo pacientes con tumores bien diferenciados recibieron menos beneficios de la terapia agresiva que los pacientes con tumores más indiferenciados. En pacientes menores de 70 años los beneficios en términos de calidad de vida fueron menores de un año, y en pacientes mayores de 75 años el tratamiento agresivo no confirió beneficios<sup>71</sup>. A diferencia de otras revisiones de la Literatura en el trabajo de Fleming los resultados para los distintos tratamientos al menos a los diez años son similares. Muchas han sido las críticas referidas al modelo de Fleming; entre ellas destaca considerar la prostatectomía radical y la radioterapia como técnicas equivalentes, cuestión no refrendada por muchos urólogos americanos; la incorporación de viejas series; la utilización de un grupo de edad avanzada; la utilización de determinados parámetros no ideales para calcular la calidad de vida...todo esto puede afectar a los resultados finales<sup>62</sup>.

Una amplia revisión de la literatura, realizada por Wasson y col.<sup>72</sup>, revelan que no existen estudios definitivos que soporten un beneficio de la terapia agresiva sobre la observación expectante a los 10 años de seguimiento después del diagnóstico, observando una mayor morbilidad y mortalidad con el tratamiento quirúrgico. La edad de los pacientes fue el factor más influyente en modificar la supervivencia, el grado tumoral fue el más importante en la aparición de metástasis y muerte específica por la enfermedad.

En otra revisión de la Literatura de los resultados del tratamiento radical en comparación con el tratamiento diferido en el CP localizado (Steineck<sup>73</sup>, Adolfsson<sup>74</sup>) encontraron tasas de supervivencia después de diez años del 93%, 84% y 74% respectivamente para la cirugía radical, tratamiento diferido y terapia radiante. Las tasas de metástasis en los pacientes tratados con PR respecto a los otros procedimientos fueron menores. Los pacientes con mejor pronóstico fueron los que tenían tumores grado 1. Estos pacientes son los que suelen encontrarse en estudios de screening tratados con PR. La tasa alta de supervivencia específica de la enfermedad para este grupo de tumores pone en duda la utilización de un incontrolado tratamiento para este grupo de pacientes y la necesidad de estudios randomizados comparando la PR y el tratamiento diferido. Dos de estos estudios randomizados se están realizando en países Escandinavos<sup>67</sup>, uno en Alemania y otro en la parte norte de Suecia, comparando el tratamiento de irradiación con el tratamiento diferido en pacientes sin metástasis linfáticas y otro, en Suecia y Finlandia, evaluando tratamiento diferido con PR. Diferentes autores opinan que sin la realización de estudios randomizados el tratamiento del CP en estadios precoces permanece en fase experimental<sup>67</sup>. Todo esto hace de la elección de un tipo de tratamiento una tarea difícil.

**i)Controversia del screening:****¿ SE DEBE REALIZAR EL SCREENING DEL CANCER DE PROSTATA ?**

Como ya comentamos la realización del screening en la población general es un tema sometido a debate. Son muchos los argumentos a favor y en contra. A lo largo de los siguientes párrafos vamos a exponer teorías de diferentes autores defensores y detractores. El principio guía en la terapia del cáncer es que la detección temprana seguida de un tratamiento agresivo ofrezca verdaderas ventajas para la curación<sup>75</sup>. Para ello nos basamos en el hecho que la terapia curativa para estadios avanzados no existe<sup>75</sup>. Un problema para su diagnóstico temprano se debe a que raramente produce síntomas hasta que la enfermedad está avanzada.

Es conocido el hecho que el desarrollo de enfermedad microscópica antecede al desarrollo de los síntomas, a la enfermedad metastásica, y a una eventual muerte debida a carcinoma<sup>5</sup>. El principio de los estudios de screening y detección precoz consisten en identificar el periodo entre el desarrollo de micrometástasis y el de los síntomas, mediante el diagnóstico temprano en este periodo donde la curación pueda ser efectiva y prolongar la supervivencia<sup>5</sup>.

La historia natural del CP parece ser muy variable<sup>5</sup>, y debido a ello se comienza a establecer una polémica en cuanto a la necesidad y eficacia del screening. Bumpus en 1926, en un grupo de 485 pacientes quienes no recibieron tratamiento por su enfermedad reportó supervivencias a los 2 y 5 años del 30 al 12 %<sup>76</sup>. Con el comienzo de la terapia endocrina, Nesbit y Braum en 1950 encuentran solamente un 31.2% a los 5 años de supervivencia en los enfermos sin evidencia de metástasis sometidos a orquiectomía<sup>77</sup>.

Han sido muchos los autores como Hanash<sup>78</sup>, y Barnes<sup>79</sup> en 1976, quienes presentaron series de pacientes con cáncer prostático localizado que recibieron tratamiento "no curativo" (resección transuretral u orquiectomía en algunos pacientes), encontrando en el último supervivencias a los cinco, diez y quince años de 71, 58 y 28%, resultados comparables a otras series empleando prostatectomía radical o radioterapia<sup>5</sup>. Más recientemente Madsen et cols. en 1988 reportaba 15 años de seguimiento de la Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group<sup>3</sup> en un estudio randomizado empleando prostatectomía radical más placebo versus placebo solamente en estadios T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> (estadios A y B) de cáncer de próstata, comprobando que no existían ventajas en la supervivencia de prostatectomía radical sobre placebo solamente<sup>80</sup>. Si el seguimiento se realiza por un periodo de tiempo suficiente, la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata desarrollaran progresión de su enfermedad. Sin embargo es conocido, que no todos los pacientes que desarrollan metástasis van a morir de su enfermedad<sup>5</sup>. Hasta la fecha, para algunos autores, no hay ninguna prueba indicando un beneficio en la expectativa o en la calidad de vida, como resultado de un diagnóstico precoz y del tratamiento mediante la prostatectomía radical o radioterapia<sup>3</sup>. Otros como Jewett y cols. describen como en la enfermedad confinada al órgano, la prostatectomía radical consigue a los 15 años tasas de supervivencia comparables con los de la población control sin cáncer<sup>1</sup>. Sin embargo, la morbilidad de los tratamientos, como explicamos en el apartado anterior, es relativamente alta.

Numerosos estudios de autopsias han revelado que aproximadamente el 30% de los hombres mayores de 50 años tienen evidencia histológica de cáncer de próstata, lo que sugiere que la mayoría de los cánceres permanecen no detectados o latentes<sup>1</sup>. Sólomente un

tercio de los pacientes diagnosticados con cáncer, tenía enfermedad potencialmente curable en el momento del diagnóstico, en contraste con los dos tercios de pacientes con enfermedad en estadios C o D<sup>1</sup>.

Los defensores del screening como Andriole<sup>42</sup>, refieren que hasta la fecha, tradicionalmente el examen digital, la sintomatología, o ambos han sido usadas como indicación para la biopsia de próstata. Usando estas indicaciones, sólomente alrededor del 65% de los pacientes que han sido diagnosticados de CP han tenido tumor que ha sido clínicamente localizado a la detección. Históricamente se ha comprobado como en la mitad de los CP localizados clínicamente al diagnóstico, ha sido encontrada enfermedad órgano-confinada comprobada patológicamente después del estadiaje quirúrgico<sup>42</sup>. Con los métodos tradicionales aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados por primera vez son diagnosticados en un estadio curable<sup>42</sup>. Consecuentemente hasta que la terapia para CP no confinados se desarrolle, la única forma de disminuir la mortalidad y morbilidad es el intento de diagnosticar enfermedad órgano-confinada con más frecuencia<sup>42</sup>. Debido a las recientes innovaciones del PSA, y las técnicas de biopsia prostática realizándose guiadas mediante ecografía transrectal, nos ayudan a detectar tumores en estadios órgano confinadas. Al mismo tiempo los mejoramientos en las técnicas de ecografía transrectal han mejorado la morbilidad y eliminaba prácticamente la mortalidad asociada<sup>42</sup>.

Según Chodak<sup>75</sup>, habría que considerar tres cuestiones:

- ¿ El screening reduce la mortalidad?
- ¿ El screening desencadena tratamientos innecesarios?
- ¿ El screening beneficiará a más hombres que a los que se "daña"?

\*¿El screening reduce la mortalidad?

El screening de rutina no es justificable. En el caso del CP los resultados nos ayudan a mejorar la detección precoz y en un incremento en la supervivencia. Desafortunadamente, hasta la fecha no existe ningún estudio que demuestre el impacto del screening en la mortalidad por cáncer de próstata<sup>75</sup>. Se están desarrollando importantes estudios en Europa y en EEUU por el Instituto Nacional del Cáncer que tratan de explicarlo. En ausencia de esta información es difícil recomendarlo científicamente.

La detección temprana mejora la supervivencia sin reducir la mortalidad. Esto se puede explicar con tres teorías:

-Cuando la supervivencia del enfermo con CP diagnosticado mediante screening, es comparada con el paciente con CP no en screening, vemos que el diagnóstico más temprano se produce en el primer grupo. Debido a que la supervivencia es medida como el tiempo de diagnóstico hasta el tiempo de muerte, el paciente en screening siempre tendrá mayor supervivencia incluso cuando la historia de la enfermedad no esté alterada. El sesgo de tiempo de anticipación ("lead-time bias"), es la diferencia existente entre el diagnóstico por screening y el diagnóstico por métodos convencionales<sup>75</sup>. Los programas de screening pueden detectar CP no órgano confinados (que no son potencialmente curables).<sup>42</sup>.

-La segunda teoría es el "length-time bias". Hombres asintomáticos que participan en un programa de screening tienen más probabilidad de tener un estadio temprano de cáncer de próstata que hombres sintomáticos que están siendo vistos en revisión médica<sup>75</sup>. El screening del CP es propenso a inducir length-time bias porque aproximadamente el 30% de los hombres mayores de 50 años tienen evidencia histológica de CP, pero menos del 5% mueren

de ella<sup>42</sup>.

-La última explicación es la sobredetección. Como dijimos en el párrafo anterior, el 30% de hombres de 50 años y más del 50% de mayores de 80 años tienen evidencia histológica de esta enfermedad. Solamente un pequeño porcentaje morirán por esta causa<sup>75</sup>.

Debido a que la gran mayoría de estos cánceres histológicos son muy pequeños, pocos serán detectados mediante métodos de screening. Al ser sometidos muchos hombres a biopsias rutinarias, la probabilidad de detectar algunos de estos cánceres no letales se incrementa<sup>75</sup>. Cuando esto ocurre, el resultado del screening aparece con una alta tasa de supervivencia, mientras que los pacientes reciben un tratamiento que no necesitan<sup>75</sup>. Por ello el screening puede no ser enteramente beneficioso.

\*¿ El resultado del screening se traduce en un innecesario tratamiento?

Dependiendo de la edad y el estado de salud individual, muchos hombres que son diagnosticados por métodos convencionales, pueden recibir un tratamiento que no necesitan<sup>75</sup>. Como ya vimos al hablar de la historia natural de la enfermedad, muchos investigadores han demostrado como la observación seguida por terapia diferida resulta en una mortalidad similar a los diez años del diagnóstico, comparada con terapia agresiva. Debido a que la observación es difícil de aceptar en algunos países, como en USA, muchos hombres que tienen 10 años o menos de expectativa de vida son tratados innecesariamente<sup>75</sup>. A pesar que la American Cancer Society sugieren limitar el screening para pacientes con expectativa de vida mayor de 10 años, realmente muchos hombres en esta categoría continúan bajo screening y tratamiento.

\*¿El screening beneficiará a más pacientes que a los que se les "daña"?

Existen gran número de complicaciones derivadas del tratamiento del CP. Una forma

de determinar el beneficio relativo del screening es comparar el número de pacientes que están beneficiados, con el número de hombres que se les dañan. Esto se puede analizar mejor en términos de expectativa de vida, descontando los factores que tienen un efecto negativo en la calidad de vida.

Otro condicionante a añadir a la realización de un screening es que sea asumible su coste económico. Se calcula que si sometiésemos a screening a toda la población masculina estadounidense entre los 50 a los 80 años, el coste se incrementaría enormemente hasta 17.5 millones, el TR(45 \$) supondría 787 millones, la ECOTR (160\$), 3.000 millones y la determinación de PSA(60\$) más de un millón de dólares; el coste total se elevaría a casi 5000 millones de dólares( más de 65.000 millones de pesetas<sup>81</sup>). A ello hay que añadir la dedicación casi exclusiva que exigiría esta patología por parte de los urólogos: cada urólogo contando que existan 10.000 en USA debería ocuparse cada año de 1750 pacientes. Chodak y Schoenberg han calculado como costo de detectar un tumor de próstata de 6300 dólares. Chodak estimó que el costo del screening en USA en varones mayores de 50 años (incluyendo biopsia en el 30% de los casos) sería de 7 billones por año. Esto no incluye el costo del tratamiento de la enfermedad, del seguimiento, ni de las complicaciones del tratamiento<sup>45,46</sup>. Es conocido que aunque el costo de un TR o de ECOTR sólo son mínimos, el coste de las implicaciones de su implantación son mayores.

Como expusimos en el segundo apartado de esta introducción existen 4 requisitos necesarios para poder realizar el screening de una determinada patología. Los dos primeros, que como recordamos se refieren a que la enfermedad constituya un problema de salud serio

y grave, y a la existencia de medios diagnósticos útiles, se cumplen en el CP. Las restantes condiciones no están tan claras. Como hemos podido ver no existe un tratamiento definitivo y de elección unánime en el CP localizado. La PR no está exenta de morbi-mortalidad, no es seguro el aumento de supervivencia que podría conseguirse, y como hemos podido ver no es predecible siempre la historia natural del CP dejado a su libre evolución.

Existe una enorme controversia sobre la realización del screening para el diagnóstico precoz del CP. La desconocida historia natural del CP supone una gran incógnita respecto a la utilidad de tratar a tumores en estadios iniciales, que quizás no precisen terapia alguna pues no llegarán nunca a matar al paciente. El screening puede producir, como hemos visto, en estos casos un sobrediagnóstico, un sesgo de la supuesta supervivencia lograda (al diagnosticar antes el tumor) y un afloramiento de casos "benignos" no comparables con los "malignos" que dan síntomas y provocan la consulta del urólogo. Si esto se une el enorme coste sanitario y terapéutico, así como las secuelas posibles tras el tratamiento habría que ser pesimista sobre la implantación del screening.

Por otro lado cada vez es mayor la expectativa de vida y esta puede ser bloqueada por la aparición de un CP que limitaría su vida antes de tiempo. Además es conocido que el único cáncer curable es el descubierto de forma localizada y esta es mucho más frecuente si se diagnostica en un screening. La respuesta verdadera respecto a la reducción de la mortalidad vendrá dada, como expusimos anteriormente, con estudios randomizados con control de pacientes sometidos o no a screening. Sin embargo estos estudios tardarán al menos catorce años mientras tanto se plantea una duda difícil de resolver.

Los dos extremos son claramente negativos, realizar siempre screening o nunca.

Quizás un mejor balance de las características individuales sea mejor que un estudio a toda la población. En ausencia de definitiva información sobre si el screening es capaz de salvar vidas, los pacientes deberían ser informados a cerca de las ventajas y de los riesgos del screening, y participar en la decisión<sup>75</sup>. Al mismo tiempo debe tratarse de minimizar estos riesgos desde que el paciente va a entrar en screening. Dependiendo de la edad y de su estado de salud algunos pacientes deberían no entrar en el estudio. Screening en hombres jóvenes, en particular africanos, o con historia familiar de cancer de próstata, debería ser el mejor camino para reducir la mortalidad en estos grupos<sup>75</sup>.

**HIPOTESIS DE TRABAJO**

## **2.-HIPOTESIS DE TRABAJO**

Los estudios de detección precoz del cáncer de próstata, y más concretamente los trabajos de screening, son un tema sometido a debate en la actualidad. Su prevalencia todavía desconocida y su historia natural ayudan a aumentar la polémica. Actualmente se están realizando estudios randomizados y controlados, como el del Instituto Nacional del Cáncer Americano, que tratarán de demostrarnos la eficacia de los trabajos de screening para disminuir la mortalidad en el cáncer de próstata.

Sin embargo, hasta que estos estudios de larga duración finalicen, en países con una alta incidencia de cáncer de próstata demostrada, como en EEUU y Escandinavia, se están realizando programas de screening consiguiendo tasas de detección de un 5%, diagnosticando tumores clínica y patológicamente localizados en mayor número que con los métodos tradicionales.

Es conocido como la incidencia del CP no es igual en todos los países, existiendo diferencias nacionales y raciales, destacando la baja incidencia detectada en países del lejano Oriente<sup>7,8</sup>. En comunicaciones sobre registros urooncológicos nacionales presentadas en el último Congreso Nacional de Urología (Mayo 1994), se podían observar tasas de incidencia inferiores a las comunicadas en otros países no siendo en todos los casos la neoplasia urológica más diagnosticada.

Por todas estas razones nos propusimos la realización de un estudio de estas

características en nuestra área sanitaria y valorar los resultados obtenidos. Los objetivos que nos marcamos fueron los siguientes:

Objetivos principales:

1.- *Conocer la tasa de detección alcanzada en un estudio de screening realizado en el ámbito de un área de salud de una población española, determinando las características de los tumores detectados.*

2.- *Conocer la eficacia diagnóstica de los métodos de detección utilizados, en nuestra serie.*

Objetivos secundarios:

1.- *Valorar la respuesta a la participación de la población estudiada en estas campañas de detección precoz.*

2.- *Valoración de las alteraciones del antígeno prostático específico y del tacto rectal en la población examinada.*

3.- *Valoración de la sintomatología miccional baja encontrada en la población de estudio.*

4.- *Valorar las relaciones entre edad, volumen, y las alteraciones del antígeno prostático específico.*

## **MATERIAL Y METODOS**

### **3.-MATERIAL Y METODOS**

Presentamos en este estudio los datos obtenidos en un programa de screening del cáncer de próstata, en 1091 pacientes, realizado en un municipio de la provincia de Madrid (Getafe). El reclutamiento de los participantes comenzó en Junio de 1993 y finalizó en Agosto de 1994.

#### **a)Población:**

La invitación a participar fue realizada a partir del censo electoral de 1993 cedido por el Ayuntamiento de Getafe entre la población de varones mayores de 49 años. Este límite de edad fue debido a la baja detección del CP en varones menores de 50 años, menos del 1%, en estudios previos en EEUU<sup>14</sup>. No se estableció previamente un límite superior debido a la intención inicial de determinar un índice de prevalencia en esta población. Sin embargo si influyó la edad, y más concretamente la expectativa de vida, a la hora de decidir el tratamiento<sup>14</sup>.

El número total del grupo de varones mayores de 49 años eran 18197 hombres. Durante el tiempo de inclusión, fueron invitados a participar, mediante carta personal explicativa, enviada por orden alfabético, 7346 varones (un 40.36% de la población total). Han respondido a la invitación 1493 lo que corresponde a un 20.32% del grupo llamado. Participación inferior a la documentada por otros autores (34.1-74%)<sup>40,84</sup> en estudios similares. Los pacientes con el estudio finalizado completo, que fueron objeto de este estudio eran 1091

participantes .

El área de trabajo corresponde a una población principalmente urbana con algunos distritos rurales.

**b) Invitación:**

La invitación se realizó mediante carta personal en la cual indicábamos: la intención del estudio, como su participación podría disminuir su riesgo al detectar tumores en estadios bajos, y que pruebas se les realizarían.

En la primera visita el participante respondía un cuestionario sobre: datos de filiación, demográficos; antecedentes personales, familiares; y sintomatología urológica actual.

**CUESTIONARIO DE PRIMERA VISITA:**

**Datos de filiación:**

Nombre:

Apellidos:

Número de historia/ N° de afiliación SS/ó N° documento nacional de identidad:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Domicilio:

Teléfono:

**Antecedentes:**

Personales: Enfermedades e intervenciones urológicas y no urológicas.

Familiares: Antecedentes familiares de CP en primer, segundo y tercer grado

**Profesión, nivel cultural y hábito al tabaco**

Profesión: Agrícola, industrial, servicios, otros.

Estudios: Universitarios, bachiller superior, primarios

Hábito al tabaco: Fumador, exfumador, no fumador.

**Sintomatología urológica actual:**

Dificultad de inicio de la micción: Si /No.

Disminución de la fuerza y el calibre de la orina: Si/No.

¿Desde cuándo?: Menos de un mes; menos de un año; de un año a cinco; más de cinco años

Episodios de retención aguda de orina: Si/No

Portador de sonda a permanencia: Si/No.

¿Desde cuándo?: Menos de un mes; menos de seis meses; menos de un año; más de un año

Episodios de infección urinaria: Si/No.

Escozor al orinar: Si/No

Frecuencia miccional diurna (FMD): cada cuarto de hora; cada media hora; cada dos horas; más de dos horas

Frecuencia miccional nocturna (FMN): Ninguna; de una a dos veces; de tres a cuatro veces; más de cuatro veces.

Episodios de hematuria anteriores: Si/No

Goteo terminal: Si/ No

Pérdida de peso en últimos meses: Si/No

Ingestión de tranquilizantes de forma habitual: Si/No

Consideramos la existencia de sintomatología miccional baja en la actualidad ante la

presencia de: dificultad de inicio o disminución de la fuerza o calibre; portador de sonda a permanencia; escozor intenso al orinar; FMD menor de dos horas; FMN mayor de dos veces. No hemos considerado el goteo terminal debido a la gran subjetividad referida por nuestros participantes en relación a este signo urológico.

En gran número de los participantes se ha cuantificado la calidad de vida y sintomatología urológica según la **Valoración Internacional de Sintomatología Prostática (I-PSS)**

En 1991, el Comité de Consenso Internacional reunido en París, bajo la dirección de la OMS (Organización Mundial de la Salud), acordó utilizar el índice sintomático de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Esta valoración fue desarrollada por el Comité de valoración de la Asociación Americana de Urología (AUA), como instrumento oficial de valoración de los síntomas a nivel mundial de los pacientes que padecían prostatismo<sup>85</sup>. Hace un año fue aprobada por el Consejo Nacional de Salud Prostática<sup>86</sup>.

#### Valoración de los síntomas:

La valoración Internacional de los Síntomas (I-PSS) se basa en la respuesta a siete preguntas relacionadas con los síntomas urinarios. Cada pregunta permite al paciente elegir una de las cinco respuestas que indican grados de incremento en la severidad del síntoma en cuestión. A las respuestas se les asignan puntos desde 0 a 5. La valoración normal puede variar desde 0 a 35 (de asintomático a muy sintomático)<sup>85</sup>.

#### La calidad de vida:

El Comité de Consenso Internacional recomendó utilizar una sencilla pregunta para estimar la calidad de vida. La respuesta a esta pregunta abarca desde placentero hasta terrible

de 0 a 6. (es importante la traducción de la terminología anglosajona empleada con el paciente procurando que esta sea inteligible para él).

**Valoración Internacional de la Sintomatología Prostática (I-PSS)**

	Ninguna	Menos de una vez cada cinco veces	Menos de la mitad de las veces	Alrededor de la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1.-Durante el último mes.¿con que 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 menos de dos horas de 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 par comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	Una vez	Dos veces	Tres veces	Cuatro veces	Cinco veces o más
7.-Durante el último mes.¿con qué frecuencia ha tenido que levantarse para orinar desde que se acuesta por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5

**Valor total de la I-PSS=**

**Calidad de vida producida por los síntomas urinarios**

	Pla- centero	Agrada- ble	Acep- table	Entre acep- table e inacep- table	Inacep- table	Desgra- ciado	Terri- blemen- te 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

**Índice de estimación de la calidad de vida L=**

Todos los datos del cuestionario de filiación, sintomatología y antecedentes fueron introducidos en una ficha elaborada para el análisis de los resultados mediante un programa informático que posteriormente comentaremos.

En la misma sesión se le realizó un tacto rectal y se le citó, días después, para la práctica de una analítica de sangre con el fin de determinar el PSA.

**c)Test diagnósticos utilizados:**

**1)Tacto rectal (TR):**

La importancia de un tacto rectal cuidadoso hasta un nivel tan elevado como pueda alcanzar el dedo del examinador es aún mayor en el paciente de edad avanzada<sup>87</sup>. El tacto rectal debe incluir la totalidad del interior rectal. La rutina metódica en el tacto rectal, es importante a la hora de disminuir las probabilidades de errores diagnósticos serios. Es necesario tener en cuenta los siguientes factores en el orden indicado: la tonicidad del esfínter rectal; la ampolla rectal; el tamaño; la forma; y la consistencia de la próstata, juntamente con las observaciones relativas a la presencia de nódulos, quistes, asimetrías, induraciones y

fijaciones. Los surcos laterales y el rafe medio prostático deben ser cuidadosamente palpados y debe tenerse en cuenta el tamaño, la forma y la consistencia de las vesículas seminales. Posteriormente el examinador gira su dedo 360° en el interior del recto para detectar la presencia de lesiones ocupantes<sup>136</sup>.

La posición del paciente para el TR depende de las preferencias del examinador. Nosotros hemos elegido, en la mayoría de los casos, la posición del paciente en posición erecta descrita en el apartado de metodología empleada en el examen rectal.

En el adulto, la próstata normal tiene el tamaño aproximado de una moneda mediana, pero su forma es generalmente descrita como similar a la de una avellana. Sus bordes laterales son discretos y puede predecirse un grado variable de movilidad cuando el dedo índice alcanza el borde superior de la glándula y se mueve hacia arriba y hacia abajo. Es importante tener en cuenta que sólo los bordes laterales de la próstata son palpados mediante el TR y que estos lóbulos son palpados a través del lóbulo posterior, el cual consiste por lo común en una lámina delgada que se extiende hacia arriba desde el vértice prostático<sup>87</sup>. El lóbulo anterior no se percibe y raramente el lóbulo medio.

La consistencia de la glándula prostática normal del adulto es firme y elástica, y ofrece la resistencia de una pelota de goma al dedo del explorador. Normalmente puede palparse una zona plana mediana. Esta se acentúa en los estadios iniciales de una hiperplasia de los lóbulos laterales, pero puede desaparecer a medida que aumenta la hiperplasia. La próstata puede mostrar una consistencia blanda si se encuentra congestionada debido a la falta de actividad sexual o una inflamación crónica con trastornos del drenaje. Puede ser indurada debido a una infección crónica o puede ser pétreo debido a un carcinoma o una enfermedad litiásica<sup>87</sup>.

Existen falsos positivos, incluso para el examinador más experimentado: al intentar distinguir una fibrosis debido a una infección inespecífica, una prostatitis granulomatosa, nódulos generados por una infección tuberculosa, áreas firmes debidas a cálculos o a un carcinoma en una fase temprana de su evolución<sup>87</sup>.

La forma de la próstata es muy variable. Tanto la simetría como la asimetría de los lóbulos pueden ser patrones normales en una HBP.

Las vesículas seminales cuando son normales raramente son palpables, dado que su consistencia es muy similar a la de los tejidos circundantes. Cuando las vesículas seminales se encuentran distendidas por secreciones retenidas pueden ser palpables fácilmente, y su consistencia puede ser blanduzca o casi fluctuante. La compresión de estas vesículas distendidas pueden determinar la obtención de una secreción clara que usualmente comprende sólo unos cuantos leucocitos. Las vesículas seminales aumentadas de tamaño pueden enmascarar los contornos de la próstata subyacente, y a menudo se comete el error de confundirlas con la próstata. La extensión lateral hacia arriba generalmente ayuda a identificarlas. Si las vesículas están comprometidas por un proceso canceroso prostático presentarían una consistencia pétrea. Si están afectadas por una infección tuberculosa pueden ser nodulares<sup>87</sup>.

La HBP, por lo común produce un agrandamiento prostático liso, firme y elástico. Es difícil determinar con exactitud su tamaño mediante TR. El tamaño de la próstata en el tacto rectal, sin embargo, no permite estimar el grado de obstrucción del cuello vesical.

El CP tiene en general una consistencia dura y puede producir un nódulo discreto o una consistencia glandular uniformemente firme. En los pacientes que presentan propagación

extracapsular del tumor, los márgenes pueden volverse indefinidos y las vesículas seminales, que como antes dijimos, normalmente no se palpan, se vuelven firmes, aumentando su tamaño y fijación<sup>45</sup>.

Metodología empleada en el examen rectal:

Todos los tactos rectales fueron realizados por médicos urólogos. Dos tercios de los mismos por una misma persona (A.H) y el otro tercio por otros tres médicos (J.M; J.A; E.S). El tacto rectal se practicó con el dedo índice enguantado y bien lubricado, llevando a cabo una exploración digital de 360 grados.

Elegimos en la mayoría de los casos la posición del paciente con el cuerpo erecto, con los dedos de los pies dirigidos hacia adentro y con el cuerpo flexionado sobre el extremo de una mesa de examen. Esta posición nos permitía una mejor exploración digital y mayor rapidez en su realización, al evitar el continuo cambio de sábanas después de cada exploración que conlleva la utilización de otros métodos. En el caso de pacientes de edad avanzada o enfermos, fue necesario examinarlos en decúbito supino o lateral.

En algunos casos los pacientes refirieron dolor intenso cuando se intentaba introducir el dedo explorador en el recto, permaneciendo el esfínter contraído. Esto solía estar relacionado con una fístula anal, impidiendo en algunos la realización de esta exploración.

Ante la existencia de un esfínter rectal anal relajado o dilatado nos hacía pensar en la existencia de alteraciones similares en el esfínter urinario que pudieran ser un indicio de enfermedad neurogénica.

El tamaño de la glándula se valoró en una escala de tres. Considerando *pequeña* (cuando era como una avellana o era difícilmente palpable por sus pequeñas 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).

La consistencia fue considerada como *adenomatosa* (cuando era firme, elástica, y ofrecía la resistencia de una pelota de goma al dedo del explorador); *consistencia aumentada* (cuando existía una zona, un lóbulo o era la totalidad de la glándula la que se encontraba indurada); *nódulo pétreo* (cuando se localizaba un nódulo duro y fijo en una zona de la glándula); ó *pétreo* (cuando casi la totalidad d la glándula estaba dura, fija y desestructurada).

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

Todos los datos del examen rectal fueron introducidos en una ficha, elaborada con las variables previamente comentadas, para permitir un posterior análisis mediante un programa informático.

Después de la realización del examen fue considerado como positivo o sospechoso ante cualquier alteración de la consistencia que no fuese adenomatosa, independiente de su tamaño o forma. En estos casos independiente de los resultados del PSA se realizaba ECOTR.

## 2) Antígeno prostático específico (PSA):

El antígeno prostático específico (PSA), fue descrito en 1979 por Wang<sup>5</sup>.

Previamente, esta misma proteína había sido identificada por otros autores refiriendo distintos nombres:

- Hara y cols.(1971)<sup>88</sup>, lo identificaron en el plasma seminal humano y llamaron gammaseminoproteína.

- Li y Beling(1973)<sup>89</sup>, lo aislaron a partir de plasma seminal humano, llamándolo antígeno E1.
- Sensabaugh y Crim(1978)<sup>90</sup>, determinaron sus características y la composición de su molécula, denominándola p30 por su peso molecular de 30 kD.
- Papsidero y cols(1980)<sup>91</sup>, la detectaron en el suero de los pacientes de cáncer avanzado y demostraron que tenía identidad inmunológica y fisicoquímica con el aislado del tejido prostático.
- Wang y cols(1982)<sup>92</sup>, demostraron la identidad inmunológica y bioquímica entre el PSA del líquido seminal y el de la próstata.
- Posteriormente se ha demostrado que el PSA es idéntico a la proteína p30 en sus propiedades fisicoquímicas y antigénicas<sup>93</sup>, y además de su secuencia de aminoácidos<sup>94</sup>. De la misma forma son iguales a la fracción M de la gamma-seminoproteína<sup>95</sup>.

Se trata de una proteasa sérica (glicoproteína inmunogénica). Su peso molecular es de 33-34 KD, codificada en un gen de 6Kb, compuesto por cuatro intrones, cinco exones y localizado en el cromosoma 19<sup>96,97</sup>. El peso molecular de PSA en suero es de 90-100 kD, estimado por la filtración en gel, sugiriendo que el PSA se debe polimerizar y/o unir a otras proteínas del suero<sup>98,99</sup>. En el líquido seminal, el PSA permanece en un 30% como forma enzimáticamente inactiva, al hidrolizarse por el extremo carboxiterminal de la lisina 145<sup>100</sup>. La molécula de 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 sustrato<sup>101</sup>.

El PSA está localizado en las células epiteliales de los conductos y acinis 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 cáncer de próstata, e "in vivo" en suero de ratones inoculados con estas mismas células. La concentración de PSA es

similar en la próstata normal, en la hiperplásica y en la maligna, y se ha estimado en 95 ng/ml/mg de tejido<sup>102</sup>. Se detecta en el 100% de los casos de hipertrofia benigna, de cáncer de próstata y de sus metástasis, aunque su detección varía de unas células a otras, entre distintas áreas y de un tumor primario a metastásico<sup>103</sup>. El epitelio prostático es el único que sintetiza PSA, y no otros tejidos normales o neoplásicos.<sup>103</sup>. Sin embargo algunos tejidos no prostáticos han mostrado algún tipo de reactividad para el PSA: en pólipos uretrales benignos de tipo prostático; en células aisladas de adenocarcinomas de vejiga urinaria; en teratomas ováricos con tejido prostático; en glándulas parauretrales de Skene y en adenocarcinomas de estas glándulas, consideradas la próstata femenina; y en células acinares no mucosas de las glándulas anales normales en el hombre, no en mujeres, como un epitelio derivado de la cloaca. En todos estos casos habría que distinguir entre las verdaderas tinciones positivas y las inespecíficas de fondo<sup>104</sup>.

#### Secreción de PSA:

Normalmente, el PSA es segregado a la luz de las glándulas prostáticas desde donde pasa al plasma seminal alcanzando concentraciones muy elevadas, entre 0.24 y 5.5. mg/ml<sup>104</sup>.

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 normal<sup>104</sup>.

Sinha y cols(1987)<sup>105</sup>, sugirieron que parte del PSA procedente del sistema ductal, o de las metástasis de cáncer de próstata, es fagocitado por los neutrófilos y macrófagos que lo liberan en el hígado, donde se conjuga con la globulina fijadora del PSA (PSA-BG) antes

de su liberación en el suero.

Los niveles séricos del PSA no están relacionados con su expresión tisular, por lo que las elevaciones en pacientes con cáncer de próstata no se deben a una mayor expresión por el tumor<sup>104</sup>. Existen datos que sugieren que la expresión de PSA se encuentra bajo el control de los andrógenos: distribución por edades siguiendo los niveles de testosterona; los genes de la calicreína son andrógeno dependientes; en pacientes con CP metastásico bajo tratamiento hormonal se han observado niveles normales de PSA a pesar de existir progresión de la enfermedad, indicando disminución de su expresión sin relación con la actividad antitumoral...<sup>104</sup>.

#### Excreción de PSA:

En hombres jóvenes sanos, el PSA se acumula en la uretra durante 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 de PSA, con valores más altos al final del día o tras la eyaculación. Estas concentraciones oscilan entre 27 y 496 ng/ml. Las mujeres y los niños excretan cantidades indetectables, alcanzando en mujeres niveles de 0.4 ng/ml en relación con el coito reciente<sup>104</sup>. En pacientes con HBP, su excreción es mayor que en individuos 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 HBP y disminuyen más después del tratamiento hormonal. Se ha observado en la mayoría de los pacientes niveles urinarios bajos junto a los séricos elevados, pudiendo indicar buena respuesta prostática al tratamiento mientras que las metástasis no responden. Así, la comparación de los niveles séricos y urinarios podrían indicar qué pacientes responden local y globalmente o si no existe respuesta<sup>104</sup>.

Eliminación del PSA sérico:

En pacientes sometidos a prostatectomía radical se ha observado que el PSA se elimina del suero según un patrón logarítmico bifásico:

- En la primera fase la eliminación es rápida con vida media de  $12.6 \pm 19.7$  horas.

Desde la prostatectomía hasta seis horas después.

- En la segunda fase aumenta la vida media a  $2,2 \pm 0,8$  días. En la mayoría de los pacientes el PSA es indetectable a los 14 días de la operación<sup>13</sup>.

Las vidas media encontradas por los diferentes autores han sido las siguientes:

$$-2.2 \pm 0,8 \text{ días}^{13}$$

$$-3.15 \pm 0.09 \text{ días}^{106}$$

$$-45,5 \pm 4.9 \text{ días}^{107}$$

PSA en mujeres:

Algunos autores han detectado concentraciones de PSA en mujeres. Rock et al.<sup>108</sup>, encontraron concentraciones de PSA  $< 0.2$  microgr./L en 89 de 91 mujeres, pero en dos de ellas excedía de 0.2 microgr./L. Ellos concluyeron que la excepción podría ser el resultado de artefactos. Como hemos referido, las mujeres poseen una glándula prostática equivalente. Estos conductos y glándulas parauretrales fueron primariamente descritas en 1672 por Graal y redescubiertas por Skene en 1880, conociéndose actualmente como glándulas de Skene. Tienen diferente variabilidad individual, estando bien desarrolladas en algunas mujeres y conteniendo alta actividad de fosfatasa ácida<sup>109</sup>.

Técnicas de análisis del PSA:

Wang et al., identificó y cuantificó el PSA usando inmunodifusión, e inmunolectro-

foresis. Actualmente es detectado con diferentes técnicas de laboratorio, siendo diferentes los rangos dados como normales, pero con experiencias clínicas similares<sup>5</sup>. Se han desarrollado diferentes kits comerciales para su determinación rápida.

Técnicas de RIAs (radioinmunoanálisis), IRMAs (análisis inmunoradiométrico), y EIA (análisis inmunoenzimático), se han realizado para determinación del PSA.

The Pros-Check assay (Yang Laboratories, Bellevue, WA) es un método policlonal de RIA que fue ampliamente usado en el pasado pero existieron problemas para su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA).

EL test Tandem-R para el PSA (Hybritech, San Diego, CA) es un IRMA, y está aprobado por la FDA, y es reflejado en la Literatura como el más utilizado en los EEUU<sup>109</sup>. Actualmente se comienza a reemplazar por los test no radioisotópicos. El rango lineal de este test es de 2-100 microgr./L con un límite inferior de detección de 0.1-0.2 microgr./L El coeficiente de variación (CVs) del test, después de analizados 100 muestras, es del 4%.<sup>109</sup>.

Ambos Pros-Check y Tandem-R PSA fueron usados rutinariamente y considerados bastante reales, sin ofrecer ventaja uno sobre el otro. Sin embargo los resultados obtenidos con RIA son típicamente 1.4-1.9 veces superiores a los obtenidos con IRMA. Un método de comparación fue establecido por Hortin et al <sup>110</sup> mediante una ecuación de regresión lineal:  $Tandem-R = 1.85 \text{ Pros-Check} - 0.41$ ,  $r=0.988$ . Estas diferencias se comprobó, posteriormente, que eran debidas a los diferentes kits de calibración<sup>109</sup>. Recientemente Lilja et al.<sup>99</sup>, sugirieron que el anticuerpo monoclonal de PSA utilizado en el Hybritech Tandem-R assay ligaba a un complejo inactivo entre el PSA y alfa<sub>1</sub>antiquimiotripsina (80.000-90000 Da) de mayor peso que la forma libre activa enzimática de PSA (33.000 Da). La mayor implicación

de este hecho se debe a que la mayor parte del PSA encontrado en el suero es la forma compleja de PSA unida a esta proteasa inhibidora.<sup>109</sup>.

Las listas realizadas de valores normales de referencia en varones son de 0-4 microgr./L (para Hybritech Tandem-R) y de 0-2.7 microgr./L (para Yang Pros-Check). El desarrollo de un buen límite bajo de detección de un análisis, y la precisión de este valor, son más útiles que los esfuerzos para conseguir un rango normal de referencia<sup>109</sup>.

Actualmente se está utilizando ampliamente una versión de EIA (análisis inmunoenzimático) de Hybritech IRMA, Tandem-E PSA, aprobada por la FDA. Este método ha sido el utilizado en nuestro trabajo y por lo tanto será desarrollado en el apartado de metodología utilizada en el PSA.

Reconocido el impacto clínico del PSA, muchos fabricantes tienen test comerciales y diferentes principios analíticos básicos.

El anticuerpo monoclonal de Hybritech para el PSA ha sido adaptado para el Stratus™, un analizador con sistema de inmunofluorescencia (FIA) (Baxter-Dade, Miami, FL), habiendo sido aprobado por la FDA. Este representa un método químico basado en la utilización de un reactivo líquido con papel seco de fibra de vidrio, es decir etiquetas impregnada con anticuerpo. El complejo anticuerpo-PSA es marcado con fosfatasa alcalina y el sustrato es la fosfatasa 4- methylumbelliferyl (4-MUP). La fluorescencia de la 4-MU es mediada por fluorimetría. El fabricante da cifras de límite bajo de detección de 0.24 microgr./L con CVs menor del 5%. y un rango de análisis de 0-50 microgr./L. El análisis no muestra efecto de atrape a concentraciones menores o iguales a 580.000 microgr./L<sup>109</sup>.

El PSA ha sido recientemente adaptado al analizador IMx™ (Abbott; Abbott Park, IL),

habiendo sido también aprobado por la FDA. Esta basado en la utilización de una micropartícula capturada mediante EIA. El anticuerpo monoclonal para el PSA es cubierto en micropartículas inertes. El PSA del paciente se une a la micropartículas, las cuales son ambas atrapadas en un matriz de fibra e vidrio. Un segundo anticuerpo para el PSA, marcado con fosfatasa alcalina, se une al PSA y a las micropartículas. Una solución de sustrato 4-MUP es añadida y el producto fluorescente, 4-MU, es medido mediante un fluorómetro. El rango lineal es de 0-100 microgr./L y el límite bajo de detección es menor del 0.1 microgr./L El fabricante refleja la gran sensibilidad de este test. El método IMx ofrece un rápido análisis en poco tiempo y requiere sólo un pequeño volumen de muestra. Las curvas de calibración almacenadas son estables por 4 semanas<sup>109</sup>.

El análisis IRMACount PSA (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA), es otro método IRMA. En este método los tubos, cubiertos con biotina, son utilizados a modo de sandwich en la fase líquida de la unión  $I^{125}$ -Anticuerpo-PSA, inmovilizándolo en la pared celular después de la formación del complejo. El límite bajo de detección es aproximadamente de 0.1 microgr./L, con CV s menor del 6.7% y un rango lineal de 0-200 microgr./L. El análisis no muestra fenómeno de atrape para concentraciones menores o iguales a 2080 microgr./L. Se puede comparar IRMACount con Hybritech Tandem-R mediante la ecuación:  $IRMACount = 1.04 \text{ Tandem-R} + 0.42, r = 0.995$ .<sup>109</sup>.

La FDA aprobó un inmunoanálisis quimicoluminiscente para el PSA mediante un analizador ACS 180™ (Ciba-Corning, Medfield, MA). El análisis consiste en anticuerpos policlonales para el PSA marcados con ester de acridium y un segundo anticuerpo unido a partículas paramagnéticas. Se utiliza un método de luminescencia ( reactivo Lite-solución de

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) medido por un luminómetro. El límite bajo de detección es de 0.2 microgr./L, con CVs menor del 5.4%, y un rango lineal entre 0 y 200 microgr./L. Su automatización y perfección son ventajas de este test<sup>109</sup>.

Otro test aprobado por la FDA, enteramente automatizado FIA para el PSA, es el realizado mediante el analizador AIA-1200<sup>TM</sup> (Tosoh, San Francisco, CA). Un anticuerpo monoclonal para el PSA, cubierto por bolas magnéticas, forma un complejo con el PSA y un anti-PSA-Fosfatasa alcalina. El sustrato es 4-MUP; el producto es 4-MU. El límite bajo de detección es de 0.05, 0.08, 0.2, y 0.3 microgr./L, con CVs menor del 8.4% y un rango lineal de 0-100 microgr./L. Se correlaciona con Hybritech Tandem-R pero da valores 1.3 veces mayores debido a diferencias de calibración. La automatización y perfección son también ventajas de este test<sup>109</sup>.

Un EIA no comercial ha sido desarrollado por Zundel et al.<sup>111</sup>. Se utilizan dos anticuerpos monoclonales, uno de ellos marcado con peroxidasa de rábano, y añadido al sustrato tetrametilbenceno. El límite bajo de detección es menor de 2 microgr./L con un rango de 2 -60 microgr./L.

Los tests Hybritech Tandem-R y el Diagnostic Products IRMACount para el PSA tienen un alto efecto de atrapamiento. Este efecto ocurre con altas concentraciones inusuales de PSA, produciendo falsos bajos valores. Mediante dilución se consigue conocer los verdaderos datos. La explicación a este fenómeno se debe al exceso de antígenos que saturan las uniones con los anticuerpos. Una solución para evitarlo es el análisis en dos pasos, otra es comparar pacientes con fracciones diluidas y otras no diluidas. Ambos métodos requieren más tiempo, esfuerzos y reactivos que el tests rutinario y son innecesarios en la mayoría de los

casos, pero obviamente requiere una información previa sobre los pacientes con altas concentraciones de PSA. Hybritech reconoce el problema y con concentraciones menores o igual a 5000 el test responderá indicando que es mayor de 100 microgr./L. Esta cifra requerirá la necesidad de realizar diluciones para obtener valores más concretos. El tests IMx para el PSA parece no ser afectado por el efecto de atrapamiento en concentraciones menores o iguales a 15.000 microgr./L.<sup>109</sup>

#### Variabilidad biológica del PSA:

La PAP presenta grandes variaciones individuales (CV-22%) en un periodo de 3 días en 10 pacientes con CP; el PSA muestra una variabilidad individual de solamente 6.2% en el mismo periodo. Se ha demostrado que el PSA no tiene un ritmo circadiano a lo largo del día<sup>109</sup>. Stamey et al<sup>13</sup>, encontró que las concentraciones de PSA en suero en pacientes hospitalizados decrecían del 18-50% a las 24 horas después de la admisión, quizás en relación con la posición supina del paciente.

Como ya referimos anteriormente, existe una clara relación entre la edad y el PSA documentada por diferentes autores. Babaian<sup>112</sup> encontró que el 10.7% de los hombres menores de 60 años tenían PSA mayor de 4 microgr./L, y que el 40% de los hombres mayores de 60 años tenían PSA mayor de 4 microgr./L. Hoare y Alexander<sup>113</sup> reportaron PSA mayor de 4.2 microgr./L para el 3% de hombres entre 40-49 años, del 9.7% entre 50-59, del 10.5% entre 60-69 años y del 15.3% para hombres de 70-86 años.

El PSA parece también reportar una variabilidad étnica. Kuriyama et al.<sup>114</sup>, encontró un límite superior normal para hombres japoneses de 1.2 microgr./L (n=158) y de 2.5

microgr./L para hombres americanos (n=68). Martin et al.<sup>115</sup> reportó la concentración de PSA por volumen prostático en diferentes poblaciones étnicas; asiáticos con valores medios de 0.037 microgr./L; blancos 0.053 microgr./L; y negros 0.068 microgr./L.

#### Efectos del examen prostático en las cifras del PSA:

Arai et al<sup>116</sup> reportaron incrementos significativos en las cifras de PAP y PSA después de la manipulación prostática. Stamey et al<sup>13</sup> informaron de concentraciones e PSA y PAP incrementadas de 1.5 a 2.0 veces un minuto después del masaje prostático. Yuan et al<sup>117</sup> encontraron que la biopsia prostática podía ocasionar marcados incrementos del PSA en suero en alrededor 25% de los pacientes. Huges<sup>118</sup>, sugiere que la cantidad de incremento del PSA después del TR podría estar en relación con la "vigorosidad de las exploraciones".

En contraste existen muchas referencias en la Literatura que demuestran que no existen incrementos significativos del PSA después de la exploración rectal. Brawer et al<sup>119</sup> cuantificó el PSA 30 minutos antes del TR, inmediatamente después del procedimiento, y 30 minutos después del TR, no encontrando aumento en las concentraciones séricas. Otros tres grupos de autores reportaron que no existen incrementos significativos clínicos en el PSA sérico después del TR<sup>117,120,121</sup>. Yuan et al<sup>117</sup> y Hughes<sup>118</sup> no encontraron incrementos en el PSA después del TR ni de la ECOTR. Incluso en pacientes después del masaje prostático. EL Shirbinyet al<sup>122</sup> no encontró aumentos significativos en el PSA, y cualquier incremento fue transitorio retornando a las cifras de premasaje en 24 horas.

#### Estabilidad del PSA in vitro:

In vitro la estabilidad del PSA es igual que en los tejidos. Se ha informado que el PSA es estable a temperatura ambiente durante 24-48 horas; incluso después de cuatro días a la

temperatura ambiente la recuperación es del 96%<sup>109</sup>. A 4° C, el PSA es estable durante 14 días; si se congela a -20°C, permanece así durante 6 meses a 12 años. Sin embargo algunos autores creen que más de un ciclo de congelación si pueden variar las cifras del PSA<sup>110</sup>.

#### Densidad del PSA:

Benson y cols.<sup>24,25</sup>, describieron un nuevo factor que correlacionaba la concentración del PSA con el volumen prostático. Fue definido como el cociente de dividir la concentración sérica de PSA por el volumen de la glándula prostática medida por ecografía transrectal (ECOTR), se denominó Densidad del PSA (PSAD). Su utilidad se aplicó en la "zona gris", con valores de PSA entre 4 y 10ng/ml<sup>4</sup>, en la diferenciación entre tumores de próstata pequeños confinados al órgano con la HBP, en busca de mejorar la inaceptable baja especificidad del PSA en este grupo<sup>4</sup>. En un estudio sobre 533 hombres encontraron que la media de PSAD fue de 0.19+/-0.10 para pacientes sin evidencia clínica de cáncer y de 0.30+/-0.15 para el grupo de pacientes con cáncer(P<0.0001). Mediante cálculos estadísticos y curvas de probabilidad vieron que con una PSAD de 0.15 la probabilidad de tener cáncer era del 12% y como al aumentar la PSAD se incrementaba esta probabilidad. Próstatas malignas pequeñas tienen generalmente mayores cifras de PSAD que la HBP<sup>24,25</sup>. Otros autores como Andriole<sup>26</sup>, han utilizado la PSAD en pacientes con elevación de la media de PSA y biopsias consecutivas negativas. En su estudio, demuestra como hombres con PSAD mayor de 0.15 tiene un 82% de probabilidad de tener seguidamente una biopsia positiva.

Una importante utilización de la PSAD, se ha conseguido en pacientes con TR rectal benigno para diferenciar hombres con alta probabilidad de cáncer de próstata de otros con baja probabilidad con valores de PSA entre 4.0 y 10.0ng/ml. Existen problemas a la hora de

establecer la validez y eficacia de la PSAD como método de screening.<sup>4</sup> No existen estudios que comparen el volumen estimado por tacto rectal y ECOTR, para establecer la PSAD en base a estos métodos<sup>4</sup>.

Metodología utilizada para la cuantificación del PSA:

En la primera visita, después de responder el cuestionario de sintomatología y de realizarle el examen rectal, se les solicitaba la analítica de sangre para la determinación del PSA.

La extracción de sangre y la cuantificación del PSA se realizó por el Servicio de Bioquímica. No fue necesaria una preparación especial del paciente para la extracción. Se extrajo un tubo entero de sangre procurando que la técnica fuera correcta. Separando, posteriormente, el suero por centrifugación. El método de determinación utilizado ha sido un análisis inmunoenzimático comercial (Tandem<sup>®</sup>-E PSA). Para este método sólo se requería el suero (el plasma no debía ser usado). El suero extraído fue analizado en 24 horas después de la extracción, siendo almacenado en un refrigerador de 2°C a 8°C. Las muestras que debían permanecer más tiempo fueron congeladas a -20°C o más. Las extracciones con suero turbio o conteniendo partículas fueron centrifugadas antes de su uso.

El principio del análisis es el mismo que para el Tandem-R excepto que es marcado con fosfatasa alcalina en vez de  $I^{125}$ .

Los reactivos son enviados en dos sets diferentes. Por un lado anticuerpos antiPSA conjugados con fosfatasa alcalina, y por el otro anticuerpos anti-PSA cubiertos por bolas. Existen dos fases bien diferenciadas en el procedimiento:

- una fase sólida: Las muestras conteniendo PSA reaccionan: con unas "bolas" de

plástico cubiertas con anticuerpo monoclonal directamente en un lugar de la molécula de PSA; y con una enzima (fosfatasa alcalina) marcada con anticuerpo monoclonal contra un antígeno diferente situado en la misma molécula de PSA<sup>123</sup>. Se constituye de esta forma una fase sólida PSA/ anticuerpo.

- fase líquida: Las "bolitas" son lavadas para eliminar el anticuerpo marcado no ligado y después se incuba con el enzima sustrato en forma líquida (fosfatasa p-nitrofenil)<sup>124</sup>.

La cantidad de sustrato removido es determinado colorimétricamente por la medida de la absorción de la reacción apagada a 405 nm y 450 nm . Para ello se utiliza el analizador Hybritech Photon<sup>TM</sup> o cualquier otro espectrofotómetro. 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 desde 0 a 100 ng/ml. El cálculo de las concentraciones de la muestra se basó en los test de PSA calibradores, control y diluyentes cero<sup>123</sup>

Se ha confirmado como límite mínimo de detección de 0.3 microgr./L y se observa día a día CVs menores del 5% con la utilización del Photon semiautomático. El Hybritech IRMA y EIA pueden compararse mediante una ecuación : Tandem-E= 0.977Tandem-R-0.231, r=0.977, n=106. Normalmente se utiliza un analizador automatizado, Hybritech Photon ERA<sup>TM</sup>, que puede procesar 60 muestras. Día a día los CVs son muy aceptables medidos con los Kits de control: a 3.0 microgr.L, CV= 4.7%; a 40 microgr./L, CV=3.7%(n= 80)<sup>109</sup>.

Este método tiene el inconveniente del efecto de atrapamiento. Una concentración entre 100 a 5000 ng/ml dará como respuesta concentración de PSA mayor de 100 ng/ml.

Si las muestras encontradas fuesen mayores de 100 ng/ml, sería necesario la dilución con diluyente cero/ calibradores. El factor de dilución debería ser incorporado en el cálculo de resultados. Las diluciones recomendadas son 1:10, 1:20; o 1:100.

Los resultados cuando eran normales fueron comunicados mediante carta personal, cuando estos no estaban en el rango normal se les enviaba una carta-citación para la realización de ECOTR.

### **3) Ecografía transrectal (ECOTR):**

La ECOTR es una técnica relativamente vieja desarrollada inicialmente en 1950 para evaluar la pared rectal. Sin embargo con el desarrollo de los equipos esta ha sido la técnica más aceptada para evaluar los cambios tisulares de la próstata<sup>124</sup>.

Las sondas endorrectales han tenido una gran evolución desde los cristales rotantes hasta la aparición en la década de 1980s con los traductores "biplanos". Estos instrumentos utilizan una gran variedad de técnicas para visualizar la próstata en múltiples orientaciones. La sonda biplana verdadera evalúa la próstata en orientación axial y longitudinal, y la más frecuente tecnología incorpora dos transductores distintos separados en una simple sonda endorrectal<sup>124</sup>. Otras tecnologías incluyen la incorporación de un simple cristal que puede rotar en diferentes posiciones. Este ha sido llamado transductor "omnidireccional". Un simple cristal localizado al final de la sonda también puede ser usado, pero tiene el inconveniente de requerir manipulación de rotación manual durante la exploración<sup>124</sup>. Este equipo puede visualizar la próstata en una orientación coronal oblicua. Los equipos más sofisticados utilizan traductores de alta resolución, y alta frecuencia. El uso de una variedad

de imágenes planas permite la visualización de la próstata en tres dimensiones , permitiendo una localización más exacta de anomalías y de extensión de la enfermedad<sup>124</sup>.

Preparación del paciente:

En la mayoría de los casos no se requiere preparación para el diagnóstico endorrectal sonográfico. Sin embargo en algunas circunstancias, cuando existe gran cantidad de material fecal detectado en el examen rectal, un enema de limpieza puede ser requerido<sup>124</sup>.

Posición del paciente:

Los pacientes pueden ser examinados en muchas posiciones, incluyendo decúbito, posición de litotomía, con las piernas en el pecho. Las preferencias del paciente y del examinador son las que determinaran la decisión<sup>124</sup>.

Estudio sonográfico endorrectal normal:

El estudio endorrectal normal (el cual es usualmente visto en hombres por debajo de 40 años), es diferente a la glándula patológica. Sin embargo el conocimiento de la estructura normal es esencial para el entendimiento de su patología<sup>124</sup>.

La próstata normal interna es generalmente hipocogénica comparada con la glándula externa. Cuando se explora la próstata usando la orientación axial, el transductor es localizado en el recto, justo por encima de las vesículas seminales. Los cortes iniciales demostraran los vasos deferentes, cerca y anterior a las vesículas seminales. Los vasos deferentes y las vesículas seminales son hipocogénicas debido a su componente líquido. Con el transductor localizado en la base de la próstata se identifica la glándula interna hipocogénica. La zona central y periférica tiene similar apariencia sonográfica<sup>124</sup>. Cuando la sonda se retira caudalmente podremos observar otra zona, el estroma fibromuscular. En la orientación axial

el ápex es pobremente identificado aunque la musculatura que lo rodea si puede ser vista<sup>124</sup>.

En la exploración longitudinal, la sonda es situada en la zona media de la próstata. En esta posición la zona central hipocogénica o la glándula interna pueden ser identificadas. Una pequeña cantidad de fluido procedente de la vejiga penetrando en la próstata ayuda a identificar la base de la vejiga con más exactitud. Las áreas hipocogénicas que se extienden a nivel del verum montanum son la zona central y glándula interna terminal. La próstata periférica es relativamente homogénea en la ecografía. Las vesículas se visualizan cruzando la próstata como áreas más hipocogénicas. La observación de la áreas laterales de la próstata se realiza en posición longitudinal rotando a un lado y al otro, a favor y en contra de las manecillas del reloj<sup>124</sup>. Al comenzar la rotación se pierden la glándula interna y las estructuras hipocogénicas centrales. Alrededor de la próstata aparece un tejido homogéneamente ecogénico que corresponde a la grasa periprostática, que rodea la glándula excepto en la zona del apex donde el esfínter externo está presente y en la porción media superior de la glándula en la base de la próstata<sup>124</sup>. Con un transductor oblicuo pueden conseguirse imágenes coronales en diferentes ángulos. En la parte anterior de la próstata los plexos venosos de Santorini pueden ser identificados<sup>124</sup>.

La reflexión del sonido en la zona periférica será de intensidad media, dando por lo tanto una apariencia isoecoica ultrasónica; este grado de ecogenicidad de la zona periférica nos servirá como referencia para examinar las otras áreas anatómicas.

La grasa ó las calcificaciones reflejan más el sonido, apareciendo una imagen hiperecogénica. El tejido fibroso, el músculo, la zona de transición, son hipocogénicos.

La ECOTR en el cáncer prostático:

La utilidad de la ECOTR en el CP reside en el diagnóstico, estadiaje, monitorización del tratamiento, biopsia ecodirigida y estudios de screening.

El CP tiene una gran variedad de apariencias ultrasónicas debido a los cambios en la diferenciación celular, el tamaño tumoral y el componente de fibrosis.

McNeal demostró como la zona periférica que constituye el 70% del tejido glandular prostático, es el asiento del 68% de los CP. La zona transicional que constituye el 8% del tejido glandular, es responsable del 24% de los CP. La zona central que comprende un 25% del tejido glandular prostático es relativamente resistente al desarrollo de patología, considerando que sólo un 5-10% de los CP asientan en esta zona<sup>58</sup>.

Shinohra y Scardino (1989) en un estudio, ya clásico, sobre 70 prostatectomías radicales en las que se practicó ecografía preoperatoriamente, encontraron que el 60% de las lesiones fueron hipoecogénicas, el 39% isoecogénicas y el 1% hiperecogénicas.

La forma más clásica de aparición es una zona hipoecogénica en la zona periférica. Estas zonas pueden desde no tener ningún eco interno a tener alguno incrementando su ecogenicidad. Usualmente son irregulares y tienen pobres márgenes de definición. Suelen estar adyacentes a la cápsula prostática. La erosión y rotura es un signo claro de proceso invasivo<sup>124</sup>. Las áreas isoecogénicas son más difíciles de diferenciar de tejido prostático normal ecográficamente. Sin embargo se puede observar en ellas disrupción capsular. Los cambios existentes de la ecogenicidad suelen estar debidos a cambios en la diferenciación celular, tamaño del tumor, reacción fibrosa u otras causas.<sup>124</sup>

Se ha demostrado como tumores bien diferenciados son en general más hipoecogénicos que los tejidos normales, las lesiones isoecogénicas son moderadamente diferenciadas, y las

lesiones más anaplásicas presentan características mixtas o hiperecogénicas<sup>124</sup>.

El valor predictivo de que una lesión hipocogénica situada en zona periférica sea maligna es del 25 al 30%<sup>124</sup>.

Los tumores menores o iguales a 10 mm de diámetro se visualizan en un 18%. Los tumores mayores de 10 mm se visualizan en un 77%. En la mayoría de los casos el patrón histológico suele ser 4.8mm mayor que el ecográfico.

Existen CP palpables que no pueden ser identificados claramente por ecografía al tratarse de lesiones isoecoicas, en estos casos es recomendada la biopsia digital.<sup>124</sup>

#### Biopsia prostática:

Las técnicas más habituales utilizadas son la transperineal y la transrectal.

*La biopsia transperineal* requiere que el paciente esté en posición de litotomía, y requiere anestesia local. La orientación longitudinal del ecógrafo nos sirve para la biopsia guiada transperineal. A través de esta vía se puede obtener tanto citología como biopsia.

La técnica se realiza de la manera siguiente. El perine es rasurado y limpiado con solución antiséptica. Se inyecta 1% xylocaina como anestésico local lo que puede provocar disconfort en el paciente. Posteriormente se procede a introducción de la guía bajo control ecográfico.

Se localiza la lesión y se procede a la punción con aguja simple o acoplada a pistola automática de múltiples biopsias o de un sólo uso.<sup>124</sup> La biopsia perineal no requiere antibióticos profilácticos, al ser una técnica estéril, ni tampoco preparación por del paciente.

La técnica de *biopsia transrectal* es la que hemos practicados en todas nuestras biopsias y será explicada en el apartado de metodología utilizada en la realización de la ECOTR..

Las diferencias entre los dos abordajes radican en que la técnica perineal no requiere

antibióticos profilácticos, ni preparación previa teniendo menor riesgo de infección. Sin embargo produce al paciente gran disconfort y la biopsia de lesiones menores de 1cm son difíciles. El abordaje transrectal está actualmente más utilizado a pesar de sus riesgos sépticos que pueden ser disminuidos con cobertura antibiótica profiláctica y vaciado de ampolla rectal cuando sea preciso. Otras complicaciones comunes a los dos abordajes incluyen hematuria, hemoespermia, rectorragia , sin embargo la mayoría de ellas son insignificantes.<sup>124</sup>

Estadíaje transrectal del CP:

La ECOTR en un CP ya conocido permite: la asignación de un estadio clínico y la determinación de su localización y extensión

Scardino(1989) establece el patrón ecográfico del CP localizado y extracapsular:

	<b>LOCALIZADO</b>	<b>EXTRACAPSULAR</b>
<b>Forma próstata:</b>	simetría, semilunar	asimetría, distorsión
<b>Eco interno:</b>	homogéneo, hipoecoico	heterogéneo, difuso
<b>Eco capsular:</b>	bien definido	disrupción, irregular
<b>Vesículas seminales:</b>	simétricas en tamaño, forma y patrón ecográfico	asimétricas , signo de adhesión.

La existencia de una lesión hipoecoica adyacente a la cápsula incrementa la probabilidad de extensión extracapsular de un 18% a un 64%. Una gran lesión hipoecoica suele ser el mayor signo indirecto de extensión extracapsular. Si lo sumamos al abombamien-

to o irregularidad del eco capsular sobre la lesión hipoecoica, supondrá una lesión altamente sugestiva de extensión extracapsular.

La ECOTR no puede definir la invasión de ganglios linfáticos pélvicos<sup>124</sup>.

Green(1991) en una serie de 100 pacientes sin evidencia de metástasis compara la ECOTR con el TR, y juzga la seguridad del estadiaje con referencia al estadio quirúrgico.

El estadiaje mediante TR sólo fue seguro en el 52%. El TR fue pobre a la hora de determinar la situación localizada o extracapsular del tumor. El TR fue más seguro cuando se trataba de un tumor extracapsular, el porcentaje de acierto se elevaba a 79%, existiendo un 21% de sobre estadiaje en los estadios C.

La ECOTR fue más segura que el examen rectal, con un 75% de estadiajes correctos; siendo también más sensibles en la detección de tumores extracapsulares. El porcentaje de predicción de los tumores localizados con ECOTR es de un 70% y si es un estadio extracapsular asciende al 78%.

Existen tres tipos de invasión de las vesículas seminales según Wheeler (1989):

**Tipo I:**

\* Es el más frecuente. El tumor se extiende desde la zona periférica a través de los conductos eyaculadores.

**Tipo II:**

\* El tumor localizado en la base de la próstata atraviesa la cápsula e invade por contiguidad, obliterando el espacio fibroadiposo que existe entre la próstata y las vesículas seminales.

**Tipo III:**

\* Es el menos frecuente. El tumor produce micrometástasis desde la próstata a las vesículas seminales.

Existen tres signos ecográficos específicos de la infiltración de las vesículas seminales:

- 1.-*Signo de la adhesión:* Se visualiza en el tipo II, en una sección axial; se observa una obliteración del tejido fibroadiposo hiperecoico.
- 2.-*Pérdida del ángulo prostático:* También se da en el tipo II y se observa en una sección longitudinal, siendo el resultado de una obliteración del tejido fibroadiposo por infiltración tumoral.
- 3.-*Convexidad posterior:* Se da en el tipo I de invasión; aparece una convexidad y rigidez de las vesículas seminales en su parte posterior.

Metodología empleada en la realización de la ECOTR y la biopsia:

Todas las ecografías transrectales y las biopsias fueron realizadas con un equipo de ultrasonidos de tiempo real (SIEMENS SONOLINE<sup>R</sup> SI-450), equipado con transductor transrectal "biplano" de 7,5 MHz de frecuencia.

El SI-450 posee un sistema de representación y aplicación a diferentes especialidades, realizando mediciones y protocolos de forma automática.

La sonda endo-multiplanar utilizada tiene una longitud total de 43 cm, la longitud del extremo introducible es de 25 cm con un diámetro de 2 cm. Además del plano de corte transversal de 360°, permite realizar un gran número de planos de 240°, situados perpendicularmente al plano de corte transversal. El control de los planos se lleva a cabo mediante pulsadores funcionales y el regulador esférico. El monitor permite mostrar en cada caso una sección de 100° ó 150° del plano de corte en cuestión.

En la mayoría de los casos no fue necesaria la preparación del paciente salvo en los casos de existencia de gran contenido rectal, comprobado mediante TR previo, a los que se les administraba enemas de limpieza para una próxima visita.

Los pacientes fueron examinados en posición de decúbito lateral izquierdo con las piernas flexionadas. Previamente el TR era nuevamente comprobado en busca de alguna anomalía o para comprobar la normalidad de la misma.

El transductor es lubricado y cubierto con un protector de latex desechable. Previa dilatación del esfínter con el dedo, el transductor es introducido en el recto. Posteriormente se realiza una exploración completa de la glándula en dos planos, longitudinal y axial o transversal.

Para la exploración en el plano transversal introduciremos la sonda por encima de las vesículas seminales a nivel del cuello vesical. La visualización de la glándula en este plano se realizará de dentro a fuera, desde vesículas y cuello vesical hasta el ápex. Realizamos distintos cortes anatómicos:

1.-Sección a nivel del cuello vesical: Visualizamos las vesículas seminales, ampollas deferenciales, y el cuello vesical. A este nivel procederemos a medir el diámetro antero posterior de las vesículas seminales, su estructura y la posible invasión desde la próstata de un CP, con persistencia o no del ángulo prostatovesicular; y la existencia o no de lesiones ocupantes de espacio en cuello vesical (Neoplasia vesical, prostática o lóbulo medio).

2.-Sección a nivel de la base prostática: Podremos delimitar la glándula interna con la zona central, la zona transicional, el estroma fibromuscular, la uretra y parte de la zona periférica. A este nivel observaremos la existencia o no de lesiones que nos hagan presumir la existencia de un proceso maligno en glándula interna. Visualizaremos la estructura de la cápsula a este nivel. La diferencia entre adenoma y glándula prostática total (separados generalmente por calcificaciones periféricas).

3.-Sección a nivel del tercio medio prostático: Delimitaremos las mismas estructura que en la sección anterior más los conductos eyaculadores desembocando en el veru montanum. Debemos fijarnos en las mismas alteraciones descritas en al sección dos. Si este corte o el anterior corresponden a las zonas de mayores dimensiones procederemos a su medida. En el plano axial mediremos el diámetro antero-posterior y el transversal de mayor longitud.

4.-Sección a nivel del apex: Se puede observar las glándulas periuretrales, la zona

periférica y el estroma fibromuscular. Es importante la visualización en esta zona del área trapecoide (entre uretra membranosa, recto, zona periférica y músculo recto uretral), en la cual el carcinoma puede hacerse extraglandular.

En el plano longitudinal realizamos cortes ecográficos a los 0°, 20°, 40°, y 60°. Visualizaremos cualquier patrón heterogeneo en glándula interna o externa, alteración de la ecogenicidad normal, existencia de nódulos (número, estructura y dimensiones), existencia de quistes, calcificaciones, alteraciones capsulares (abollamiento, erosión, invasión, ruptura), persistencia o no del ángulo vesículo-prostático, visualización del espacio invaginado extraprostático anexo a los conductos eyaculadores y observación del área trapecoide. En caso de gran sospecha de cáncer intentamos determinar el estadio clínico en la misma sesión.

1: Sección a 0°: Delimitaremos toda la glándula, desde el cuello vesical y las vesículas seminales hasta el apex, pasando por las áreas intermedias. En este plano procederemos a la medida del diámetro longitudinal desde el cuello hasta el ápex

2: Sección a 20°: Visualizaremos las mismas estructuras con un diferente ángulo.

3: Sección a 40°: Se observan las vesículas seminales, la zona de transición y la zona periférica.

4: Sección a 60°: Sólo se identifica las vesículas seminales y la zona periférica.

Posteriormente retiramos el ecógrafo. Consideramos como *ECOTR positiva o sospechosa de CP* la existencia de nódulos (hipo- excepto quistes- o hiperecoicos- excepto los fácilmente distinguibles de calcificaciones por su localización o estructura); focos de anomalía ecogénica en zona periférica o central; asimetría en la ecogenicidad de zona periférica; distorsión, rotura, o invasión capsular; pérdida de la normal diferenciación entre

zona periférica y glándula central; invasión de vesículas seminales.

Independiente del resultado de la ecografía determinamos el volumen de la próstata mediante la medida de los tres diámetros y aplicación de la fórmula de Benson<sup>24</sup>.

$$\text{Volumen prostático} = L \times AP \times T \times 0.52$$

L = diámetro longitudinal

AP = diámetro anteroposterior

T = diámetro transversal

Todos los datos del estudio ecográfico son introducidos en una ficha elaborada con las variables previamente comentados, para el análisis mediante un programa informático. Con el volumen y con la cifra de PSA conocida, el ordenador nos facilita la densidad del PSA, aplicando la fórmula de Benson<sup>24</sup>.

$$\text{Densidad del PSA} = \text{Volumen prostático} / \text{cuantificación del PSA}$$

La *DPSA fue considerada positiva* cuando su cifra era  $> 0.15$  y *negativa* cuando era menor o igual a  $0.15$ .

Si según nuestra pauta diagnóstica era preciso realizar una biopsia prostática, esta se practicaba en la misma sesión.

Todas las biopsias fueron transrectales. La biopsia se practicó con el paciente en la misma posición decúbito lateral izquierdo. Previamente a su realización se administraba profilácticamente una dosis de antibiótico (tobramicina 100mgr.) vía intramuscular. La sonda con la guía acoplada para la biopsia eran introducidos intentando la protección del esfínter con el dedo para no lesionarlo y no causar molestias. El ecógrafo utilizado aporta un canal de biopsia transrectal que nos facilita el procedimiento. Cuando se visualiza la lesión los

cambios entre la orientación axial y transversal nos permite la localización de la lesión a biopsiar. Mediante corte axial determinamos el plano de corte longitudinal que deberemos realizar para localizar la lesión. Al cambiar al plano longitudinal, sin mover el giro, intentamos centrar la lesión a biopsiar dentro del canal representado en la pantalla del ecógrafo. A través del canal guía introducimos una aguja de 18 gauge acoplada a una pistola automática de un sólo uso. Hemos utilizado diferentes marcas comerciales:

-Autovac<sup>R</sup>(Angiomed) Aguja de 18 gauge de 20 cm y 1.2 mm

-Microinvasive<sup>R</sup> (ASAP18<sup>TM</sup>) Aguja de 18 gauge de 21 cm de longitud y 1.7mm

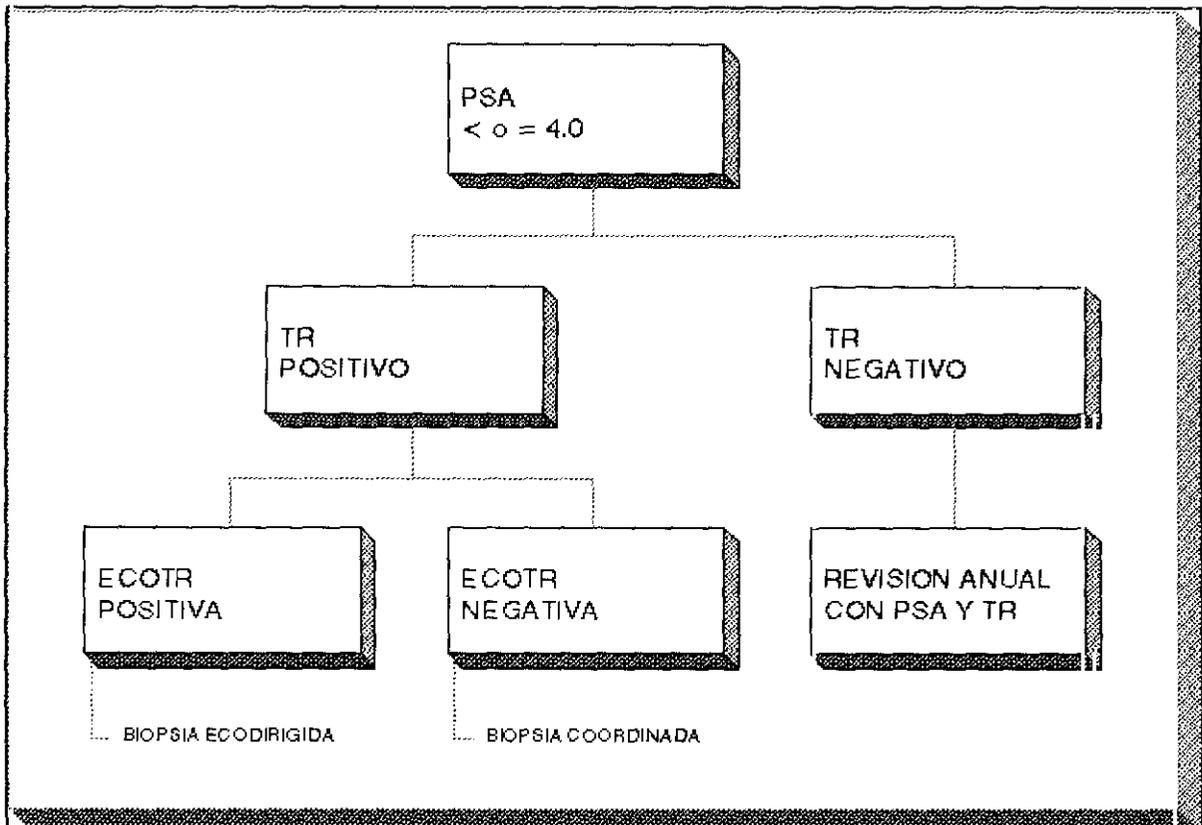
En la mayoría de las ocasiones además de la biopsia, cuando existían lesiones sospechosas o cuando la DPSA era mayor de 0.15, realizábamos biopsia sextante, según la técnica de Hodge<sup>125</sup>. Esta consistió en la realización de 6 tomas: apex prostático, glándula media y base prostática a cada lado de la línea media. La toma de un cilindro de 15 mm incluye el espesor completo de la zona periférica, y en su parte más profunda túbulos de la zona de transición y zona central. Las muestras son enviadas en diferentes frascos con formol al Servicio de Anatomía Patológica.

El paciente es informado de las posibles complicaciones de la biopsia, como: uretrorragia, rectorragia, infecciones,... Advirtiéndoles que se les atendería en el Servicio de Urgencia si estas no ceden.

Los resultados cuando eran conocidos se les notificaba a los pacientes. Si eran negativos, mediante carta personal y si eran positivos, se concertaba una entrevista personal para su comunicación y comienzo del estadiaje.

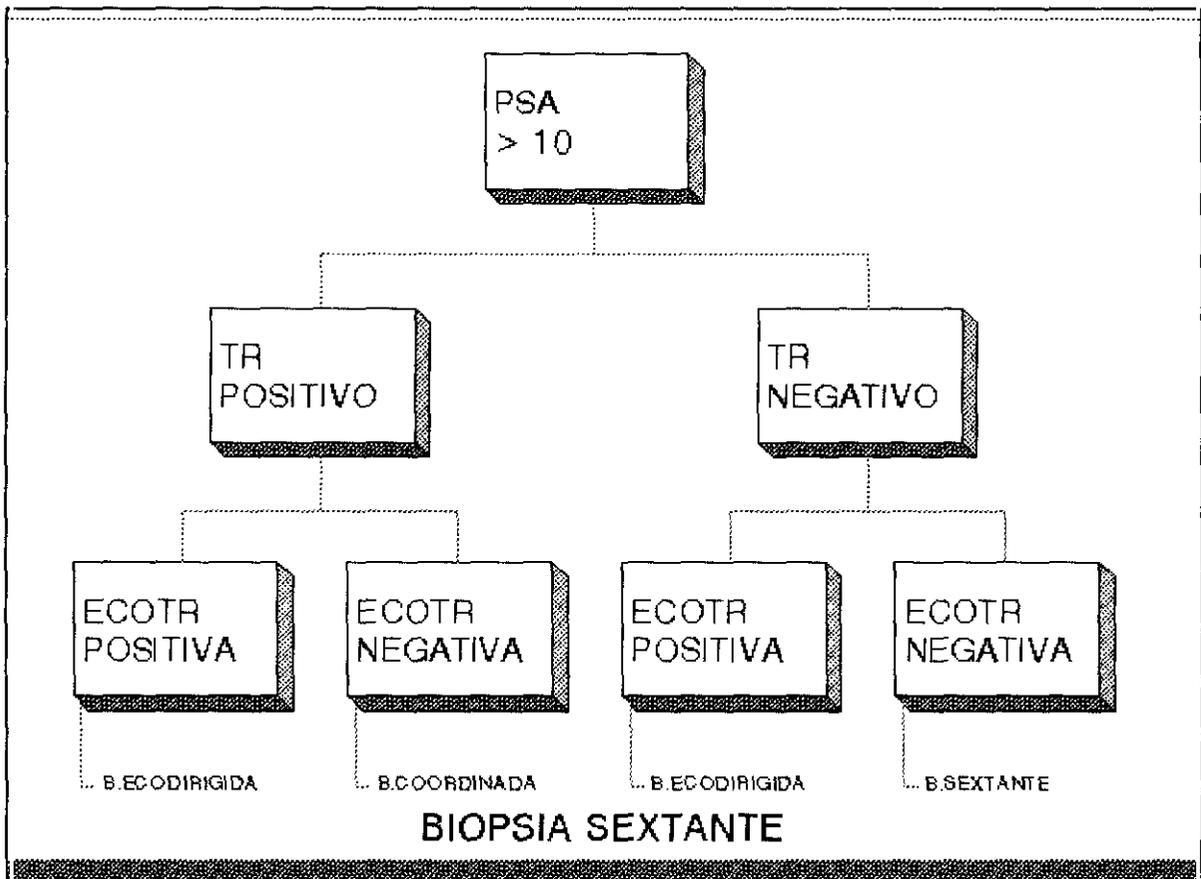
**d) Pauta diagnóstica:**

El algoritmo utilizado a la hora de decidir la pauta a seguir, fue el siguiente:

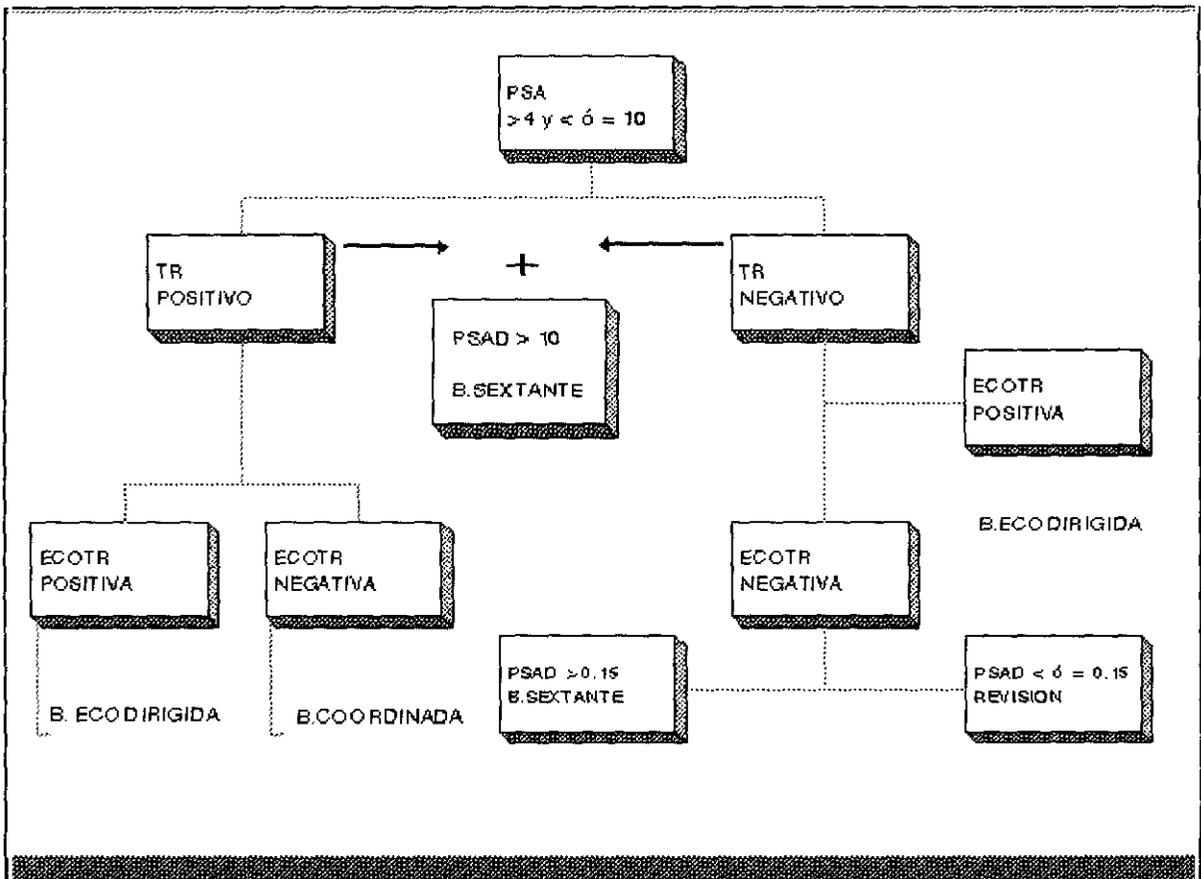


- **TR positivo o sospechoso:** En estos casos está indicado el estudio sonográfico independiente de la cuantificación del PSA. Si el urólogo observa alteraciones en la ECOTR (considerándola entonces como positiva) debe realizar biopsia guiada de la lesión. Si la ECOTR es negativa (no se observan alteraciones sospechosa) deberá realizar biopsia guiada por tacto rectal y con control geográfico ecográfico<sup>126</sup>. En los casos con PSAD > 0.15 se realizará biopsia sextantes adicional.

- **PSA menor o igual a 4 ng/ml:** Si el TR y el PSA son normales la ECOTR tiene muy poca detección (2.5%). En estos pacientes se recomienda el seguimiento mediante PSA y TR.



**-PSA mayor de 10 ng/ml:** Indica la necesidad de ECOTR y biopsia independiente del TR. En pacientes con lesión visible en la ECOTR se realizará biopsia bajo control ecográfico. Si no se visualiza área sospechosa, se realizará biopsia coordinada geográficamente de área táctil sospechosa. Si el TR fuese normal se llevaría a cabo biopsia sextante<sup>126</sup>. En todos los demás casos adicionalmente, si la PSAD es  $> 0.15$  también se acompaña de biopsia sextante.



-**PSA entre 4.1 y 10 ng/ml:** Es en este rango de PSA donde se presenta el dilema, siendo la ECOTR de utilidad. Se debe realizar biopsia de cualquier área táctil o de lesión sospechosa en la ECOTR. Si son negativas, tendremos que recurrir a la PSAD sugerida por Benson<sup>24</sup>. Si la PSAD es menor o igual a 0.15 se realizará seguimiento con PSA y TR<sup>126</sup>. Si la PSAD es mayor de 0.15 se realizará biopsia sextante. En todos los casos con PSAD >0.15 se acompañará de biopsia sextante.

**e) Metodología del análisis histológico y estadiaje clínico:**

Los sistemas de gradación utilizados en este estudio han sido el sistema de Gleason (1977) y el de Mostofi aprobado por la OMS.

El sistema de Gleason (1977) considera únicamente el grado de diferenciación glandular y la relación de las glándulas con el estroma prostático visto a bajo aumento (x 60 a 100) después de estudiar todo el material disponible. La anaplasia celular no es tomada en cuenta. El sistema incluye cinco grados histológicos diferentes. Debido a que muchos tumores exhiben más de un grado, el grado predominante basado sobre el área tumoral es denominado grado primario y el grado menos representativo se denomina grado secundario. Las tasas de mortalidad de los pacientes que tienen dos grados diferentes son intermedias entre aquellas de los pacientes con tumores homogéneos de ambos grados. Con el sistema de Gleason los grados primario y secundario se suman para obtener la puntuación histológica de Gleason. A los tumores homogéneos se les atribuye los mismos grados primario y secundario para mantener la uniformidad. Debido a esto las puntuaciones de Gleason oscilan entre 2 y 10<sup>45</sup>.

Gleason y cols. (1974) combinaron el puntaje tumoral y el estadio tumoral (estadio A=1, B=2, C=3, D=4) para proporcionar una categoría tumoral que oscila entre 3 y 15 y que era más predictiva de la mortalidad por el cáncer que la puntuación tumoral o el estadio tumoral por sí solos. Las principales críticas realizadas al sistema de Gleason son que este es de una reproducibilidad limitada cuando lo interpreta el mismo individuo en momentos diferentes en el tiempo y por diferentes individuos, aunque tiene un significado pronóstico para grupos de pacientes, no es exacto para pacientes individuales<sup>45</sup>.

La clasificación de Gleason sólo tiene en cuenta el grado de diferenciación y el modo

de crecimiento del tumor. Se definen cinco grados principales, a los que asignan puntuaciones de 1 a 5.

**Patrón 1: Adenocarcinoma muy bien diferenciado**

El tumor está formado por glándulas separadas de tamaño uniforme, que crecen en agrupaciones muy apretadas y de forma redondeada. El estroma es discreto y la invasión del mismo es mínima<sup>127</sup>.

**Patrón 2: Adenocarcinoma bien diferenciado**

El tumor está formado por glándulas redondas u ovals, con un patrón comparativamente menos uniforme que el tipo 1. El estroma interglandular es más visible y las agrupaciones de tejido tumoral están menos claramente delimitadas. Leve invasión del estroma en los planos más amplios<sup>127</sup>.

**Patrón 3: Adenocarcinoma moderadamente diferenciado**

El tumor está formado por glándulas polimorfas diferenciadas, separadas por un estroma abundante, y dispuestas en agrupaciones mal definidas de células tumorales invasivas. En este grado se incluyen también las masas cribiformes con bordes bien delimitados, que generalmente corresponden a una invasión tumoral intraductal. Masa polimorfa compuesta por formaciones poliadenoides bien definidas y conductos de tamaño variable, separados por un abundante estroma<sup>127</sup>.

**Patrón 4: Adenocarcinoma mal diferenciado**

El tumor está formado por masas irregulares de glándulas fusionadas, que se ramifican y forman ramas sólidas. Las masas tumorales están mal delimitadas e invaden de forma agresiva el estroma.

El patrón 4 incluye también los tumores formados por células grandes con un citoplasma pálido, semejantes a las del carcinoma de células claras de la corteza renal<sup>127</sup>.

**Patrón 5: Adenocarcinoma muy mal diferenciado**

El tejido tumoral presenta una diferenciación glandular mínima y está formado por masas infiltrantes irregulares con configuraciones glandulares ocasionales o células con anillo de sello de distribución irregular. La invasión del estroma es intensa y destructiva.

Un segundo tipo que se incluye en el patrón 5, poco frecuente, es el formado por masa compactas bien

definidas, con necrosis central, que se parecen a las del comedocarcinoma mamario<sup>127</sup>.

Unas de las recomendaciones del sistema Gleason, recalca que los diferentes gradientes no pueden ser comparados con el potencial letal del tumor en pacientes individuales ni la respuesta individual al tratamiento propuesto. Muchos urólogos sin embargo basado su tratamiento en los scores de Gleason<sup>46</sup>. Gleason 3, 4 y 5 han sido considerados como localizados por algunos autores. Sin embargo cuando fueron examinados 50 CP con scores de Gleason de 5 o menos mostraban metástasis linfáticas sin cambios en el grado de tumor<sup>46</sup>.

La insatisfacción existente con el sistema Gleason ha permitido modificaciones y propuestas de nuevos sistemas. El patrón 3 ha sido subdividido en A, B, y C, y los patrones 4 y 5 en A y B<sup>46</sup>, pero el significado de esta subdivisión es desconocido.

En 1975, Mostofi<sup>49</sup> propuso un sistema basado en la anaplasia y diferenciación. La Organización Mundial de la Salud aceptó la propuesta y recomendó que los sistemas de gradación se basaran en el grado de anaplasia nuclear (grados nucleares) y el grado de diferenciación glandular (grados histológicos). La anaplasia nuclear fue definida como variaciones del tamaño nuclear, forma y distribución de la cromatina y características del nucleolo. Tales variaciones fueron definidas como leve (nuclear Grado 1), moderada (nuclear Grado 2), y marcada (nuclear Grado 3)<sup>46</sup>. En cuanto al grado histológico Mostofi agrupa a los tumores en tres grados: tumores de grado 1: forman glándulas y las células sólo exhiben una ligera anaplasia nuclear; grado 2 forman glándulas pero la anaplasia nuclear es moderada y grado 3 dónde no forma glándulas y la anaplasia nuclear es muy marcada<sup>45</sup>.

El sistema de estadiaje clínico utilizado fue el del American Join Committee Cancer (AJCC), Union International Contre le Cancer (UICC) y European Organization of Research

in Treatment of Cancer (EORTC) han coordinado esfuerzos para conseguir un único sistema, adoptando el sistema tumor (T), nódulo (N) y metástasis (M).

Uno de los puntos claves de esta clasificación es conseguir equivalencias entre esta y la clasificación de Whithmore.

ESTADIO A = T <sub>1</sub>	ESTADIO B = T <sub>2</sub>	ESTADIO C = T <sub>3</sub>
----------------------------	----------------------------	----------------------------

En 1992, Schroder<sup>120</sup> propone una nueva modificación al sistema TNM tradicional que es la aceptada en la actualidad.

**Tumor Primario (T):**

<b>Tx</b> : El tumor primario no puede ser estudiado
<b>To</b> : No evidencia de tumor primario
<b>T1</b> : Tm. clínicamente inaparente, no palpable, y no detectado por métodos de imagen
<b>T1a</b> : Hallazgo histológico incidental en 5% o menos del tejido resecado.
<b>T1b</b> : Hallazgo histológico incidental en más del 5% del tejido resecado
<b>T1c</b> : Identificación por biopsia no palpable(ej.elevación PSA)
<b>T2</b> : Tumor confinado a la próstata diagnosticado por palpación o imagen
<b>T2a</b> : Afecta a la mitad de un lóbulo o menos
<b>T2b</b> : Unilateral que afecta a más de la mitad de un sólo lóbulo
<b>T2c</b> : Afecta a ambos lóbulos
<b>T3</b> : Tumor que se extiende más allá de la cápsula
<b>T3a</b> : Extensión extracapsular unilateral
<b>T3b</b> : Extensión extracapsular bilateral
<b>T3c</b> : Invade vesícula seminal
<b>T4</b> : Tumor fijo o invade estructuras adyacentes
<b>T4a</b> : Tumor que invade cuello vesical y/o esfínter externo y/o recto
<b>T4b</b> : Tumor invade mús. elevadores y/o se fija a pared de la pelvis

**Nódulos (N):**

<b>Nx:</b> Las metástasis ganglionares no pueden ser valoradas
<b>No:</b> No metástasis en ganglios linfáticos
<b>N1:</b> Metástasis en un sólo ganglio menor de 2 cm
<b>N2:</b> Metástasis en un sólo ganglio de 2cm a 5 cm o múltiples ganglios afectos no mayores de 5 cm.
<b>N3:</b> Metástasis en ganglios linfáticos de más de 5 cm.

**Metástasis (M):**

<b>Mx:</b> Las metástasis a distancia no pueden ser valoradas
<b>Mo:</b> No metástasis a distancia
<b>M1:</b> Metástasis distantes
<b>M1a:</b> Metástasis ganglionares no regionales
<b>M1b:</b> Hueso
<b>M1c:</b> Otros lugares

A diferencia del estadio clínico, el cual es esencial para determinar la extensión local del tumor, el estadio patológico está basado en el examen actual del tejido.

En el sistema TNM, los estadios patológicos son similares a los estadios clínicos, pero se distinguen al anteponer la letra "p". La mejor forma de determinar el estadio patológico es a través de los especímenes obtenidos de una prostatectomía radical, sin embargo la mayoría de los urólogos queremos información sobre el estadiaje en biopsias o especímenes de RTU porque esto afecta el manejo clínico de los pacientes.

### f) Material y métodos en el análisis de los resultados

Para el análisis de los resultados hemos elaborado una fichas informáticas para cada paciente. Hemos utilizado la base de datos de un programa de software comercial, R-Sigma Babel (Horus S.A.). Con este programa, mediante su paquete estadístico realizamos el análisis de resultados. EL análisis estadístico consistió: en determinación de medias, frecuencias, estudios de varianza. Los coeficientes de correlación fueron calculados para determinar las relaciones entre edad, PSA y volumen, empleando estudios univariantes de regresión lineal y multivariante de regresión múltiple entre las diferentes variables determinadas. Para la comprobación de la normalidad utilizamos el test de Komogorov-Smirnov. Utilizamos Chi-cuadrado para determinar la existencia de diferencias significativas en diferentes variables. Realizamos estudios de análisis de la varianza para comprobar las diferencias existentes entre PSA-edad para los diferentes grupos.

La fichas elaboradas contenían las siguientes pantallas:

- 1.- Datos de filiación
- 2.- Antecedentes y sintomatología miccional baja actual
- 3.- Resultados del TR y del PSA
- 4.- Resultados de ECOTR
- 5.- Resultados de la biopsia. Situación del paciente en el estudio. Comentarios

Para determinar la validez y eficacia de los métodos diagnósticos, hemos determinado su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo.

<b>TEST ELEGIDO</b>	<b>ENFERME. PRESENTE</b>	<b>ENFERME. AUSENTE</b>
<b>TEST POSITIVO</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
<b>TEST NEGATIVO</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>TOTAL</b>	<b>( A + C )</b>	<b>( B + D )</b>

	<u>RESULTADOS</u>	<u>PACIENTES</u>	<u>IMPLICACIONES</u>
<b>VERDADERO POSITIVO</b> (VP)=A	POSITIVO	TIENE CANCER	ENFERMEDAD ENCONTRADA Y TRATADA
<b>FALSO POSITIVO</b> (FP)=B	POSITIVO	NO TIENE CANCER	REALIZACION DE INNECESARIA BIOPSIA
<b>VERDADERO NEGATIVO</b> (VN)=D	NEGATIVO	NO TIENE CANCER	TRATAMIENTO NO NECESARIO
<b>FALSO NEGATIVO</b> (FN)=C	NEGATIVO	TIENE CANCER	ENFERMEDAD NO LOCALIZADA

**Sensibilidad:** Tiende a buscar la población con enfermedad. Mide la eficacia de un test para detectar como positivo entre los pacientes que padecen al enfermedad

$$\text{Sensibilidad(S)} = \frac{\text{(Verdaderos positivos)}}{\text{(pacientes con cáncer)}} \times 100 = \frac{A}{(A + C)}$$

**Especificidad:** Aplicada a la población sin enfermedad. Mide la eficacia de un test para detectar como negativo aquel que no tiene la enfermedad.

$$\text{Especificidad(E)} = \frac{\text{(Verdaderos negativos)}}{\text{(pacientes sin cáncer)}} \times 100 = \frac{D}{(B + D)}$$

Aunque la eficacia diagnóstica de los diferentes métodos puede ser realizada por cálculos de especificidad y sensibilidad, debido a que la prevalencia del cáncer de próstata no es conocida, estos cálculos pueden ser muy especulativos. Sin embargo la utilización adicional del valor predictivo positivo puede ser usado para la comparación de varias modalidades diagnósticas. El valor predictivo positivo se define como la probabilidad de detectar cáncer si los resultados de un test o combinación de test son patológicos y si es calculado como el cociente de el número de verdaderos positivos dividido por todos los resultados positivos.

$$\text{Valor predictivo positivo(VPP)} = \frac{\text{(Verdadero positivo)}}{\text{(Test positivo)}} = \frac{A}{(A + B)}$$

$$\text{Valor predictivo negativo(VPN)} = \frac{\text{(verdadero negativo)}}{\text{(Test negativos)}} = \frac{D}{(C + D)}$$

	<b>CANCER</b>	<b>NO CANCER</b>		
<b>TEST +</b>	<b>VP</b>	<b>FP</b>	<b>VP+FP</b>	<b>VPP=</b> <b>VP/ VP+FP</b>
<b>TEST -</b>	<b>FN</b>	<b>VN</b>	<b>FN+VN</b>	<b>VPN=</b> <b>VN/FN+VN</b>
	<b>VP+FN</b>	<b>FP+VN</b>		
	<b>S=</b> <b>VP/VP+FN</b>	<b>E=</b> <b>VN/FP+VN</b>		

## **RESULTADOS**

#### **4.-RESULTADOS:**

##### **a)Respuesta a la invitación:**

El grupo total de varones mayores de 49 años eran 18197 hombres. Durante el tiempo de inclusión, fueron invitados a participar, mediante carta personal explicativa, enviada por orden alfabético, 7346 varones (un 40.36% de la población total). Han respondido a la invitación 1493 lo que corresponde a un 20.32% del grupo llamado. Participación inferior a la documentada por otros autores (34.1-74%)<sup>40,84</sup> en estudios similares.

El tiempo de inclusión de los participantes fue desde Junio de 1993 hasta el 31 de Agosto de 1994. En esta época las personas que habían acudido en un mismo día y todos ellos tenían los resultados finalizados completos fueron, los incluidos antes del 19 de Mayo de 1994. El número de participantes objeto del estudio, pertenecientes a este grupo, fueron 1091.(Fig. I)

**7346** personas invitadas a participar

- 5853 (79.6%) no responden

**1493** personas acuden

- **1091** participantes incluidos en el estudio antes del día 19 de Mayo de 1994 los cuales tienen el estudio finalizado completo.

- **402** participantes no incluidos en este estudio por estar incluidos con posterior a esta fecha o por encontrarse pendiente de resultados.

## PARTICIPACION

---

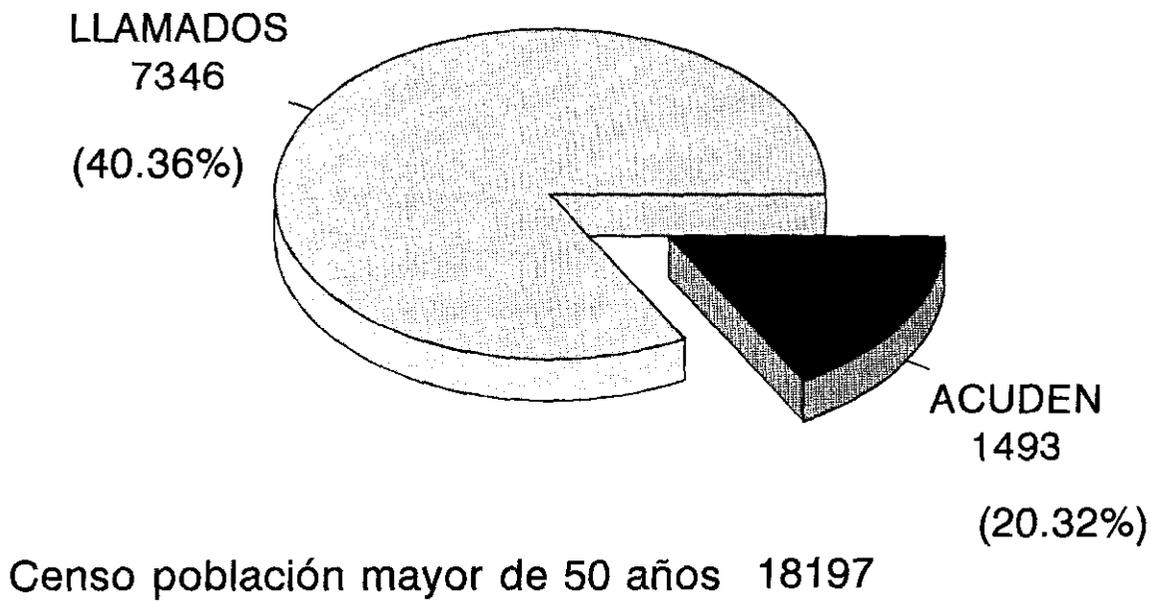


FIGURA 1

- 69 no acudieron a realizar analítica o la muestra es insuficiente
- 82 pacientes pendientes de cuantificación incluidos con posterioridad al 19/05/9

ECOTR: 77

- 10 no acudieron a la citación para realizar la ECOTR
- 1 se negaron a que se les realizara la ECOTR
- 4 imposibilidad de realizar la ECOTR por estenosis de ano (2) e hipertonia de esfinter (1)
- 4 imposibilidad de comunicarles la citación por migración
- 2 intolerancia a la realización de la biopsia.
- 2 se negaron a que se les realizara la biopsia.
- 3 pacientes anticoagulados pendientes de ingreso ante la posibilidad de biopsia
- 52 pacientes pendientes de realizar ECOTR o ya realizada incluidos con posterioridad al 19/05/94, no siendo objeto de este estudio.

REVISION ANUAL: 174

Pacientes con el estudio finalizado, y resultado negativo incluidos desde el 19/05/94 hasta el 31/08/94 , que no fueron objeto de este estudio.

**b) Edad**

La edad media de los participantes fue de 59.32 años (58.91-59.74) (n=1493). Con un rango de 49 a 90 años. Aproximadamente un 75% de los participantes tenían menos de 64 años. En la siguiente tabla representamos la distribución demográfica y características

clínicas de los participantes del grupo total y del grupo de estudio.

Características demográficas y clínicas (n= 1493)

Distribución por edades (años)

EDAD	Nº	%
49-59 años	795	53.2%
60-69 años	482	32.4%
70-79 años	174	11.6%
> 79 años	38	2.5%
Sintomáticos	515 (34.49%)	
Asintomáticos	978 (65.5%)	

Características demográficas y clínicas de población estudiada (n=1091)

Distribución por edades (años)

EDAD	Nº	%
49-59 años	634	58.1%
60-69 años	320	29.3%
70-79 años	118	10.8%
> 79 años	19	1.7%
Sintomáticos	379 (34.73%)	
Asintomáticos	712 (65.2%)	

Mediante análisis  $X^2$  (Chi cuadrado), no existen diferencias significativas para las distintas edades y clínica entre el grupo total y el grupo estudiado.

**c) Antecedentes personales y familiares. Sintomatología urológica.**

Los resultados obtenidos en relación con los antecedentes personales y familiares; y sintomatología urológica actual fueron los siguientes: (*Fig. 2*)

- ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER DE PRÓSTATA : 70 (4.68%)

- ANTECEDENTES PERSONALES UROLOGICOS: 539 (36.10%)

- SINTOMATOLOGIA MICCIONAL ACTUAL: 515 (34.49%)

- Dificultad de inicio: 256 (17.16%) n=1491\*

- Disminución de calibre y fuerza: 470 (31.52%) n=1491\*

- Episodios de retención urinaria: 44 (2.9%) n=1493

- Portadores de sonda permanente: 1 (0.06%) n=1493

- Antecedentes de episodios de infección urinaria: 245 (16.4%) n=1493

- escozor al orinar: 123 (8.24%) n=1492\*

- Frecuencia miccional diurna: n=1490\*

menor de media hora: 5 (0.33%)

cada hora: 85 (5.7%)

cada dos horas: 153 (10.26%)

más de dos horas: 1247 (83.69%)

- Frecuencia miccional nocturna: n=1490\*

cero: 773 (51.87%)

de una a dos veces: 571 (38.32%)

de tres a cuatro veces: 112 (7.51%)

más de cuatro veces: 34 (2.28%)

- Antecedentes de hematuria: 189 (12.65%) n=1493

- Presencia de goteo terminal: 582 (39.06%) n=1490\*

\* 1 paciente con sonda permanente y dos con vejiga neurógena.

## SINTOMATOLOGIA

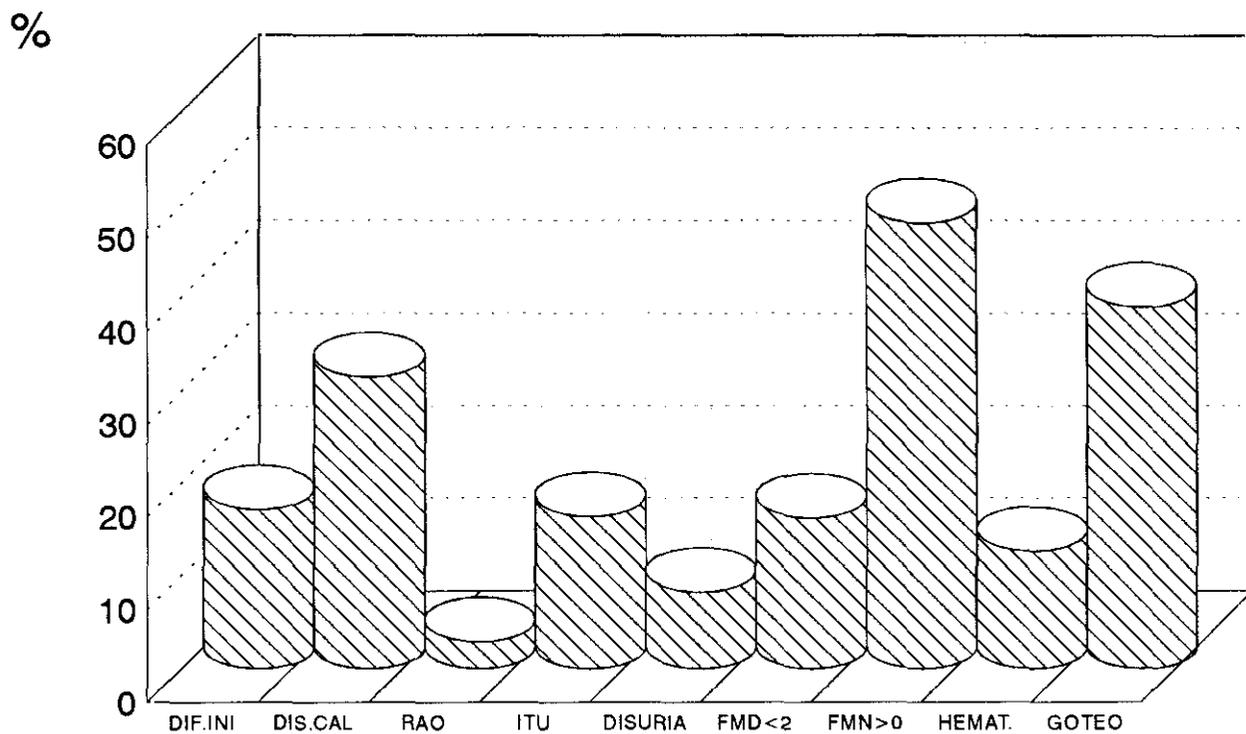


FIGURA 2

S.MICCIONAL  
33.3%

- DIF.INI:** dificultad de inicio.
- DIS.CAL:** disminución de calibre.
- RAO:** retención aguda de orina.
- ITU:** infección tracto urinario de repetición.
- FMD:** frecuencia urinaria diurna.
- FMN:** frecuencia urinaria nocturna.
- HEMAT:** hematuria

A partir del día 23 de Marzo de 1994 hemos utilizado para la cuantificación de la calidad de vida y sintomatología urológica la **Valoración Internacional de Sintomatología Prostática (I-PSS)**.

En el grupo total de participantes se ha valorado en 442. La media de I-PSS para estas personas fue de 4.19 (0-21), y la media de calidad de vida fue de 0.849 (0-5). La distribución fue la representada en la siguiente tabla:

**Valoración Internacional de la Sintomatología Prostática (I-PSS)**

	Ninguna	Menos de una vez cada cinco veces	Menos de la mitad de las veces	Alrededor de la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
	0	1	2	3	4	5
1.-Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido la sensación de no vaciar completamente su vejiga al acabar de orinar?	347	16	50	22	5	2
2.-Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido que orinar de nuevo menos de dos horas de haberlo acabado de hacer?	389	6	23	15	10	1
3.-Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha interrumpido y reanudado varias veces el chorro mientras orinaba?	331	16	56	21	17	3
4.-Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido dificultad para retrasar o aguantar las ganas de orinar?	366	15	43	10	6	4
5.-Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido un chorro con menos fuerza de lo habitual?	301	7	60	35	32	9
6.-Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido que esforzarse o apretar par comenzar a orinar?	334	12	57	25	13	2
	Ninguna	Una vez	Dos veces	Tres veces	Cuatro veces	Cinco veces o más
7.-Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido que levantarse para orinar desde que se acuesta por la noche hasta que se levanta por la mañana?	211	139	60	18	9	7

**Valor total de la I-PSS = Media 4.19 (0 - 21)**

**Calidad de vida producida por los síntomas urinarios**

	Placentero	Agradable	Aceptable	Entre aceptable e inaceptable	Inaceptable	Desgraciado	Terriblemente mal
	0	1	2	3	4	5	6
1.-Si tuviera que pasar el resto de su vida con los problemas urinarios que ahora tiene, ¿cómo se sentiría?	246	97	41	28	25	2	0

**Valor total de calidad de vida = Media 0.849 (0-5)**

La media de cuantificación de calidad de vida aumentó al incrementar la sintomatología según apreciamos en la siguiente tabla:

<b>Cuantificación I-PSS</b>	<b>Nº CASOS</b>	<b>Media de calidad de vida</b>
0 - 5	309	0.25 (0-4)
6 - 10	68	1.72 (0-4)
11 - 15	41	2.68 (1-4)
16 - 20	21	2.76 (1-5)
21 - 25	2	Muestra pequeña
26 - 30	0	Muestra pequeña
31 - 35	0	Muestra pequeña
> 15	23	2.91 (1-5)

La media de I-PSS fue mayor en participantes con peor calidad de vida como observamos en el siguiente cuadro:

<b>Calidad de vida</b>	<b>Nº CASOS</b>	<b>Media de I-PSS</b>
0	245	0.99 (0-8)
1	95	5.37 (0-18)
2	41	10.48 (3-19)
3	28	11.39 (5-19)
4	25	12.16 (3.21)
5	0	Muestra pequeña
6	0	Muestra pequeña

En nuestro grupo con el estudio finalizado completo, cuantificamos la sintomatología, además de nuestro cuestionario, con la clasificación I-PSS en 157 participantes. Los resultados fueron los presentados a continuación:

<b>Media de I-PSS: 5.1 (0 - 19)</b>
<b>Media de calidad de vida: 1.12 (0-5)</b>

En este mismo grupo (n=157), con la cuantificación mediante nuestro cuestionario, el porcentaje de pacientes con sintomatología miccional fue del 35%. La media de I-PSS en pacientes con síntomas fue de 9.76 (2-19), y la media de calidad de vida fue de 2.25 (0-5) (de aceptable a entre aceptable e inaceptable). Con esto queremos resaltar la validez de los resultados obtenidos mediante nuestro cuestionario; el porcentaje bajo de sintomatología miccional que presentaban nuestros pacientes si los comparamos con otros estudios; y la cuantificación baja de sintomatología y calidad de vida aceptable, según I-PSS, cuando eran considerados como sintomáticos en nuestro estudio. La media de IPSS de pacientes asintomáticos fue de 1.24 y la calidad de vida de 0.2. n=289

**d) PSA. PSA-EDAD.PSA Volumen prostático.**

En el grupo total con una n=1342 (151 pendientes de determinación)

<b>PSA</b>	<b>N°PERSONAS</b>	<b>%</b>
<b>PSA &lt; 0 = 4</b>	1194	(88.97%)
<b>PSA &gt; 4 - &lt; 6 = 10</b>	124	(9.23%)
<b>PSA &gt; 10</b>	23	(1.7%)

Hemos encontrado una relación entre los grupos de edad y la media del PSA. En el grupo total (n=1342) , con 1091 pacientes completamente estudiados, la **media del PSA fue de 2.35 ng/ml (0-181)**. Si no incluíamos los enfermos con cancer de próstata detectados (11 enfermos) la media disminuía a 1.96 (0-19.7).

Las medias de PSA para los diferentes grupos de edad, sin excluir los pacientes con cáncer detectado, fueron las siguientes: (*Fig. 3-7*)

<b>MEDIA PSA EDAD</b>	<b>MEDIA PSA</b>	<b>RANGO</b>
<b>MEDIA PSA 49-54</b>	1.33	(0-8.9)
<b>MEDIA PSA 55-59</b>	1.71	(0-9.1)
<b>MEDIA PSA 49-59 AÑOS : 1.46 (0-9.1)</b>		
<b>MEDIA PSA 60-64</b>	2.63	(0-62.1)
<b>MEDIA PSA 65-69</b>	2.44	(0.2-16.1)
<b>MEDIA PSA 60-69 AÑOS : 2.56 (0-62.1)</b>		
<b>MEDIA PSA 70-74</b>	6.98	(0.1-181)
<b>MEDIA PSA 75-79</b>	4.62	(0-32.6)
<b>MEDIA PSA &gt;70</b>	5.16	(0-181)
<b>MEDIA PSA 70-79 AÑOS : 6.06 (0-181)</b>		

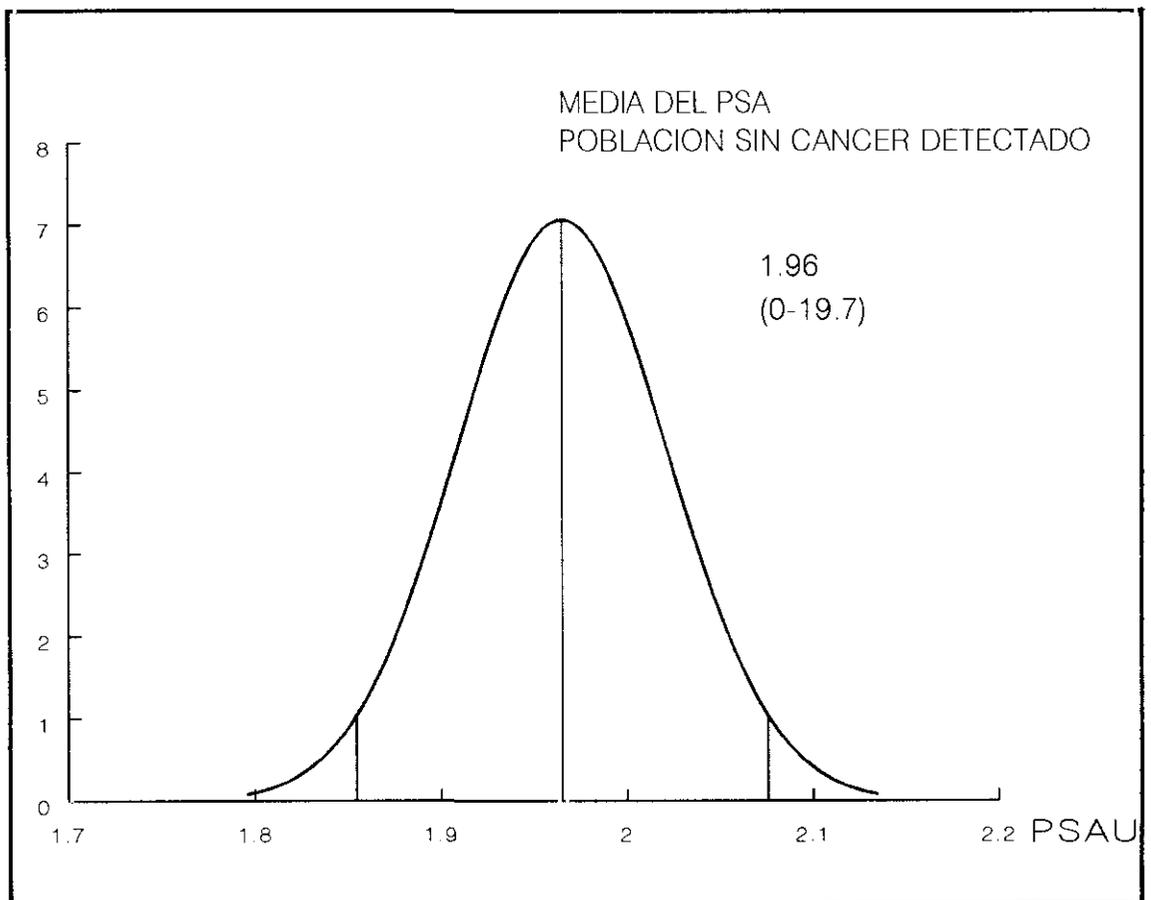
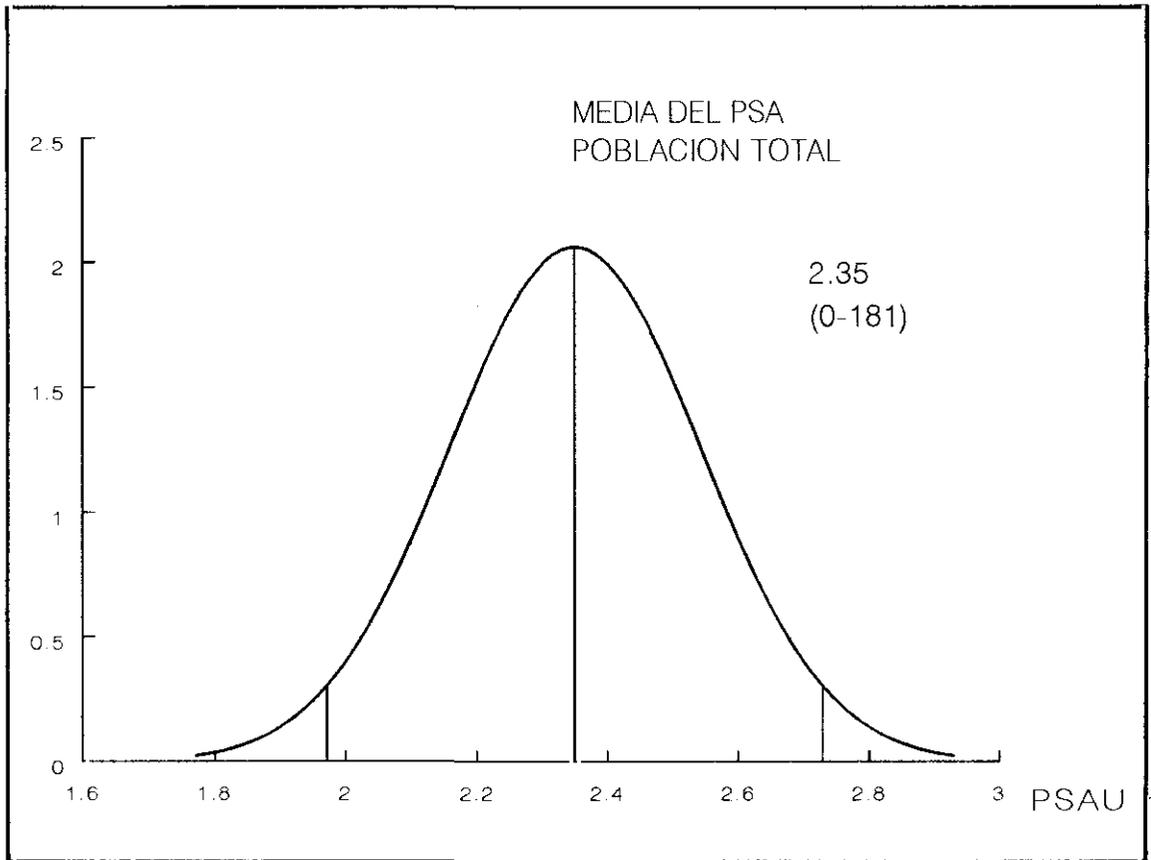


FIGURA 3

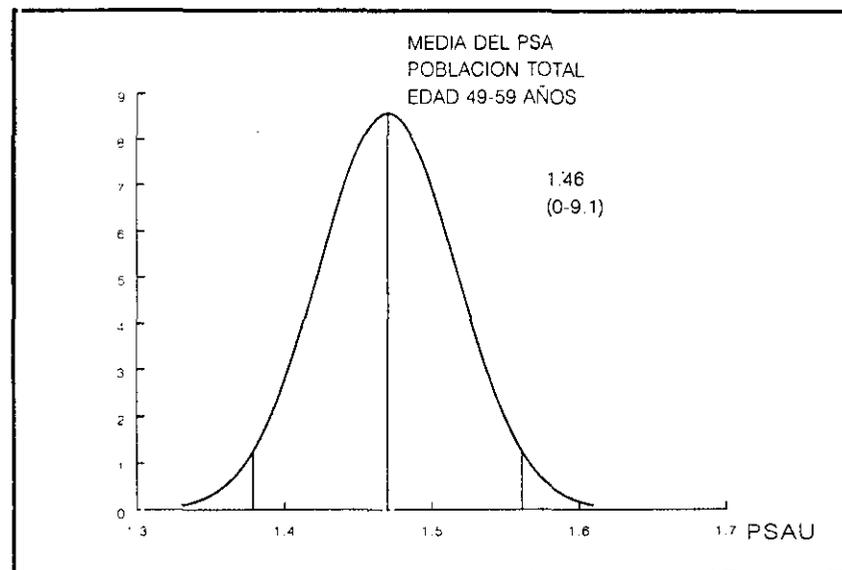
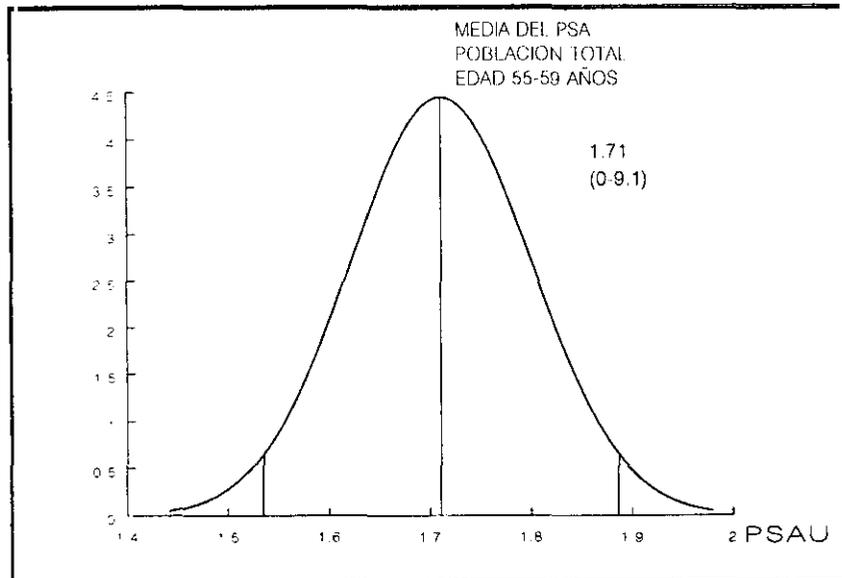
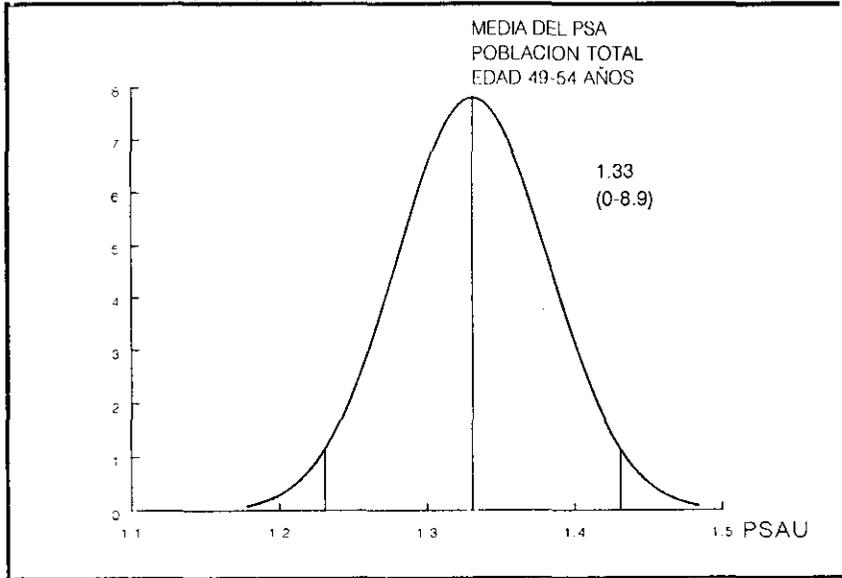


FIGURA 4

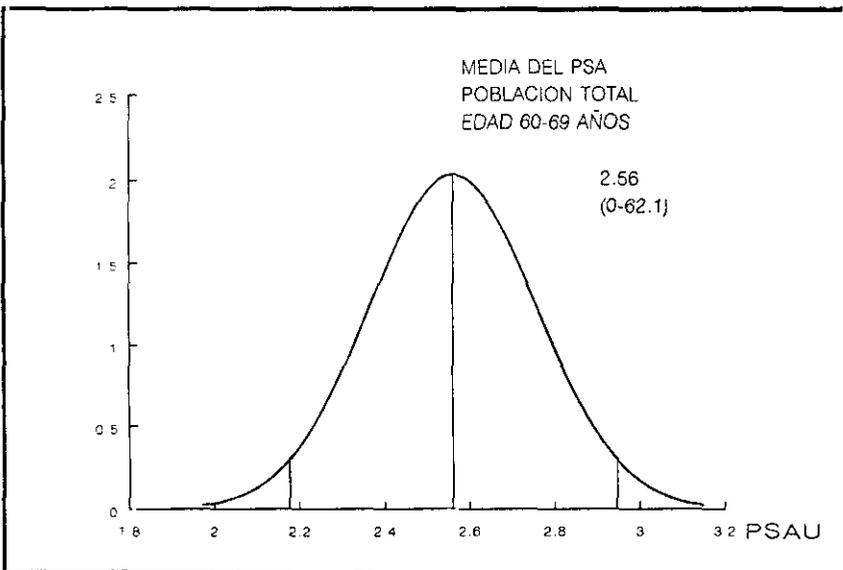
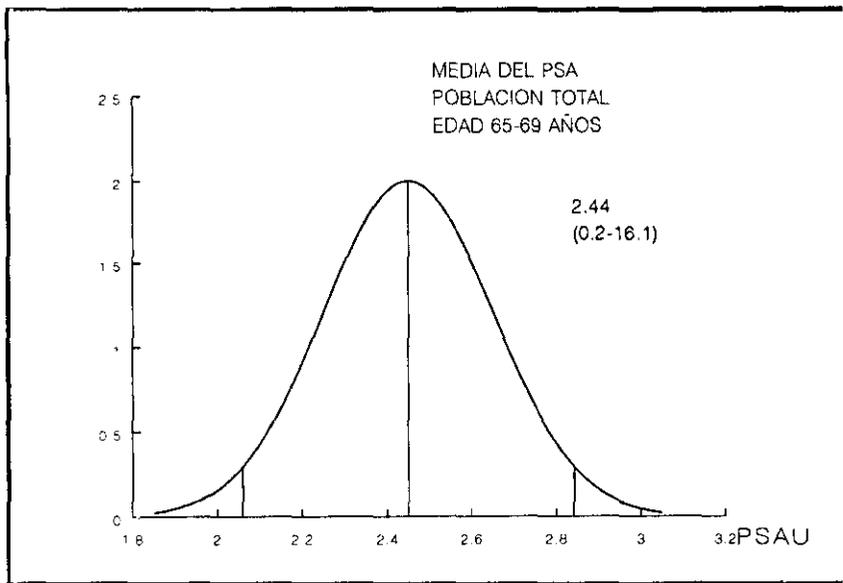
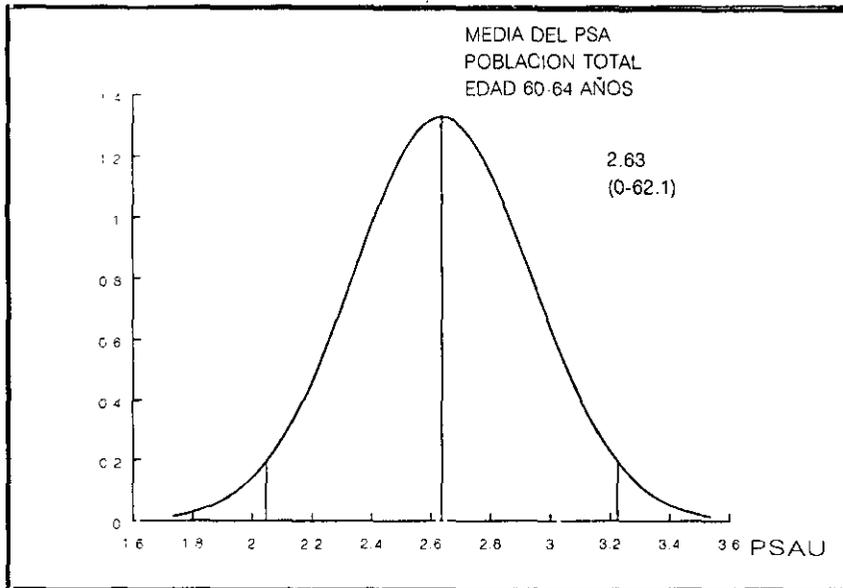


FIGURA 5

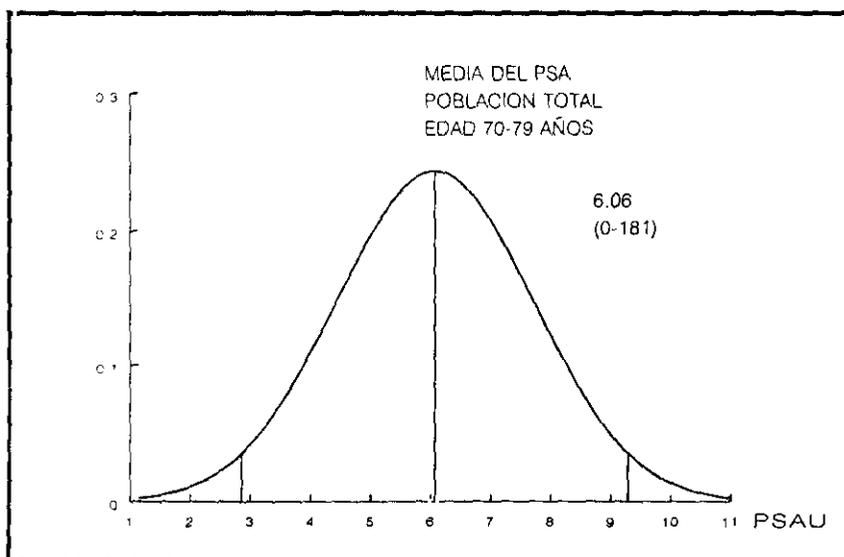
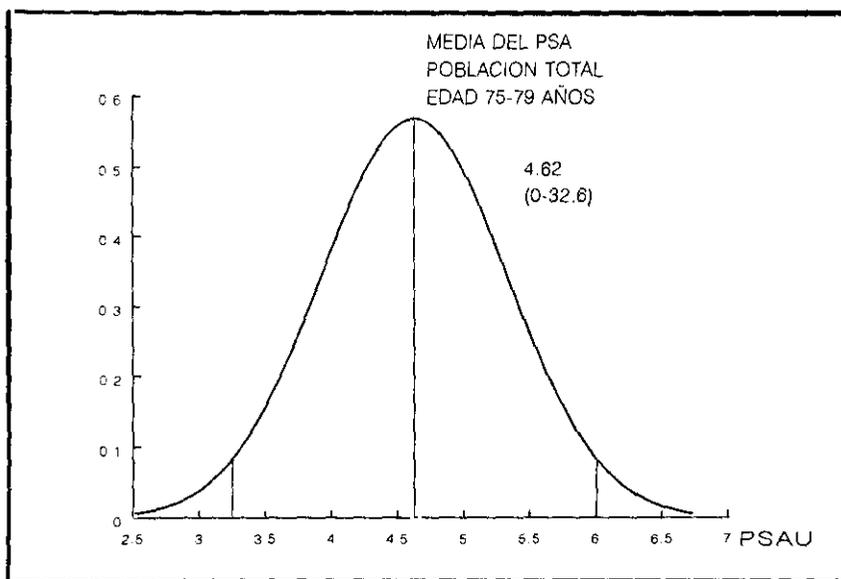
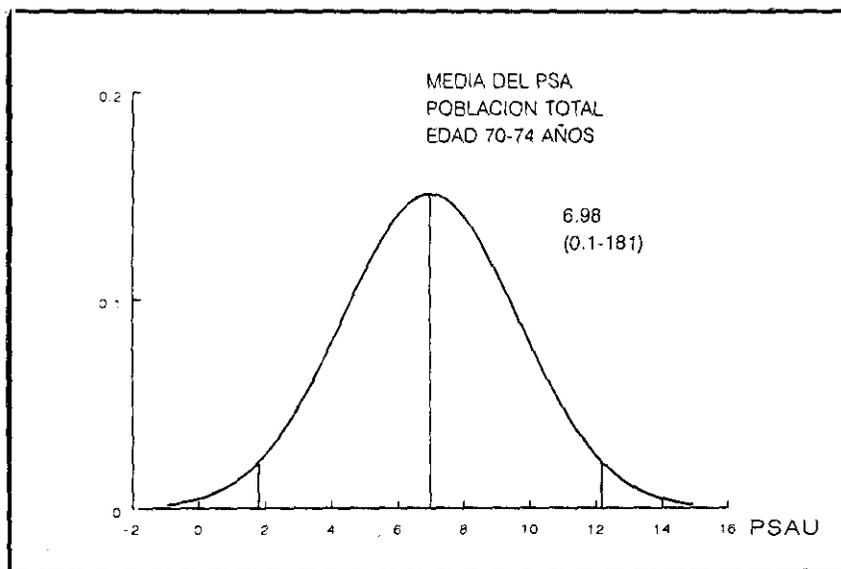


FIGURA 6

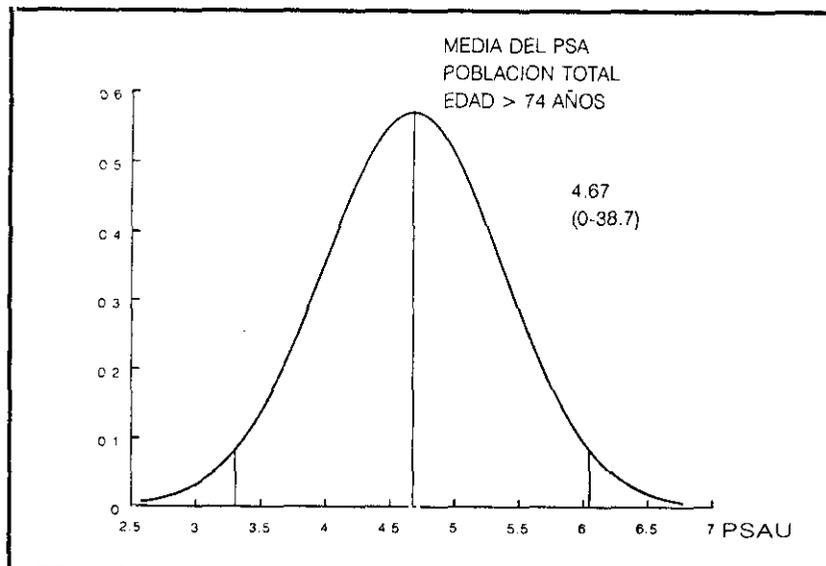
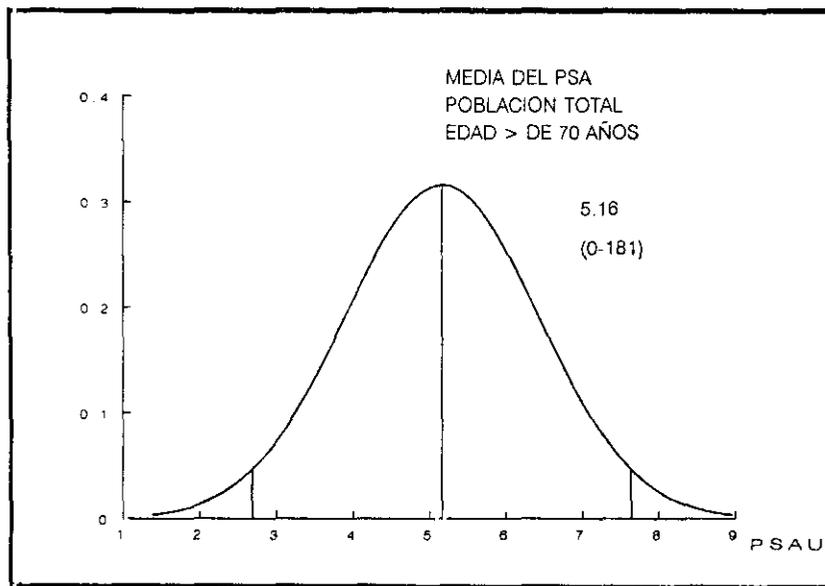


FIGURA 7

En el grupo estudiado (n=1091) las alteraciones del PSA fueron las representadas en el siguiente cuadro. Encontramos alteraciones del PSA, es decir PSA > 4 ng/ml, en 99 pacientes, lo que corresponde a un 9.07% del total.

PSA	NºPERSONAS	%
PSA < 6 = 4	992	(90.9%)
PSA > 4 - < 6 10	80	(7.3%)
PSA > 10	19	(1.7%)

También hemos encontrado relación entre los grupos de edad y la media del PSA al considerar el grupo de pacientes totalmente estudiado (1091). Existían diferencias significativas cuando se consideraban los grupos de pacientes total y el grupo de pacientes excluyendo los cánceres detectados ( $p < 0.001$ ). La media del PSA total fue de 2.32 (0-181). Cuando excluíamos los cánceres detectados la media disminuía a 1.86 (0-19.7) (*Fig. 8-12*)

EDAD	GRUPO TOTAL	CANCERES DETECTADOS	GRUPO SIN CANCERES DETECTADOS
TOTAL	2.32 (0-181)	11	1.86 (0-19.7)
49-59 AÑOS	1.41 (0-8.9)	2	1.4 (0-8.9)
60-69 AÑOS	2.47 (0-62.1)	4	2.23 (0-19.7)
70-79 AÑOS	6.63 (0-181)	3	3.42 (0-13.2)
> 79 AÑOS	5.22 (0-38.7)	2	2.36 (0 -6.4)
> 70 AÑOS	6.2 (0-181)	5	3.20 (0-13.2)

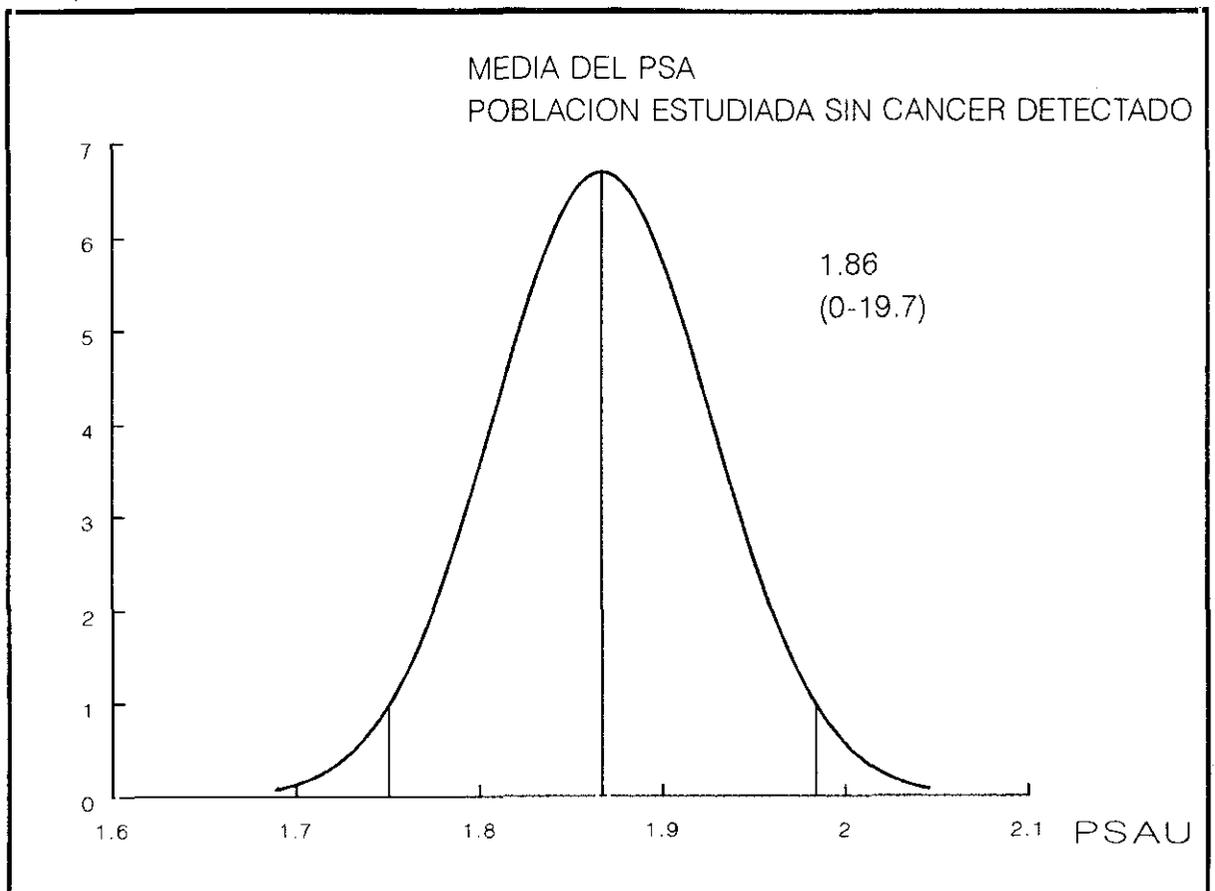
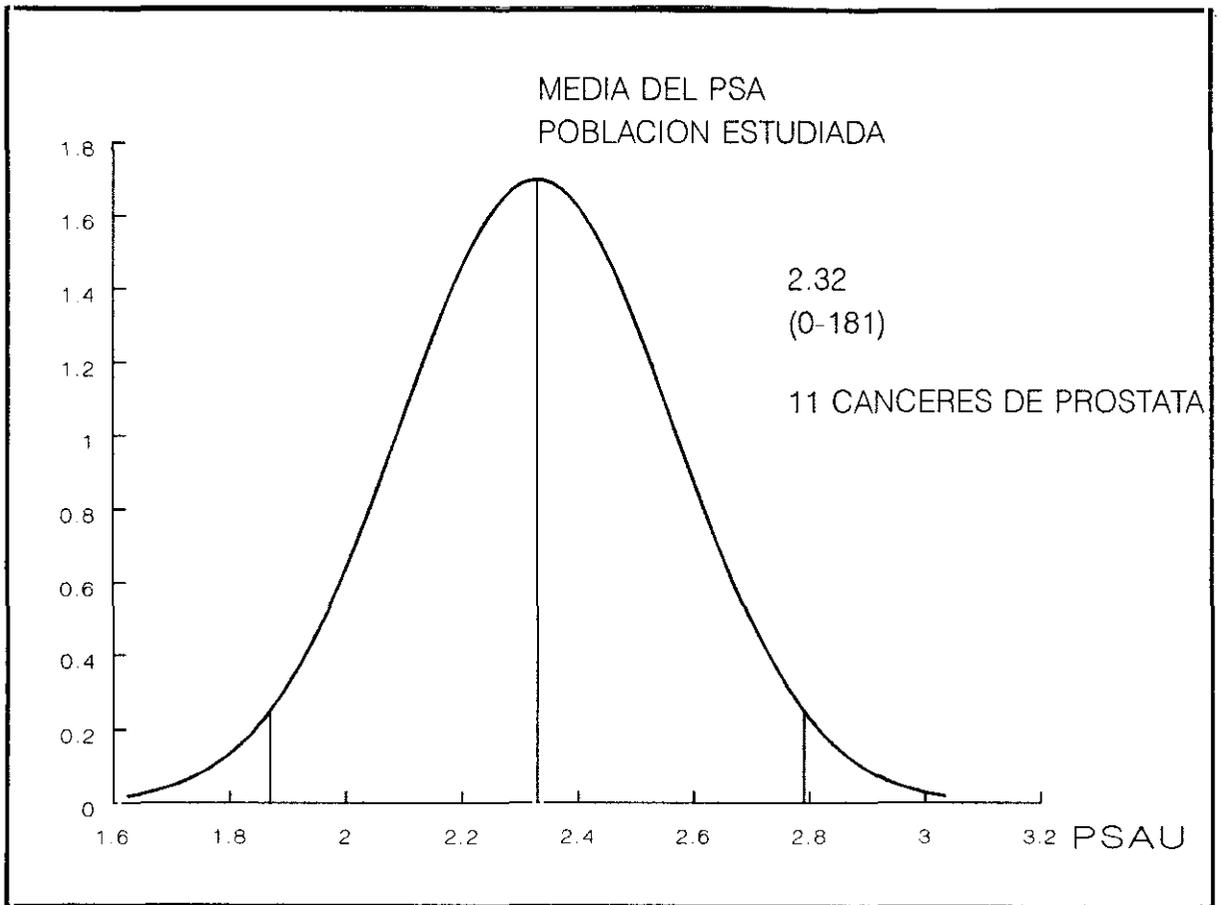


FIGURA 8

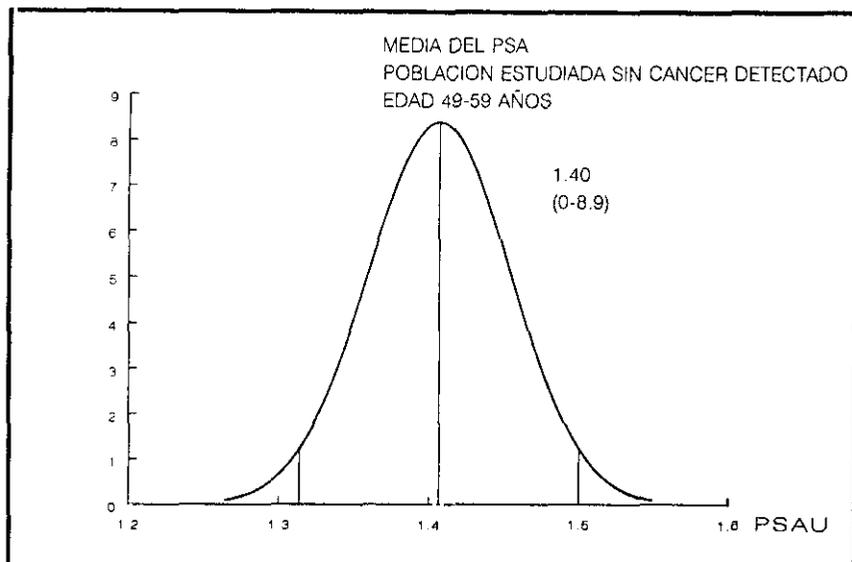
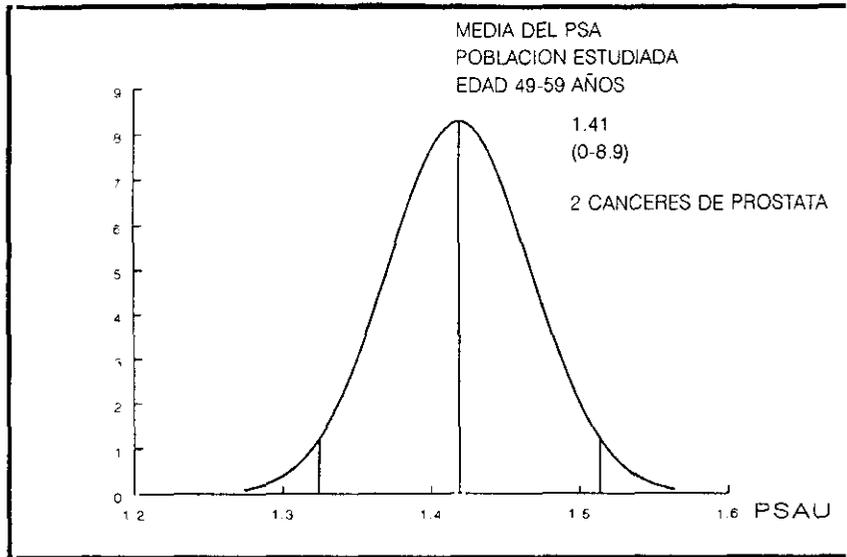


FIGURA 9

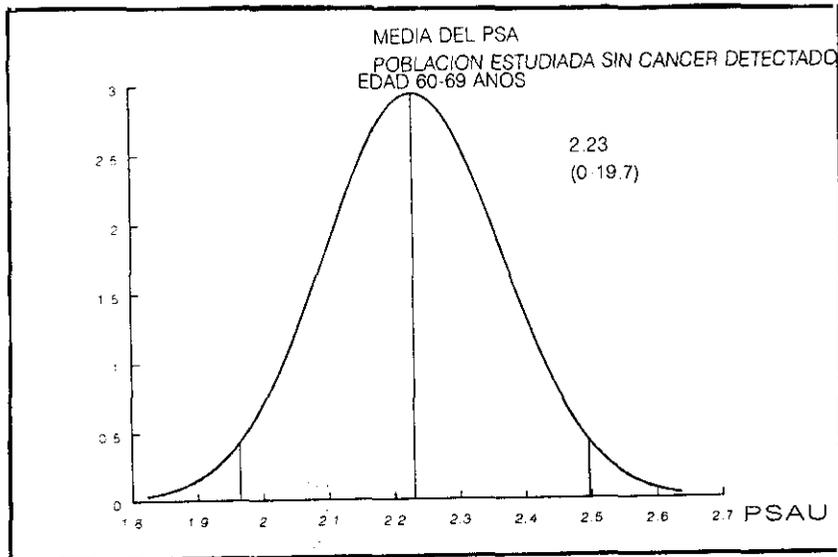
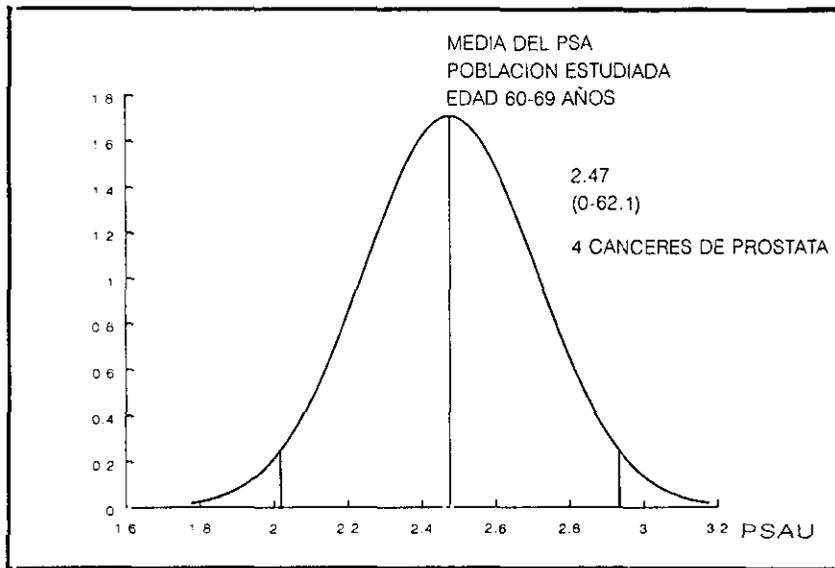


FIGURA 10

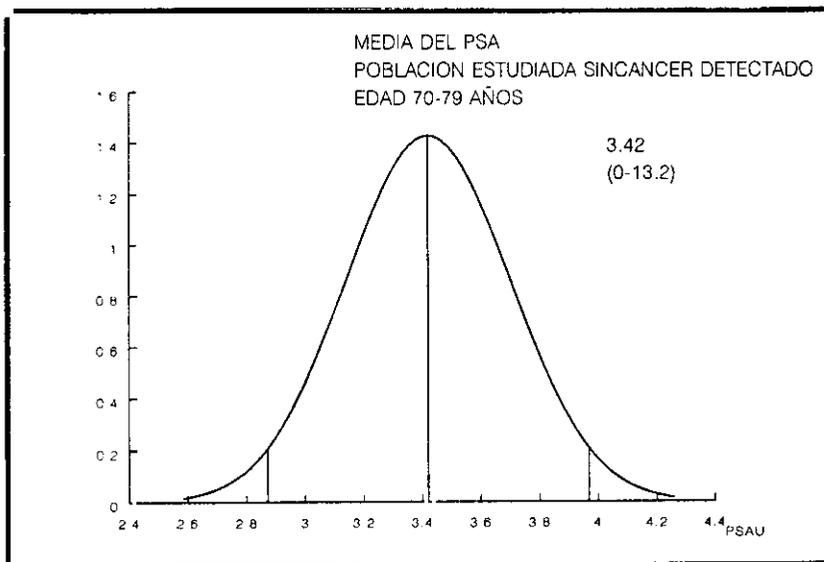
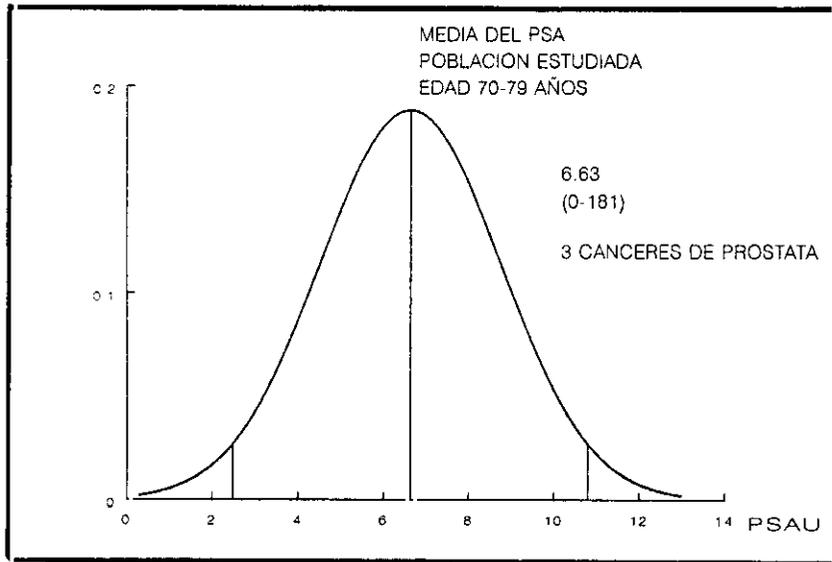


FIGURA 11

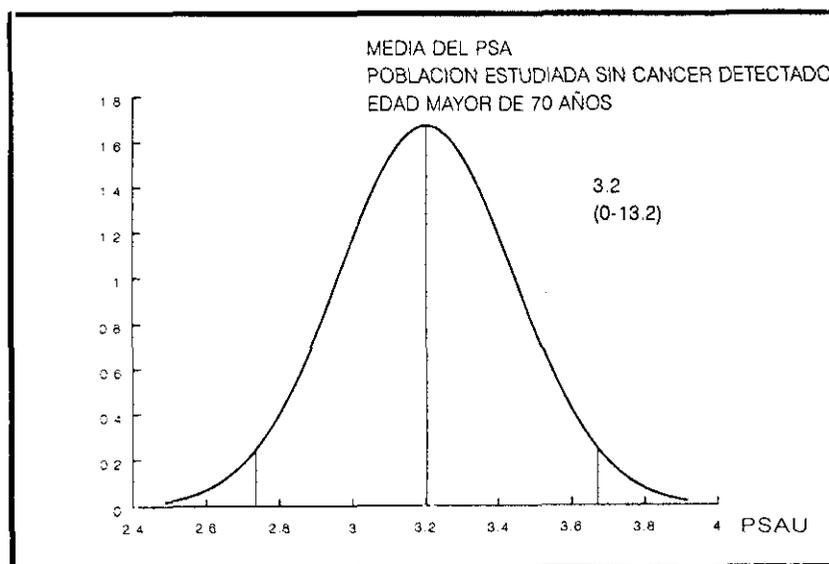
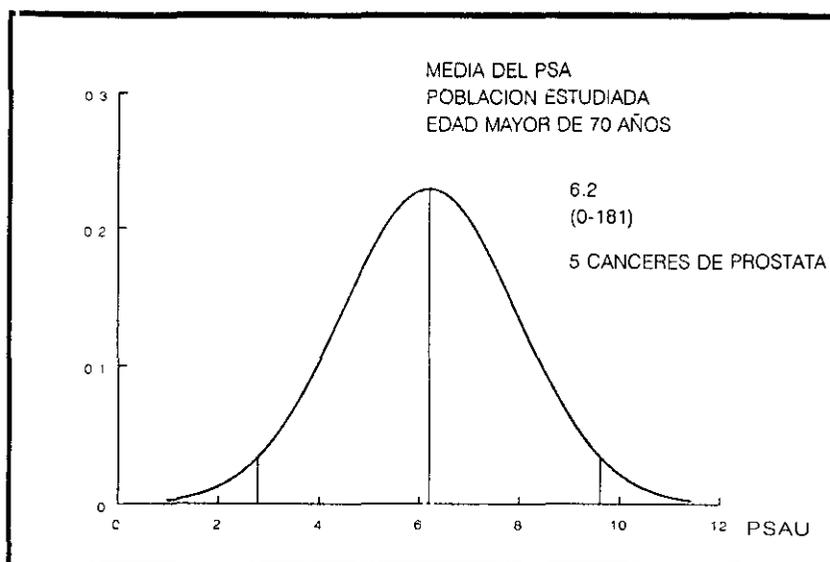


FIGURA 12

Debido al gran número de pacientes menores de 59 años, con cifras bajas de PSA, la distribución total de los resultados del PSA difícilmente se ajustaban a la normalidad, incluso excluyendo los casos con cáncer de próstata detectados, y realizando una transformación logarítmica de los datos. (*Fig. 13*)

El ajuste a la normalidad, significa que la distribución de los datos sea en forma de campana de Gauss, es indispensable para aplicar la mayoría de las pruebas estadísticas. Todo lo dicho anteriormente, y además el hecho que no todos los pacientes fueron sometidos a ECOTR, y por lo tanto desconocíamos su volumen prostático, nos dificultaba la investigación de una posible relación entre el PSA, el volumen y la edad, en nuestro grupo; lo que es importante a la hora de interpretar los resultados del PSA en pacientes ancianos y en pacientes con volúmenes prostáticos altos.

Para ello utilizamos un subgrupo de pacientes constituidos por aquellos a los que se les había realizado ECOTR, excluyendo el grupo con cáncer detectado. En estos pacientes conocíamos el volumen medido mediante ecografía, y sabíamos que no existía sospecha clínica, y en algunos casos patológica mediante biopsia, de CP. Al tener una distribución más homogénea en los diferentes grupos de edad, con diferentes tamaños prostáticos, y diferentes cifras de PSA, el conjunto de resultados de la cuantificación de antígeno si se ajustaba a la normalidad.

En este subgrupo tenían elevado el PSA por encima de la normalidad ( $>4$  ng/ml) un 71%, a pesar de no tener sospecha de malignidad (86 mediante biopsia y el resto sin sospecha clínica).

Las características del grupo son representadas en las siguientes tablas:

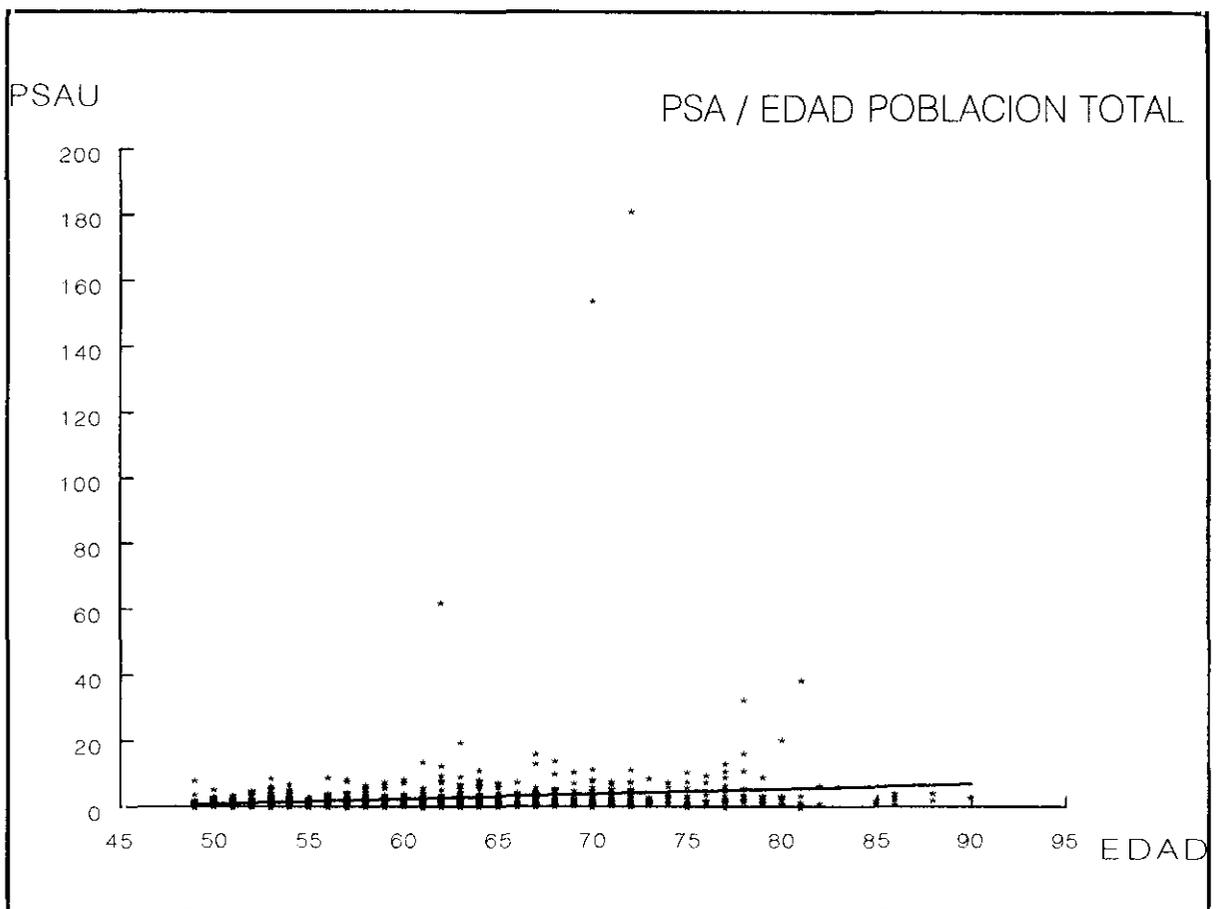


FIGURA 13

EDAD	FA (%)	PSA	FA(%)	VOLU.	FA(%)
49 - 59	43 (34.6%)	< 4	36 (29%)	< 30	45(36.2%)
60 - 69	48 (38.7%)	4 - 10	76(61.2%)	30 - 65	60(48.3%)
> 70	33 (26.6%)	> 10	12 (9.6%)	> 65	19(15.3%)

n=124

Media de edad: 64.29 (49-90)

Media del PSA= 5.47 (0-19.7)

Media del volumen: 40.96 (9.6-140.4)

EDAD	MEDIA VOLUMEN	DESVIACION
< 59 AÑOS	30.33 cc	9.62 - 64.73
59 - 69 AÑOS	38.88cc	10.23 - 106.16
> 69 AÑOS	57.84cc	16.64 - 140.45
VOLUMEN	MEDIA PSA	DESVIACION
< 30cc	3.21	0 - 13.9
30 - 65cc	6.25	1.2 - 19.7
> 65cc	8.38	2.3 - 13.2
EDAD	MEDIA PSA	DESVIACION
< 59 AÑOS	3.9	0.4 - 8.9
59 - 69 AÑOS	5.7	0.2 - 19.7
> 69 AÑOS	?	0 - 6.4

Según el test de análisis de varianza para un factor hemos encontrado diferencias significativas en los distintos grupos ( $p < 0.05$ ) y ( $p < 0.01$ ) respectivamente.

Hemos realizado un análisis univariante y otro multivariante mediante un tratamiento estadístico con un software comercial. Los coeficientes de correlación y determinación son los presentados en las siguientes tablas: (*Fig. 9*)

<b>PSA / EDAD</b>
-------------------

<b>n = 124</b>	<b>r = 0.22</b>	<b>r<sup>2</sup> = 0.049</b>	<b>p &lt; 0.05</b>
----------------	-----------------	------------------------------	--------------------

<b>PSA / VOLUMEN</b>
----------------------

<b>n = 124</b>	<b>r = 0.5250</b>	<b>r<sup>2</sup> = 0.275</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
----------------	-------------------	------------------------------	---------------------

**r = Coefficiente de correlación**. Mide la fuerza de asociación entre las variables estudiadas y puede variar entre "0" (no existe relación lineal entre los parámetros) y "1" (relación perfecta).

**r<sup>2</sup> = Coefficiente de determinación**

De los dos factores estudiados, el parámetro que más condicionó la variación del PSA fue el volumen prostático. (con una  $r = 0.52$  sobre una  $r = 0.22$  de menor grado). Las variaciones son las representadas en la figura (*Fig. 14*)

En el análisis multivariante, mediante regresión múltiple pudimos ver como el coeficiente de correlación aumentaba muy ligeramente con esta asociación. De todo esto podemos deducir como parte de los cambios en los valores del PSA debidos a la edad, en esta serie eran debidos a la asociación de esta con el volumen prostático elevado.

<b>PSA / EDAD/ VOLUMEN</b>
----------------------------

<b>n = 124</b>	<b>r = 0.5254</b>	<b>r<sup>2</sup> = 0.2761</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
----------------	-------------------	-------------------------------	---------------------

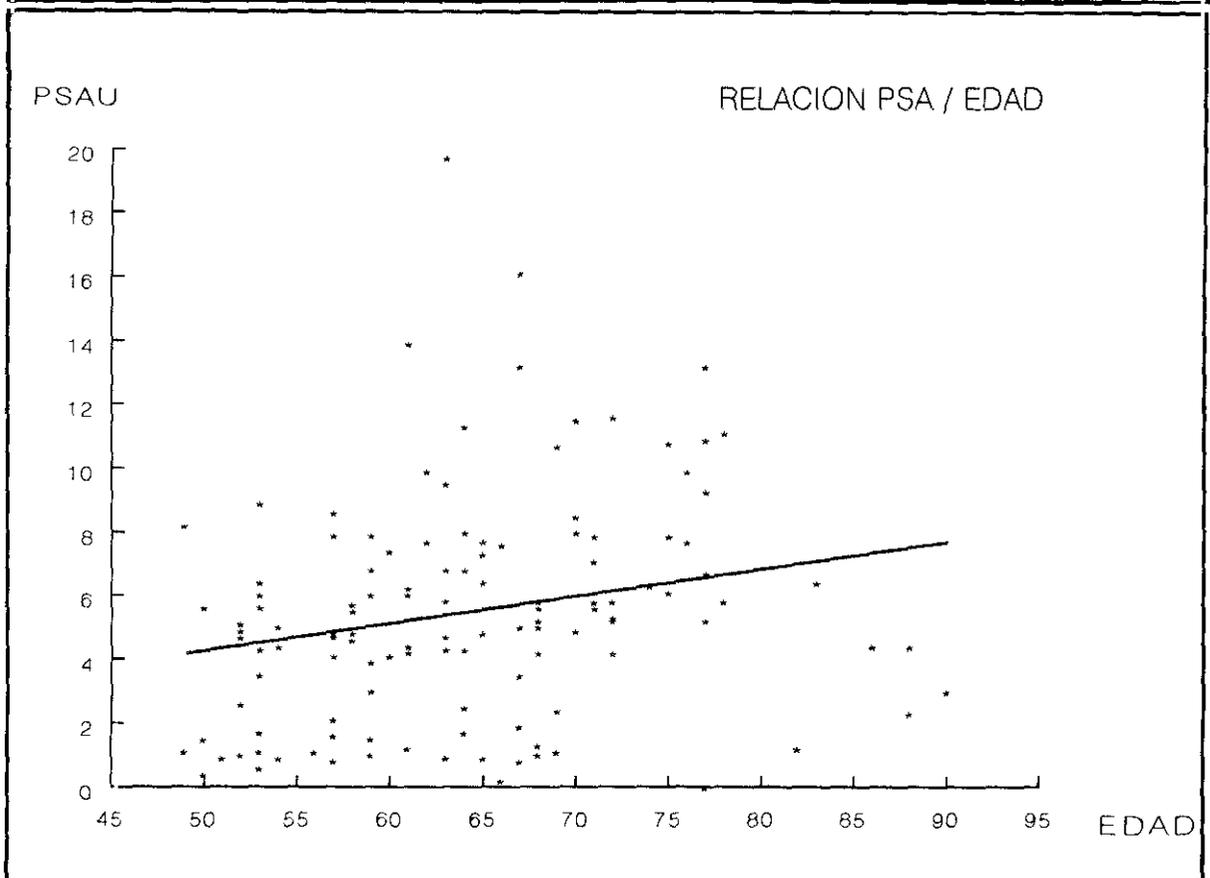
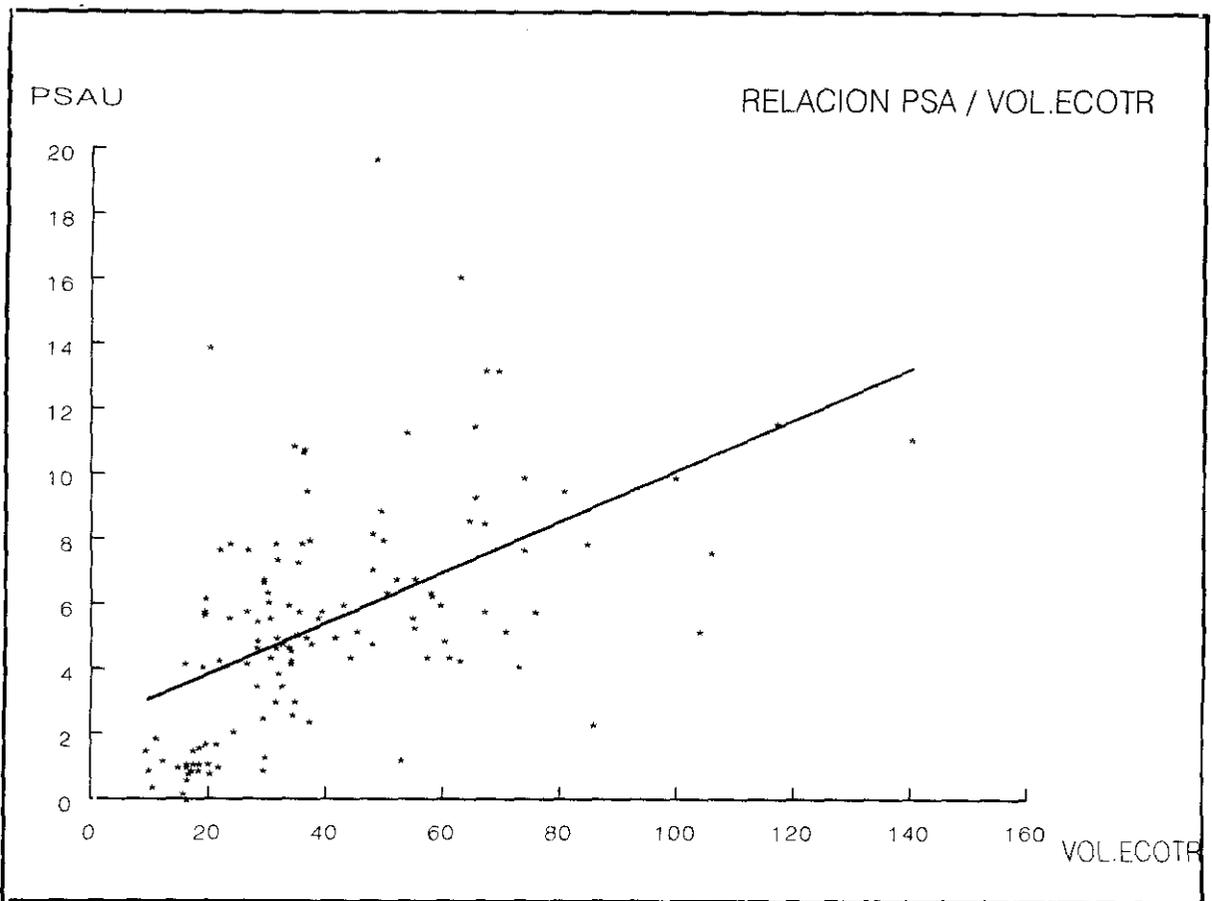


FIGURA 14

**d) Alteraciones del tacto rectal:**

Hemos encontrado un tacto rectal alterado en 55 participantes (5.07%) del grupo estudiado. (nódulo pétreo en 10; próstata pétreo en 3; y consistencia aumentada en 42). (n=1084)

No se pudo realizar el TR en 7 casos debido : en dos casos por falta de cooperación por el paciente; en dos casos las próstata estaba altas y dificultaban su exploración; en dos existía estenosis de ano y en uno fue muy doloroso por la existencia de fístula).

Los tactos que eran sospechosos fueron repetidos en la sala de ecografía. Cuando la ecografía no admitía dudas de la existencia de calcificación palpada en el tacto rectal este se informaba como normal. Esto ocurrió en 10 ocasiones.

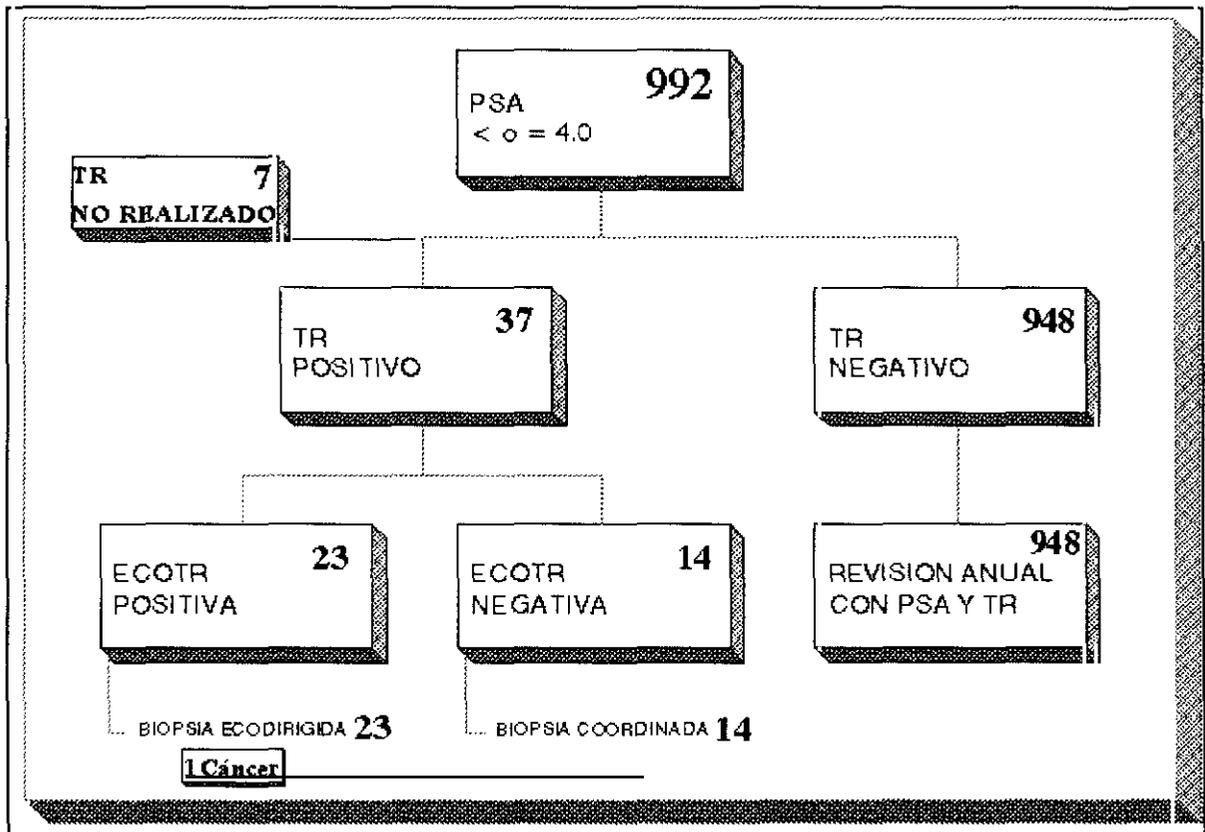
Los volúmenes prostáticos mayores se hallaban en el grupo de edad superior a 70 años

Aproximadamente un 9% de los hombres tenían niveles de PSA mayores de 4 ng/ml, un 5% sospecha en el TR y un 12.4% (136) tenían sospecha en uno o ambos test. 18 hombres (1.6%) tenían sospechosos ambos test, comparando con 81 (7.4%) que tenían positivo sólo el PSA y con 37 (3.3%) que tenían positivo sólo el TR.

**Comparación de participantes con sospecha en el examen digital o en los resultados del PSA**

	PSA (positivo)	PSA (negativo)	Total
TR (positivo)	18 (1.6%)	37 (3.3%)	55
TR(negativo)	81 (7.4%)	948 (86.8%)	1029
TR (no realizado)	0	7 (0.6%)	7
Total.Nº	99	992	1091

## e) Tasa de detección:

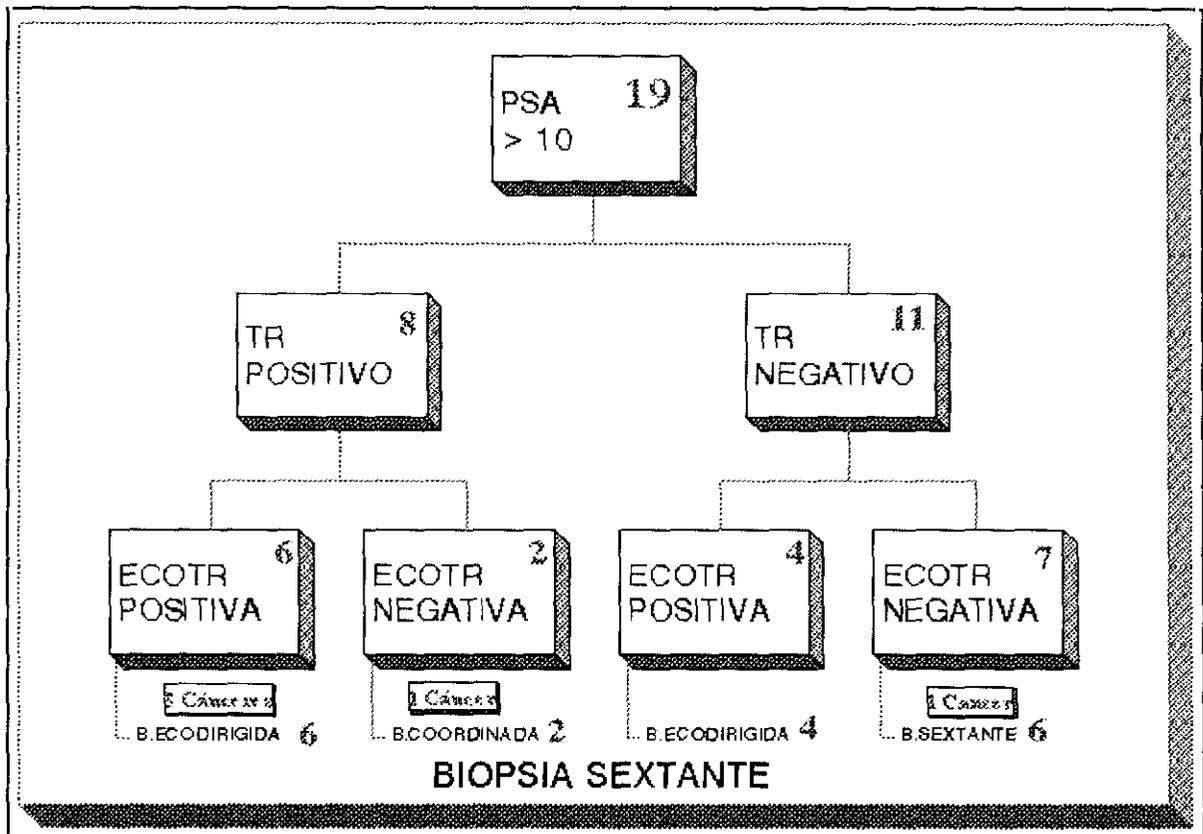


\* **PSA menor o igual a 4 ng/ml:** 992 (90.9%) tenían un PSA dentro de la normalidad .

-**Tacto rectal positivo:** Tenían TR positivo 37 (3.72%). Según nuestro protocolo, en todos ellos se realizó ECOTR. La **ECOTR fue positiva** (con alteraciones ecográficas) en 23 (62.1%), realizando biopsias ecodirigidas en todos ellos. En un caso se diagnosticó un **adenocarcinoma prostático**. La **ECOTR fue negativa** (dentro de la normalidad) en 14 casos (37.8%), practicando biopsia coordinada en todos ellos siendo informada como normal. En los casos en los que la DPSA era mayor de 0.15 se llevaba a cabo a la vez biopsia sextante.

-**Tacto rectal negativo:** Con TR negativo y PSA menor o igual a 4 ng/ml se localizaron 948 (95.56%), que serán controlados anualmente con PSA y TR.

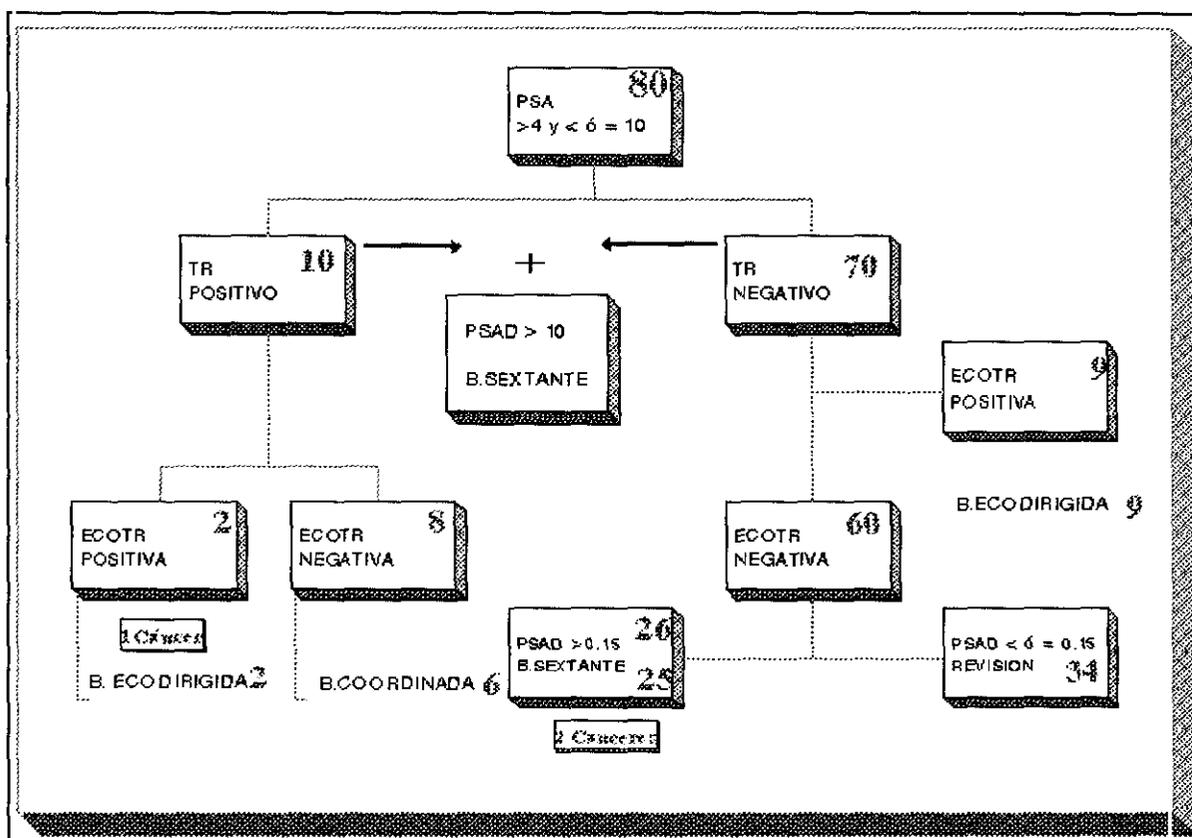
-**Tacto rectal no realizado:** En 7 casos (0.7%) no se pudo realizar el TR (2 pacientes no cooperaban; 2 tenían estenosis de ano; uno fístula dolorosa y en 2 la próstata estaba muy alta dificultando el TR)



\* *PSA mayor de 10 ng/ml:* 19 (1.74%) personas tenían un PSA mayor de 10 ng/ml.

-*Tacto rectal sospechoso:* El tacto rectal fue sospechoso en 8 (42.1%), realizando en todos ellos ECOTR. La ECOTR fue positiva en 6 practicando biopsia en todos ellos y detectando **cinco adenocarcinomas de próstata**. En 2 casos la ECOTR fue negativa y la biopsia resultó positiva en uno detectando **un adenocarcinoma de próstata**.

-*Tacto rectal negativo:* En este grupo se incluyeron 11 (57.8%) casos a los que se les practicó ECOTR. La ecografía fue positiva en 4, realizando biopsia en todos ellos, no detectando ningún adenocarcinoma. El grupo con ecografía negativa, fueron 7. Sólo se realizó biopsia a 6 debido a la intolerancia de uno de los pacientes. En este grupo se diagnosticó **un adenocarcinoma**. Cuando la DPSA era mayor de 0.15 se llevaba a cabo biopsia sextante adicional.



\*Psa mayor de 4 y menor o igual a 10 ng/ml: Tuvimos 80 casos (7.3%).

-**Tacto rectal positivo:** Tenían TR positivo y PSA entre 4 y 10 ng/ml, 10 pacientes (12.5%). En todos ellos se realizó ECOTR. La ecografía fue positiva en 2 (20%), practicando biopsia ecodirigida de la lesión y diagnosticando un **adenocarcinoma**. La ECOTR fue negativa en 8 (80%) no detectando ningún cáncer.

-**Tacto rectal negativo:** Tenían TR negativo y PSA entre 4 y 10 ng/ml 70 pacientes (87.5%). Se practicó ECOTR en todos ellos menos en uno debido a que durante este tiempo fue intervenido realizándose resección transuretral de próstata confirmando el diagnóstico anatomopatológico de HBP. La ECOTR fue positiva en 9 (13.04), practicando biopsia siendo esta negativa en todos ellos. La ECOTR fue negativa en 60 (86.95%). En este grupo la PSAD fue menor o igual a 0.15 en 34 (56.6%), siendo enviados a revisión controlándolos con PSA y TR anual. La PSAD fue mayor de 0.15 en 26 (43.3%), realizando biopsias sextantes en 25 (en un caso no se pudo realizar por mal estado del paciente), llegando al diagnóstico de **dos adenocarcinomas de prostata**.

Nosotros hemos calculado la tasa de detección de cáncer dividiendo el número de sujetos biopsiados con cancer entre el número total de sujetos estudiados, asumiendo que la tasa permanecería constante si todos los hombres con encuentros sospechosos fueran biopsiados.

En el grupo estudiado (1091) se han detectado 11 cánceres de próstata y 3 neoplasias intraepiteliales (PIN), demostrados por estudio histológico. *La tasa de detección alcanzada ha sido de 1.008%*. Si incluimos los casos de PIN, la detección alcanza al 1.28%.

La siguiente tabla muestra la distribución del número de personas examinadas, biopsias y cánceres detectados en los diferentes grupos de edad. Las tasa de detección son las mostradas a continuación para los diferentes grupos de edad, destacando las mayor detección en el grupo de mayores de 65 años. Hemos encontrado diferencias significativas entre los distintos grupos ( $X^2 = 11$   $p < 0.05$ )

EDAD	PERSONAS	BIOPSIAS	CANCERES	TASAS DETECCION
< 59	634	37	2	0.31%
60-64	186	19	2	1.07%
65-70	151	24	3	1.98%
> 70	120	17	4	3.33%
<b>TOTAL</b>	<b>1091</b>	<b>97</b>	<b>11</b>	<b>1.008%</b>

En la tabla siguiente representamos el número de CP detectados y el número de biopsias practicadas en relación con su indicación.(Nº/Total)

ECOTR	TACTO RECTAL		Nº CP/Nº Biopsias
	Neg. Nº/Total	Pos. Nº/Total	
Neg.	3/31	1/22	4/53
Pos.	0/13	7/31	7/44
<b>Total</b>	<b>3/44</b>	<b>8/53</b>	<b>11/97</b>

La tasa de detección del examen rectal fue 8 de 1091 pacientes (0.73%), y para la ECOTR fue 7 de 135 pacientes (5.1%) a los que se les practicó estudio ecográfico.

En el siguiente cuadro presentamos las cifras de PSA en relación con las ECOTR realizadas, las biopsias practicadas, y los CP detectados.

PSA	Nº	Nº ECOTR	Nº BIOPSIA	Nº CP
PSA < 4	992 (90.9%)	37 (3.7%)	37 (100%)	1
PSA 4-10	80 (7.3%)	79 (98.7%)	42 (53.1%)	3
PSA > 10	19 (1.7%)	19 (100%)	18 (94.7%)	7

Hemos encontrado alteraciones del PSA, es decir PSA > 4 ng/ml, en 99 pacientes (9.07%). En todos ellos se realizó ECOTR excepto en un enfermo operado de resección transuretral de próstata. En el grupo de PSA > 4 ng/ml se realizó biopsia en un 42 (53.1%) según nuestro protocolo. En el grupo con PSA > 10 ng/ml en todos, menos en un paciente

con intolerancia , se practicó biopsia. La tasa de detección para el PSA > de 4 fue de 10 pacientes (0.91%)

La densidad del PSA fue > de 0.15 en 54 de los pacientes a los que se practicó ECOTR. La tasa de detección de la densidad de PSA si sólo se consideran los enfermos a los que se les realizó ECOTR, fue alta del (7.4%) (10 pacientes de los 135 a los que se les llevó a cabo).

	Nº	NºBiopsias	NºCP
<b>PSAD &gt; 0.15</b>	54	53 (98.1%)*	<b>10</b>
<b>PSAD &lt; o = 0.15</b>	81	44 (54.3%)	<b>1</b>

Un paciente no fue sometido a biopsia por mal estado general

*Tasas de detección alcanzadas para los diferentes métodos diagnósticos*

	Tasa de detección	NºCP/NºPacientes
<b>Tacto rectal</b>	<b>0.73%</b>	8/1091
<b>PSA</b>	<b>0.91%</b>	10/1091
<b>ECOTR</b>	<b>5.1%</b>	7/135
<b>Total</b>	<b>1.008%</b>	11/1091

#### f) Tasa de biopsias

Hemos realizado 135 ecografías transrectales (12.37% del grupo total). En 97 casos (71.85% de la ecografías realizadas) se practicó biopsia, detectando 11 adenocarcinomas de próstata (11.34% de las biopsias realizadas).

*Se han biopsiado 97 pacientes de los 1091 participantes (8.8%)*

*Hemos necesitado realizar 8.8 biopsias para obtener un cáncer*

Las indicaciones últimas para realizar la biopsia han sido las siguientes según nuestro protocolo:

- PSA > 10 ng/ml (19 pacientes). Se han biopsiado 18
- TR + y PSA < 4 ng/ml (37 pacientes). Se biopsiaron 37
- TR+ y PSA 4-10 ng/ml (10 pacientes). Se biopsiaron 8
- PSAD > 0.15, TR- y PSA 4-10 ng/ml (26 pacientes). Se biopsiaron 25
- ECO +, TR- y PSA 4-10 ng/ml (9 pacientes). Se biopsiaron 9

De los 136 participantes con alteraciones en el TR o en el PSA se realizó biopsia en 97 (71.32%). No fueron sometidos a biopsia 4 pacientes debido a su estado de salud o razones personales y el resto fue debido a los criterios de nuestro protocolo. De estos cuatro pacientes 2 tenían TR+ y PSA 4-10; 1 TR- ,PSA 4-10 y PSAD >0.15 ; y 1 tenía PSA > 10 y TR -.

El porcentaje de biopsias aumenta en los diferentes grupos de edad, siendo del 5.8% en menores de 59 años y del 15.1% en mayores de 65 años.

No se realizó biopsia en un 96.2% de los pacientes con PSA < de 4ng/ml ; en un 47.5% del grupo entre 4 a 10 de PSA; en el 5.2% del grupo con PSA > de 10 ng/ml y en

el 3.6% de los pacientes con TR positivo.

En la tabla siguientes presentamos los valores predictivos encontrados según los resultados obtenidos de los test diagnósticos en los pacientes biopsiados.

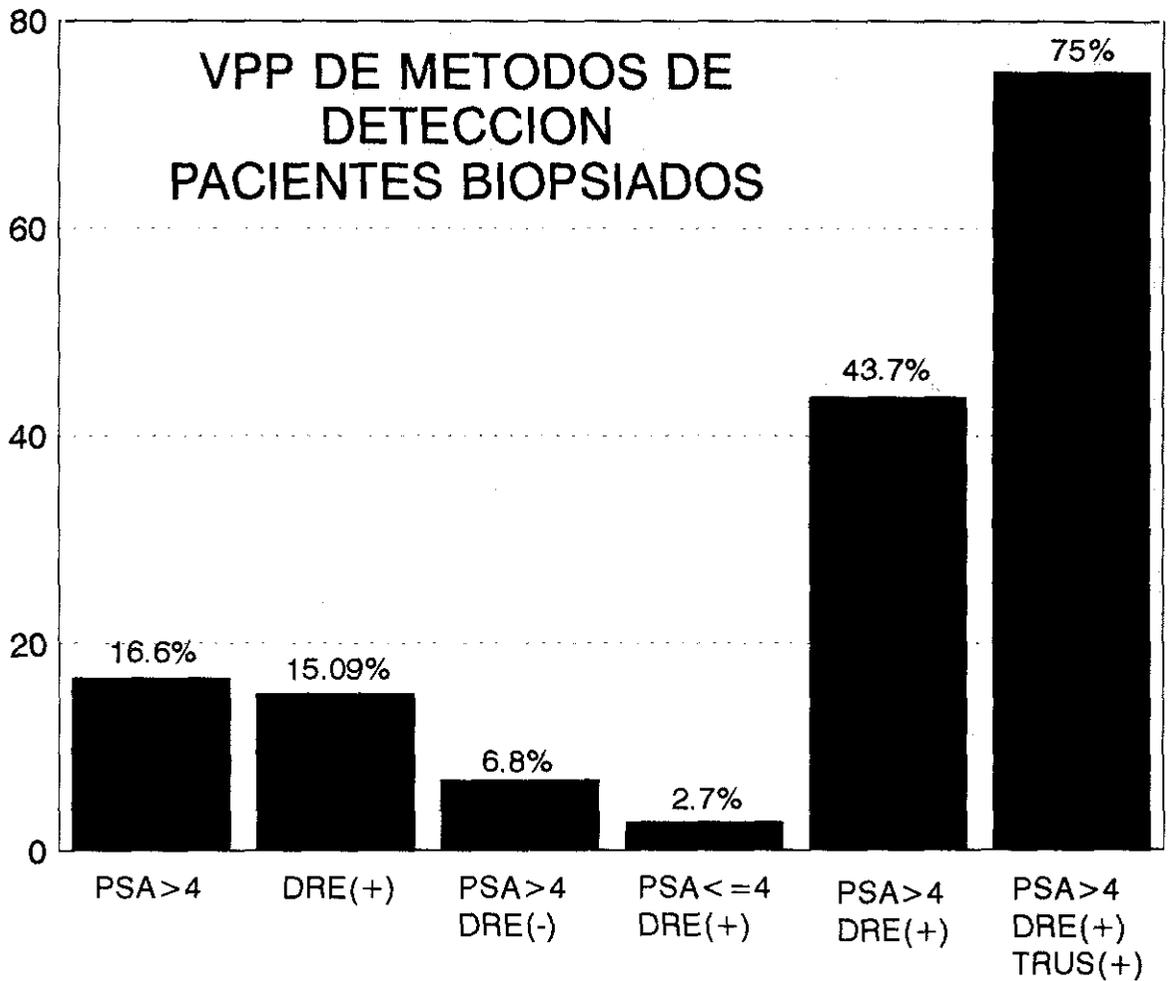
Valores predictivos positivos (% de sujetos con cáncer si el método de detección es sospechoso)

TR	ECOTR	PSA	VPP*	N° Ca./ N°Biopsias
-	-	> 4 ng/ml	16.6%	10/60
-	-	4-10 ng/ml	7.1%	3/42
-	-	> 10 ng/ml	38.8%	7/18
POS	-	-	15.09%	8/53
POS	-	< 4 ng/ml	2.7%	1/37
POS	-	> 4 ng/ml	43.75%	7/16
POS	-	4-10 ng/ml	12.5%	1/8
POS	-	> 10 ng/ml	75%	6/8
NEG	-	< 4 ng/ml	*	*
NEG	-	> 4 ng/ml	6.8%	3/44
NEG	-	4-10 ng/ml	5.8%	2/34
NEG	-	> 10 ng/ml	10%	1/10

\*VPP (Valor predictivo positivo)

TR	ECOTR	PSA	VPP	Nº Ca./ NºBiopsias
POS	POS	< 4 ng/ml	4.3%	1/23
POS	POS	> 4 ng/ml	75%	6/8
POS	POS	4-10 ng/ml	50%	1/2
POS	POS	> 10 ng/ml	83.3%	5/6
POS	NEG	< 4 ng/ml	0	0/14
POS	NEG	> 4 ng/ml	12.5%	1/8
POS	NEG	4-10 ng/ml	0	0/6
POS	NEG	> 10 ng/ml	50%	1/2
NEG	POS	< 4 ng/ml	*	*
NEG	POS	> 4 ng/ml	0	0/13
NEG	POS	4-10 ng/ml	0	0/9
NEG	POS	> 10 ng/ml	0	0/4
NEG	NEG	< 4 ng/ml	*	*
NEG	NEG	> 4 ng/ml	9.6%	3/31
NEG	NEG	4-10 ng/ml	8%	2/25
NEG	NEG	> 10 ng/ml	16.6%	1/6

\* No biopsiados en esta categoría, en cumplimiento de nuestro protocolo de estudio.



**DRE:** tacto rectal.  
**TRUS:** ultrasonidos.

**FIGURA 15**

EL VPP para el PSA fue mayor (16.6%) que el obtenido para el TR (15.09%), no encontrando diferencias significativas en el test de  $X^2$ . Cuando los niveles de PSA fueron mayores de 4 ng/ml pero el examen rectal fue negativo, el VP fue del 6.8%. Cuando el TR fue sospechoso pero el PSA fue menor de 4 ng/ml, el VPP fue sólomente de 2.7%. Cuando ambos fueron sospechosos, el VPP se incrementó a un 43.7%. La adición de la ECOTR aumentó el VPP a un 75%. En nuestra serie no obtuvimos biopsias positivas con TR sospechoso, y PSA y ECOTR negativas. Por el contrario con un PSA sospechoso pero TR y ECOTR negativas obtuvimos un 9.6% de detección (*Fig.15*).

**g)Características de los tumores detectados:**

En las siguientes tablas representamos las características , estadio clínico, patológico y plan terapéutico realizado en los pacientes con cáncer detectado:

**ESTADIO CLINICO DE LOS CANCERES DETECTADOS**

PAC	ED	SM	TR	PSA	DEN	BIO	ECO	RTx	G.O	CT	EST
MaG	80	SI	POS	20.4	0.72	ADC PD G-8	POS	-	-	-	T3C NX MX
MyG	71	NO	POS	154	2.59	ADC MD PD G-7	NEG	NEG	NEG	NEG	T2B NO MO
VBM	65	NO	NEG	6.3	0.35	ADC BD G-4	NEG	NEG	NEG	-	T1C NO MX
JCC	62	SI	POS	5.1	0.18	ADC BD G-4	POS	NEG	NEG	NEG	T2A NO MO
JCP	79	NO	NEG	32.6	0.79	ADC MD G-7	NEG	NEG	NEG	-	T1C NX MO
FCD	69	SI	POS	14.1	0.37	ADC MD G-5	POS	NEG	NEG	NEG	T2C NO MO
JCV	59	SI	POS	3.5	0.06	ADC BD G-?	POS	-	-	-	T2B NX MX
JCO	71	SI	POS	181	0.308	ADC MD PD G-?	POS	-	-	-	T3B NX MX
FEG	81	SI	POS	38.7	0.72	ADC BD G-?	POS	-	-	-	T3B NX MX
TFC	59	NO	NEG	6.9	0.27	ADC BD G-2	NEG	-	-	-	T1C NX MX
EFL	63	SI	POS	62.1	1.48	ADC BD G-?	POS	NEG	POS	-	T3B N2 MX

PAUTA SEGUIDA EN TUMORES DETECTADOS

PAC	ESTADIO CLINICO	ESTADIO PATOLOGICO	PAUTA TERAPEUTICA
MaG	T3C NX MX	- - -	OBSERVACION
MyG	T2B NO MO	pT3 NO MO	PROSTATECTOMIA RADICAL
VBM	T1C NO MO	- - -	PENDIENTE PROSTATECTOMIA RADICAL. MOTIVO PROPIO
JCC	T2A NO MO	PT3A NO MO GLEASON 4 BIEN DIF	PROSTATECTOMIA RADICAL
JCP	T1C NO MO	- - -	OBSERVACION
FCD	T2C NO MO	- - -	PENDIENTE PROSTATECTOMIA RADICAL
JCV	T2B NX MX	- - -	PENDIENTE FINALIZAR ESTADIAJE
JCO	T3B NX MX	- - -	PENDIENTE FINALIZAR ESTADIAJE OBSERVACION
FEG	T3B NX MX	- - -	OBSERVACION
TFC	T1C NX MX	- - -	PENDIENTE FINALIZAR ESTADIAJE POSIBLE PR
EFL	T3B N2 MX	- - -	PENDIENTE FINALIZAR ESTADIAJE

El grado tumoral, y el estadiaje en relación con los encuentros de PSA fueron los representados en la siguiente tabla:

ESTADIAJE	BIEN DIFEREN. PSA			MOD.DIFEREN. PSA			POBREM.DIFER PSA		
	<4	4-10	10	<4	4-10	10	<4	4-10	10
T1 (3)	0	2	0	0	0	1	0	0	0
T2A (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
T2B (2)	1	0	0	0	0	0	0	0	1
T2C (1)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
T3 (4)	0	0	2	0	0	0	0	0	2
<b>TOTAL (11)</b>	<b>BD = 6</b>			<b>MD = 2</b>			<b>PD = 3</b>		

De los tumores detectados, 7 (63.6%) eran localizados clínicamente, menores o iguales a T2c, y 4 fueron avanzados T3 (36.3%). De los 7 tumores localizados (4 fueron bien diferenciados, 2 moderadamente diferenciados y 1 pobremente diferenciado). De los tumores diferenciados y localizados, uno tenía un Gleason mayor de 5 y 2 tenían TR positivo es decir que su volumen posiblemente era superior a 0.5cc, se tratarían de tumores significativos con posibilidad de invadir la cápsula y vesículas seminales, pero teóricamente eran curables. De los tres tumores T1c dos tenían un Gleason superior a 5. Tres de los localizados tenían estudio ecográfico positivo (todos T2). En resumen 6 de los siete tumores localizados (85.7%) fueron tumores significativos con posibilidad de progresión. Cuatro de los siete tumores localizados (57.1%) fueron asintomáticos.

De los 4 tumores de estadio T3 , 2 eran pobre o moderadamente diferenciados, uno bien diferenciado y el otro tenía metástasis diagnosticadas mediante TAC. Todos tenían TR positivo, estudio ecográfico positivo así como sintomatología en el momento del diagnóstico.

Morfológicamente, 6 (54.4%) tumores fueron clasificados como bien diferenciados; 2 (18.18%) como moderadamente diferenciados, y 3 (27.2%) pobremente diferenciados. Sin tener todos los pacientes el estudio de extensión finalizado se ha detectado un caso de metástasis ganglionares.

Sólo un tumor fue diagnosticado con PSA < de 4 ng/ml, siendo bien diferenciado, localizado (T2b). Con PSA entre 4-10 fueron 3 cánceres todos localizados (2 T1 y 1 T2a). Con PSA > 10 ng/ml fueron detectados 7 cánceres, tres de ellos localizados (T1, T2B, T2C).

De los 8 tumores palpables 4 fueron localizados y de ellos sólo 1 T2a, comparando con los 3 tumores localizados que no fueron palpados. Menos de la mitad de los tumores con estadio localizado fueron no palpables (42.8%).

EL PSA detectó 6 cánceres localizados clínicamente (85.7%), mientras que el TR detectó 4 (36.3%). De los confinados clínicamente 3 (42.8%) se habrían perdido si sólo se hubiese utilizado el TR, y 1 (14.2%) se perdería si sólo utilizásemos el PSA.

Los cuatro cánceres avanzados tenían PSA y TR alterado.

Hemos encontrado diferencias en los VPP del PSA y del TR en pacientes biopsiados en relación con los grupos de edad no siendo significativas las diferencias según Chi cuadrado

EDAD	PSA(Nº/%)	TR(Nº/%)
49-59	16 (12.5%)	17(11.7%)
60-69	26(19.2%)	22(22.7%)
> 70	18(22.2%)	14(28.57%)

Debido a la corta serie de tumores detectados en algunas ocasiones no utilizamos estudios estadísticos debido a la imposibilidad por ser muestras pequeñas.

Al no tener todos los estudios finalizados y ser una muestra pequeña con pocos pacientes candidatos a prostatectomía radical, los estudios se realizarán sobre el diagnóstico de estadiaje clínico y no patológico, sabiendo que la mitad de los localizados clínicamente tienen extensión patológica a través de la cápsula<sup>42</sup>.

#### **h) Eficacia de los métodos diagnósticos.**

A continuación presentamos los diferentes valores predictivos, y tasas de sensibilidad y especificidad de los diferentes test diagnósticos utilizados.

En el apartado referido a tasa de biopsias, considerábamos pacientes biopsiados, en esta sección a la hora de establecer estos resultados consideramos a los pacientes no biopsiados como verdaderos negativos, es decir los consideramos libres de cáncer. Si no tomáramos esta consideración previa los resultados variarían sustancialmente.

	CANCER	NO CANCER	
TR +	8	47	55 VPP= 14.5%
TR -	3	1026	1029 VPN= 99.71%
	11 S=72.7(39.5-92.5)	1073 E=95.6(94.1-96.7)	1084

	CANCER	NO CANCER	
PSA > 4	10	89	99 VPP= 10.1%
PSA < o=4	1	991	1029 VPN= 99.90%
	11 S=90.9(57.3-99.4)	1080 E=91.7(89.9-93.2)	1091

	CANCER	NO CANCER	
ECOTR +	7	37	44 VPP= 15.9%
ECOTR -	4	87	91 VPN= 95.6%
	11 S=63.6(57.3-99.4)	124 E=70.1(61.2-77.8)	135

	CANCER	NO CANCER	
PSA > 10	7	12	19 VPP= 36.84%
PSA < 10	4	1068	1072 VPN= 99.6%
	11 S=63.6(31.8-87.5)	1080 E=98.8(98-99.4)	1091

	CANCER	NO CANCER	
PSAD > 0.15	10	44	54 VPP = 18.5%
PSAD < 0.15	1	80	81 VPN = 98.7%
	11 S = 90.9%	124 E = 64.5%	135

	CANCER	NO CANCER	
PSA > 4 TR +	7	11	18 VPP = 38.89%
NO	4	1069	1069 VPN = 99.6%
	11 S = 63.6(31.8-87.5)	1080 E = 98.9(98.1-99.4)	1091

	CANCER	NO CANCER	
TR + ECO +	7	24	31 VPP = 22.58%
NO	4	100	104 VPN = 99.6%
	11 S = 63.6(31.8-87.5)	124 E = 80.6(72.3-86.9)	135

	CANCER	NO CANCER	
PSA > 4 ECO +	6	15	21 VPP = 28.57%
NO	5	109	114 VPN = 95.6%
	11 S = 54.5(24.7-81.7)	124 E = 87.9(80.5-92.8)	135

	CANCER	NO CANCER	
PSA < 4 TR+	1	36	37 VPP = 2.7%
NO	10	1044	1054 VPN = 99.05%
	11 S=9.09(0.5-42.6)	1080 E=96.6(95.3-97.6)	1091

	CANCER	NO CANCER	
PSA > 4 TR-	3	78	81 VPP = 3.7%
NO	8	1002	1010 VPN = 99.21%
	11 S=27.27(7.4-60.4)	1080 E=92.7(91-94.2)	1091

	CANCER	NO CANCER	
PSA > 4 TR + ECO +	6	2	8 VPP = 75%
NO	5	122	127 VPN = 96.06%
	11 S=54.54	124 E=98.3	135

TABLA DE VALORES PREDICTIVOS PARA TODOS LOS PACIENTES

ENCUENTROS	VPP	PSA < 4	PSA > 4	PSA > 10
TR +	14.5%	2.7%	38.89%	62.5%
TR + y ECO-	4.1%	0	10%	50%
TR - y ECO +	0	0	0	0
TR + y ECO +	22.5%	4.3%	75%	83.3%

La tabla anterior muestra el valor predictivo positivo expresado en tanto por ciento de varias combinaciones de examen rectal, ecografía transrectal y determinaciones de PSA, determinadas en todos los pacientes considerando los no biopsiados como negativos. El valor predictivo positivo del TR sólo fue del 14.5%. Pero la combinación de diferentes métodos hizo posible predecir el cáncer con un mayor grado de exactitud. El VPP fue de 4.1 % para la combinación de TR y ECO negativa, y del 22.5% para el examen rectal positivo combinado con ecografía positiva. Incuyendo el PSA el VPP se incrementó a un máximo del 71% para la combinación de TR+, ECO+ y PSA mayor de 10ng/ml. En nuestro grupo un TR positivo con encuentros ecográficos normales ,y PSA normal, no consiguió detectar ningún cáncer.

A la hora de comparar el PSA versus el TR para la detección de cáncer. EL PSA detectó más tumores (90.9%, 10 de 11) que el examen rectal (72.72%, 8 de 11). De los cánceres 3 (27%) se habrían perdido mediante TR y detectados sólo por PSA, mientras que 1 (9%) se habría perdido por PSA y detectado sólo por TR. Cuando los dos métodos fueron utilizados en combinación 3 tumores más se detectarían que por TR sólo (incremento en un 37.5%) y 1 más que por PSA (incremento del 10%). La ecografía realizada para confirmar un TR + o un PSA + perdió un 36% de los cánceres detectados.

## **DISCUSSION**

## 5.-DISCUSION:

El primer dato que llama la atención a la hora de valorar los resultados de este estudio es la baja tasa de participación (21%) si los comparamos con otros trabajos. Gustafsson<sup>40</sup> y Schröder<sup>84</sup> refieren cifras de participación mayores (74%;34.1-36,1% respectivamente). En estudios americanos como los realizados por Catalona la participación no pudo ser valorada al realizar el reclutamiento por anuncio en prensa en una población no predeterminada.

La edad de inclusión se estableció por encima de los 49 años. Este límite de edad fue decidido debido a la baja detección del CP en varones menores de 50 años, menos del 1%, en estudios previos en EEUU<sup>14</sup>. No se estableció con antelación un límite superior debido a la intención inicial de establecer un índice de prevalencia en esta población. Sin embargo si influyó la edad, y más concretamente la expectativa de vida, a la hora de decidir el tratamiento<sup>14</sup>. La media de edad fue baja, de 59.32 años (58.91-59.74) a pesar que incluimos enfermos mayores de 75 años. Aproximadamente un 75% de los participantes tenían menos de 64 años. En otros estudios similares de screening la edad media de los participantes fue mayor (68+-8; 63 años)<sup>23,128</sup> y en otros como el de Gustafson<sup>40</sup> sólo un 59% eran menores de 64 años. Estos datos pueden influir como comentaremos más adelante en las menores tasas de detección encontradas en nuestro estudio. Todos nuestros pacientes fueron blancos, en contra de estudios americanos donde presentan cifras alrededor del 3% de pacientes de

color.

Autores como P. Walsh<sup>6</sup> refieren que aproximadamente, en EEUU, un 75% de los varones mayores de 50 años son *sintomáticos*. Sin embargo estudios como el publicado por Chute<sup>129</sup> refiere cifras del 13% en hombres entre 40-49 años y del 28% en mayores de 70 años considerados normales sin historia de enfermedad prostática ni otra cirugía urológica. De la misma forma estos autores demostraron que síntomas como nicturia, entrecortamiento, urgencia, vaciamiento incompleto estaban directamente relacionados con la edad<sup>128</sup>.

La sintomatología presentada por nuestros pacientes fue baja alrededor del 36.1%, cuantificando en el grupo en el que se realizó la valoración I-PSS un score menor de 5 en el 30%. La media de la calidad de vida fue entre placentera y agradable. Esto puede ser debido a la baja edad media de nuestros pacientes y quizás también al sistema de reclutamiento, realizado mediante carta personal dirigida a pacientes teóricamente asintomáticos a diferencia de otros estudios, como el de Catalana<sup>23</sup>, donde el sistema de inclusión fue mediante carta en prensa (53% sintomáticos). Muchos de los programas de screening no hacen referencia al número de pacientes sintomáticos incluidos, y otros refieren que sus pacientes son asintomáticos sin exponer el sistema de valoración practicado<sup>23,130</sup>. Como podemos observar nuestros datos se asemejan más a los referidos por Chute<sup>129</sup>, en población asintomática normal, que los referidos por otros autores, acercándonos más al concepto de población de screening asintomática que definimos en el apartado de introducción. Autores como Catalana<sup>128</sup> no encuentran diferencias significativas en las tasas de detección entre pacientes con síntomas y los pacientes sin síntomas. Sin embargo Cooner<sup>21</sup> presenta, en un estudio de

detección precoz con gran número de sintomáticos, alcanzando una tasa de detección del 15%, diferente a la conseguida por Catalana<sup>128</sup> del 4%. En nuestra serie 7 pacientes con cáncer detectado fueron sintomáticos (63.6%) y 4 (36.6%) no. Todos los tumores en pacientes asintomáticos fueron localizados y todos los avanzados ocurrieron en pacientes sintomáticos.

El PSA está distribuido de forma bimodal por edades. Se ha observado que su concentración es alta en el nacimiento, disminuye a los 6 meses de edad y desaparece de los 12 meses a los 10 años, volviendo a aumentar a partir de esta edad hasta que se alcanza la maduración completa de la próstata. Estas fases comprenden períodos similares a los de secreción de testosterona y por ello se cree que tenga dependencia hormonal, igual que las calicreínas<sup>104</sup>.

Es conocida que la media del PSA es diferente con *la edad*, independiente de otros factores. Muchos estudios lo corroboran, como los descritos en la próxima tabla. En un trabajo realizado por Carter<sup>32</sup>, en relación con cambios longitudinales en los valores del PSA, en pacientes sin HBP o cáncer, no mostraba diferencias significativas con la edad, sin embargo Babaian<sup>33</sup>, encuentra una relación significativa en la cifras del PSA en relación de la edad cuando el volumen de la glándula era considerado. Con el envejecimiento, se producen muchos cambios microscópicos y macroscópicos que afectan a la concentración del PSA en el suero. Independiente del tamaño prostático, otros factores que pueden alterar sus cifras son la existencia de prostatitis subclínicas, isquemia prostática o infarto. Son muchos los estudios realizados a este respecto y que confirman el aumento en la media del PSA con

la edad<sup>34</sup>. En un esfuerzo por determinar las relaciones entre el PSA y la edad, Oesterling y asociados<sup>35</sup>, realizaron un estudio retrospectivo en 471 hombres en los cuales la determinación de PSA, TR y ECOTR no reveló CP. En estos hombres se calculó el volumen prostático mediante ECOTR. Estos autores encontraron que la media del PSA se elevó con cada década de edad. En pacientes entre 40 a 79 años el PSA se correlacionó con la edad ( $r=0.43$ ;  $p<0.0001$ ). Con el uso de un percentil de 95 %, los rangos de PSA en relación con la edad fueron los siguientes. Fue de 0.0 a 2.5 ng/ml para hombres de 40 a 49 años, de 0.0 a 3.5 ng/ml para hombres de 50 a 59 años, de 0.0 a 4.5 ng/ml en el grupo de edad de 60 a 69 y de 0.0 a 6.5 ng/ml en el grupo mayor de 70 años. Estas observaciones también han sido referenciadas por otros autores como Dalkin y cols.<sup>36</sup>, en un estudio realizado en 5220 pacientes, encontró que el límite normal para el percentil 95 fue de 3.7 ng/ml en el grupo de 50 a 54 años, de ng/ml en hombres de 55 a 59, de 5.4 ng/ml para hombres de 60 a 64 años, de 6.2 ng/ml en hombres de 65 a 69, y de 6.6 ng/ml en hombres entre 70 a 74 años. Crawford y cols<sup>37</sup>, publicaron el mismo fenómeno en los datos obtenidos durante Prostate Cancer Awareness Week, 1992. En una comunidad bien controlada de 500 hombres sin evidencia de CP, encontró un incremento en la media del PSA en relación con los grupos de edad. La media del PSA fue de 1.5 ng/ml para hombres de 40 a 49 años, 1.6 ng/ml en hombres de 50 a 59 años, de 3.1 ng/ml en hombres de 60 a 69 y de 3.3 ng/ml en hombres de 70 a 79 años. Datos similares fueron los publicados por Brawer<sup>130</sup> en un estudio de screening de 1249 hombres mayores de 50 años. En este grupo la media de PSA fue de 2.9 ng/ml, para hombres de 50 a 59 años (17.8%) fue de 1.62 ng/ml, en hombres de 60 a 69 años (48%) fue de 2.7 ng/ml, en hombres de 70 a 79 años (29.2%) fue de 3.1 ng/ml, y en

hombres mayores de 79 años (5%) la media fue de 8.8 ng/ml.

El uso de la referencia específica para la edad da mayor sensibilidad que el la media de PSA para menores de 60 años y mayor especificidad para mayores de 60<sup>1</sup>.

En relación PSA-EDAD, el rango que podría tomarse como normal para pacientes entre 60 y 79 años es de 0.0 a 4.0 ng/ml disminuyendo este con la edad y aumentando con ella. De esta forma, por un lado, cánceres de próstata significativos podrían detectarse tempranamente en estadios curables en hombres jóvenes con gran beneficio de la terapia curativa, y por el otro procederes diagnósticos innecesarios no se realizarían rutinariamente en hombres con poca expectativa de vida por su enfermedad o que no serían beneficiados por la terapia<sup>1</sup>.

En la siguiente tabla presentamos los resultados de las determinaciones del PSA presentadas por distintos autores distribuidas por grupos de edad.

RELACION DE EDAD CON PSA

EDAD	< 4 ng/ml. No(%)	4.1-10 ng/ml. No(%)	> 10 ng/ml No(%)
< 50(n=58) <sup>33</sup>	56(96.6)	1(1.7)	1(1.7)
<b>50-59</b>			
n=92 <sup>33</sup>	82(89.1)	8(8.7)	2(2.2)
n=222 <sup>130</sup>	207(93.2)	14(6.3)	1(0.5)
n=629 <sup>23</sup>	613(97.0)	12(2.0)	4(1.0)
n=360 <sup>41</sup>	309(85.8)	34(9.4)	17(4.7)
<b>Total(n=1303)</b>	1211(93.0)	68(5.2)	24(1.8)
<b>60-69</b>			
n=188 <sup>33</sup>	149(79.3)	32(17.0)	7(3.7)
n=600 <sup>130</sup>	514(85.7)	68(11.3)	18(3.0)
n=737 <sup>23</sup>	669(91.0)	53(7.0)	15(2.0)
n=748 <sup>41</sup>	530(71.0)	140(18.7)	78(10.4)
<b>Total(n=2273)</b>	1862(81.9)	293(12.9)	118(5.2)
<b>&gt; 70</b>			
n=70 <sup>33</sup>	44(62.9)	23(32.9)	3(4.3)
n=427 <sup>130</sup>	341(79.9)	67(15.7)	19(4.4)
n=287 <sup>23</sup>	234(81.5)	42(14.6)	11(3.8)
n=699 <sup>41</sup>	366(52.4)	192(27.5)	141(20.2)
<b>Total(n=1483)</b>	985(66.4)	324(21.8)	174(11.7)

En nuestros resultados hemos encontrado también diferencias entre el PSA y la edad en las distintas décadas. Nuestros datos se han acercado más a los presentados por Crawford<sup>37</sup> y Brawer<sup>130</sup>, que los observados por Dalkin<sup>36</sup> quizás por tratarse de grupos más parecidos. Cuando analizamos el grupo de participantes totalmente estudiados en el cual detectamos los cánceres de próstata, y determinamos las medias del PSA para las diferentes edades en este grupo y en el grupo de hombres sin cancer, observamos como estas disminuían en función del número y tipo de tumores detectados, asemejándose en el grupo sin cáncer todavía más a las cifras referidas por Crawford<sup>37</sup>. Sin embargo, seguían existiendo diferencias significativas en la media del PSA, entre los diferentes grupos de edad, en ambas poblaciones.

Como presentamos en los resultados, determinamos un subgrupo de hombres en el que calculamos el volumen prostático mediante ECOTR y del que excluimos los cánceres detectados, con el fin de ver el influjo de este y la edad en las cifras del PSA. Observamos como el mayor determinante de la variación del PSA, en este grupo, fue el volumen, influyendo en menor medida la edad.

El CP, en EE.UU, es un problema serio de salud. Tradicionalmente un tacto rectal positivo, la existencia de sintomatología en los pacientes (o ambos) habían sido usados como indicadores para la biopsia prostática. Utilizando estas indicaciones alrededor del 65% de los pacientes con un nuevo diagnóstico de CP tenían un tumor clínicamente localizado al tiempo de la detección<sup>42</sup>. Sin embargo, después del estadiaje quirúrgico, menos de la mitad de los pacientes con CP clínicamente localizado tenían la enfermedad confinada al órgano en el análisis patológico.

Es conocido como sólo la enfermedad confinada al órgano puede ser erradicada con prostatectomía radical<sup>42</sup>. Con las indicaciones tradicionales diagnósticas sólo un tercio de los pacientes con nuevo diagnóstico de CP son identificables en un potencial estadio "curable". Estas consideraciones han llevado a diferentes autores como Andriole<sup>42</sup>, a defender que hasta que no sea desarrollada una terapia efectiva para el CP no confinado, la única forma que disponemos para disminuir la morbilidad y mortalidad del CP es la detección de un mayor número de tumores patológicamente localizados.<sup>42</sup>

El objeto principal de este trabajo fue determinar los resultados de un programa de screening en una población española, Getafe (Madrid), y determinar la tasa de detección alcanzada. Como expusimos en los resultados esta fue del 1.008%. Si la comparamos con la presentada por otros autores este porcentaje es bajo.

En Suecia Gustafsson<sup>40</sup> en 2400 hombres, detectó un 3.6% practicando biopsias ante un TR+ o una ECOTR+ independientemente del PSA y posible nueva biopsia si el PSA fuese > 7 ng/ml, biopsiando de esta forma a un 21% de la población estudiada, y necesitando 5.7 biopsias por cancer.

Schröder<sup>84</sup>, en Holanda, en su primer estudio piloto, en 554 hombres, detectó un 1.8% de CP en pacientes con PSA < 9.9 (si PSA era > 10 ng/ml los datos se dividían entre dos), aplicando TR, ECOTR, biopsiando un 7.9 % por alteraciones del TR o ECOTR y necesitando 4.4 biopsias por cáncer.

En EEUU Catalona<sup>23</sup> en su primer estudio, en el grupo de 1653 hombres, detectó un 3% tumores mediante PSA sólo como estudio inicial con 9% de biopsiados y 3 biopsias por caso de cancer (no aportó información sobre los casos con PSA < 4 ng/ml). En este mismo

trabajo en su grupo control de 300 pacientes sometidos a biopsia prostática por tener TR sospechoso, PSA elevado o ECOTR anormal la tasa de detección alcanzó el 24%. En su segundo estudio<sup>128</sup>, en 6630 hombres, consiguió un 4.5% de detección mediante PSA y TR en el estudio inicial, biopsió un 20% y necesitó 5 biopsias para obtener un cáncer.

Brawer<sup>130</sup>, en un grupo de 1249 varones mayores de 50 años, detectó un 2.6% de tumores mediante TR y biopsia ecodirigida, si el nivel previo de PSA era mayor de 4 ng/ml. El 56 % de los varones con PSA elevado fueron biopsiados.

Cooner y cols.<sup>21</sup>, en un grupo de 1807 hombres (la mayoría de ellos sintomáticos), consiguió una tasa de detección del 14.6%, mediante TR y determinación de PSA y ECOTR, practicando biopsia en el 46.2%, necesitando 3 biopsias por cáncer.

En la serie de la American Cancer Society (ACS)<sup>131</sup>, en un estudio multicéntrico de 2425 varones, realizaron TR y ECOTR a todos los pacientes. Si en alguna de estas pruebas existía sospecha de CP, se procedió a la biopsia. De manera retrospectiva se analizaron las determinaciones del PSA en 92% de los casos. De esta forma se consiguió una tasa de detección del 2.4%. Encontraron relación entre la elevación del PSA y un mayor número de biopsias. No practicaron biopsia ante elevación del PSA sólo aludiendo a la asociación frecuente entre HBP e incremento del PSA. Sin embargo en todos los pacientes que biopsiaron por tener PSA > 10 ng/ml detectaron cáncer en todos ellos. El VPP del PSA o del TR aumentaron cuando los otros estaban alterados.

Son muchos los estudios realizados y las diferentes pautas diagnósticas utilizadas. ***Con la nuestra se biopsiaron 8.8% necesitando realizar 8.8 biopsias para detectar un cáncer.*** Hemos detectado menos cánceres que en otros estudios referidos a poblaciones donde

la alta incidencia del CP está demostrada. Como ya hemos referido, el CP se caracteriza por marcadas diferencias de un país a otro. Existen diferencias de 120 veces entre áreas de menor riesgo (Shangai: 0.84 por 100.000) y de mayor riesgo (negros del Condado de Alameda en California: 100,20 por 100.000) de padecer CP<sup>132</sup>. Las tasas más altas de incidencia se observan en EEUU, Canada y Escandinavia. Las tasas más bajas se han encontrado en países orientales: Japón, Singapur y China<sup>132</sup>.

Cifras comunicadas en el último Congreso Nacional de Urología (Mayo 1994)<sup>9</sup>, refieren una tasa de incidencia de 22.2 por 100.000 varones en un área de Madrid próxima a la nuestra. Datos inferiores a los referidos por ACS<sup>2</sup>, que para 1993 estimaron la aparición de 165.000 nuevos casos en EEUU (tasa superior a 100 por 100.000 varones).

En una publicación de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) de 1991 sobre los registros de cáncer procedentes de 13 hospitales españoles, en 8369 varones con cáncer, se observó como el CP ocupaba el séptimo lugar en frecuencia en el sexo masculino (**Fig. 16**). Llama la atención la diferencia existente con estadísticas americanas y francesas donde el CP ocupa el tercer lugar después del cáncer de pulmón y piel<sup>133</sup>. En la misma figura representamos los datos de la AECC de 1992 donde siguen persistiendo estas diferencias<sup>134</sup> (**Fig. 16**). Estos datos concuerdan con los expuestos en el Congreso Nacional de Urología (Mayo 1994) de diferentes grupos que refieren frecuencias del CP respecto las restantes neoplasias urológicas del 22.8 al 44.7%<sup>10,11</sup>, en los cuales se aprecia como en la mayoría de los casos el CP no es el tumor urológico más diagnosticado.

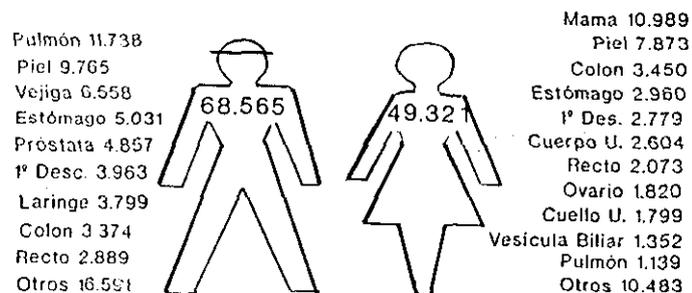
A pesar de las restricciones conocidas de los hallazgos epidemiológicos basados en estudios de mortalidad, estos siguen representando un elemento básico en el conocimiento de

**RESUMEN DE 10 REGISTROS HOSPITALARIOS DE TUMORES  
LOCALIZACIONES MAS FRECUENTES**

LOCALIZACIONES SEXO MASCULINO	NºCASOS	%
162-PULMON	1176	14
173-PIEL	685	8
188-VEJIGA	632	7.5
152-154-COLON-RECTO	543	6.5
161-LARINGE	460	5.5
185-PROSTATA	404	5
151-ESTOMAGO	331	4
140-149-BOCA	186	2
196-GANGLIOS	123	1.5
200-LINFOMA	104	1
OTROS	3725	44.5
<b>TOTAL</b>	<b>8369</b>	<b>100</b>

Asociación Española Contra el Cáncer. Estadística 1991<sup>133</sup>

*Número anual teórico de nuevos  
casos de cáncer en España*



Asociación Española Contra el Cáncer. Estadística 1192<sup>134</sup>

<b>Poblaciones con exceso estadístico de mortalidad</b>	<b>Poblaciones con defecto estadístico de mortalidad</b>
Vizcaya, Castellón, Las Palmas y Málaga	Guadalajara, Soria y Madrid

Cayuela y cols.<sup>132</sup>

**FIGURA 16**

la enfermedad. Cayuela y cols<sup>132</sup>, obtuvieron la distribución geográfica de la tasa mortalidad en España del CP durante 1980-84, sobre datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística. Se observó como incluso en nuestro país existen diferencias significativas en las distintas zonas(*Fig. 16*). Las causas de estas diferencias permiten sospechar la relación de factores ambientales y dietéticos.

Según el registro de defunciones de la Comunidad de Madrid de 1991<sup>135</sup>, los fallecimientos debidos al CP han aumentado anualmente, detectando en 1991 431 casos, lo que da una tasa de mortalidad alrededor del 18.2 por 100.000 varones.

Cayuela<sup>132</sup>, entre 1980-84 encontró 3210 casos año en España, lo que da una tasa alrededor del 17.8 por 100.000 varones. Monge<sup>136</sup>, refiere una tasa del 18.1 por 100.000 en España. La tasa referida por la ACS<sup>2</sup>, en 1993 en EEUU fue de 35.000 (aproximadamente una tasa de 32 por 100.000 varones).

Todos estos datos nos demuestran una distribución geográfica de la incidencia del CP, difícil de establecer al no conocer la verdadera prevalencia.

Por otro lado el hecho de que un 75% de los participantes tuviera una edad menor de 64 años puede haber contribuido también a una menor detección debido a que la tasa correspondiente a su edad también es más baja (en el grupo de menos de 64 años la tasa fue del 0.48% y en el grupo mayor de 64 años del 2,6%). Con nuestra pauta diagnóstica el número de biopsias fueron menores que en otros estudios a pesar de todo necesitamos un mayor número de biopsias para detectar un cáncer. Según las diferentes pautas diagnósticas empleadas hemos podido ver como una mayor tasa de detección va unida a un mayor número de biopsias como lo demuestran los dos estudios realizados por Andriole y Catalona<sup>42</sup>.

Diferentes series han evaluado grupos de pacientes viendo la posibilidad de *utilización del TR* como screening del cáncer de próstata, encontrando en él suficientes datos para el análisis.<sup>137,138</sup>

En las tablas siguientes representamos los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y tasas de detección conseguidos por diferentes autores con el TR.

**TACTO RECTAL EN EL SCREENING DEL CANCER DE PROSTATA**

AUTOR	PACIENTES	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Chodak <sup>138</sup>	2131	100%	94.6%
Gilbertsen <sup>139</sup>	5856	100%	_____
Imai <sup>140</sup>	5770	100%	90%
Lee <sup>141</sup>	784	45.5%	97.5%
Thompson <sup>142</sup>	2005	100%	97.6%
Waller <sup>143</sup>	480	100%	96.9%

Este gráfico resalta como, con la excepción de la serie de Lee (comparando TR y ECOTR), las tasas de sensibilidad obtenidas fueron del 100%. La sensibilidad fue calculada mediante la división entre el número de tumores palpables y el número de tumores detectados. Lee señala que la adición de ECOTR al TR, en su serie doblaba el número de tumores detectados<sup>141</sup>.

En cuanto a la especificidad observamos como a excepción de la serie de Imai<sup>140</sup> (en la cual el número exacto es omitido), esta generalmente excede el 95%.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y tasa de detección han sido estudiadas por múltiples autores<sup>144,145,22</sup>. Sin embargo, como en el caso del PSA, los valores

del TR son difíciles de interpretar, debido a que los falsos negativos no son obtenidos ya que las próstatas normales no son examinadas patológicamente<sup>1</sup>. La tasa de detección alcanzada por estos autores varía del 1.3 al 1.7%.

<b>SENSIBILI.</b>	<b>ESPECIFICI.</b>	<b>VALOR P.P.</b>	<b>TASA DETECC.</b>
69-89% <sup>134,140,141</sup>	84-98% <sup>134,140,141</sup>	26-35% <sup>134,140,141</sup>	1.3-1.7% <sup>134,140,141</sup>

Los valores de sensibilidad y especificidad alcanzados en nuestra serie (72.7% y 95.6% respectivamente) fueron similares a los referidos por los autores anteriores. Sin embargo las tasas de detección (0.73%) y valor predictivo positivo (14.5%) fueron inferiores a las referidas anteriormente. Esto puede estar en relación con las tasas globales bajas obtenidas en el estudio. Sin embargo como veremos más adelante esta tasa de detección para el TR es inferior a la conseguida por el PSA y la ECOTR al igual que en las otras series. El VPP a pesar de ser bajo es superior al alcanzado mediante el PSA, quizás debidas al hecho que los TR fueron realizados dos veces para confirmar el diagnóstico, e incluso practicando ECOTR, disminuyendo así el número de falsos positivos y aumentando el VPP. En este grupo con TR positivo todos menos dos fueron biopsiados. Si analizamos los VPP de los pacientes biopsiados, observamos como es mayor para el PSA(16.6%) sobre el TR (15.09%) sin existir diferencias significativas.

Hemos encontrado alteraciones del TR en un 5.07%. inferior a las encontradas por Gustafsson<sup>40</sup> y Catalona<sup>22</sup> (10.9 y 15% respectivamente) .Catalona<sup>128</sup>, en un trabajo multicéntrico encuentra diferencias en el VPP entre sus distintos centros desde un 7 a un 22%, reflejando la variabilidad de este test diagnóstico. En nuestra serie, si sólo hubiésemos utilizado el TR como método de detección se habrían perdido un 27.2% de los tumores.

Catalona y cols.<sup>23</sup>, en su serie de 1653 hombres sanos teóricamente asintomáticos mayores de 50 años realizó determinaciones del PSA. Los pacientes con cifras de PSA mayores de 4.0 ng/ml fueron sometidos a TR y ECOTR. Un grupo control de 300 hombres fue usado como comparación. En el grupo control se realizó biopsia por diferentes razones pero no necesariamente por aumento del PSA. Catalona encontró una tasa de detección mediante PSA en el grupo de estudio del 2.2%, siendo mejor que la alcanzada por tacto rectal (TR) (1.3 a 1.7). Los autores encontraron que un 21% de los CP diagnosticados en el grupo control tenían cifras normales del PSA, es decir todos estos CP se habrían perdido si el PSA hubiese sido utilizado como único método de screening<sup>1</sup>. Los autores concluyen diciendo que el TR y el PSA no siempre detectan los mismos cánceres y que PSA habría sido mejor que el TR en la detección de CP.

Brawer y cols.<sup>130</sup>, en su serie de 1249 hombres teóricamente asintomáticos, mayores de 50 años realizaron determinaciones del PSA. Ellos identificaron 32 casos de CP con una tasa de detección del 2.6 % y concluyeron diciendo que la determinación de PSA es importante junto a la realización del TR en la detección del CP. Labrie<sup>146</sup>, evaluó la capacidad del PSA para detectar CP en 1002 hombres, de 45 a 80 años, quienes habían sido seleccionados de forma randomizada del censo electoral de Quebec City. Usando como patron de corte la cifra de 3.0 ng/ml, la tasa de detección fue de 4.6% Diferentes autores como los referidos a continuación presentan distintos valores de sensibilidad ,especificidad, VPP y tasa de detección del PSA.

SENSIBILI.	ESPECIFI.	VALOR P.P.	DET.PRECOZ
57-79% <sup>146,147,25</sup>	59-68% <sup>146,147,25</sup>	40-49% <sup>146,147,25</sup>	2.2-2.6 <sup>146,147,25</sup>

**PSA EN EL SCREENING DEL CANCER DE PROSTATA**

AUTOR	TECNICA	LIM. INF.	SEN.	ESP.
Caty <sup>148</sup>	Yang	2.5	?	71%
Cooner <sup>41</sup>	Hybritech	4.0	75%	79.7%
		10.0	36%	96%
Guillet <sup>149</sup>	Hybritech	2.5	100%	47%
		10.0	99%	82%
		20.0	87%	93%
Hudson <sup>55</sup>	Hybritech	4.0	70%	77%
		10.0	34%	98%
Pons-Anicet <sup>150</sup>	Pros Check	5.0	81%	87%
Stamey <sup>151</sup>	Yang	2.5	100%	14%
Wang <sup>152</sup>	Yang	5.0	97%	61%
Catalona <sup>23</sup>	Hybritech	4.0	79%	59%
Delaere <sup>153</sup>	-	-	46%	88%
Labrie <sup>146</sup>	-	3.0	80.7%	84.6%
		4.0	72%	91.2%
Powell <sup>154</sup>	-	-	89.5%	90%

AUTOR	LIM. INF.	VPP	VPN	Nº
Catalona <sup>23</sup>	4.0	40	89	
Labrie <sup>146</sup>	3.0	24	98.6	1002
	4.0	33	98.1	
Powell <sup>154</sup>	-	47	-	211
Catalona <sup>128</sup>	4.0	31.5		6630
	10.0	70		

Las tasas de sensibilidad y especificidad alcanzadas en nuestra serie para un PSA > 4 ng/ml (90.9% y 91.7% respectivamente) son ligeramente superiores a las referidas por otros autores, pero con rangos muy amplios (S= 90.9(57.3-99.4);E= 91.7(89.9-93.2)). La tasa de detección (0.91%) y el VPP (10.1%) fueron inferiores. Sin embargo la tasa de detección del PSA sí se mantuvo por encima de la tasa de detección para el TR. El VPP bajo puede estar en relación con nuestra pauta diagnóstica que dejaba sin biopsiar los pacientes con PSA > 4 ng/ml con una ECOTR normal y con PSAD < 0.15, al contrario de otros autores que sí la realizarían. Otro error puede ser el considerar como negativos aquellos que no han sido biopsiados. Si determinamos el VPP en pacientes biopsiados con PSA > 4 (n= 60), este aumenta al 16.6%

El VPP para el PSA mayor de 4 ng/ml referido por diferentes autores varía del 40 al 49<sup>146,147,25</sup> según diferentes series. Sin embargo algunos autores dan cifras mayores como Scardino<sup>155</sup> que consigue un 56%. Cooner<sup>41</sup> obtiene un VPP para valores mayores de 4ng/ml del 26% y del 56% en mayores de 10ng/ml.

Si consideramos en nuestra serie el valor de PSA > 10 como límite inferior, la especificidad aumenta a un 98.8 (98-99.4) a costa de disminuir la sensibilidad a un 63.6% (31.8-87.5). El VPP fue del 36.84. En este grupo todos menos uno fueron biopsiados.

Hemos encontrado valores de PSA menores de 4 ng/ml en un 90.9% , de 4 a 10 ng/ml en 80 (7.3%) y mayores de 10 en 19 (1.7%). Alteraciones de PSA > de 4 ng/ml se han detectado en el 9%. Andriole<sup>42</sup> refiere cifras de alteraciones del PSA mayor de 4 entre el 10 y el 15%. Schröder<sup>84</sup> da cifras del 11.5%, Brawer<sup>130</sup> del 15% y Gustafsson<sup>40</sup> detecta alteraciones en un 17%. Como vemos en nuestro grupo hemos encontrado alteraciones del

PSA en menor número que en las ofrecidas en la literatura causa que también pudiera justificar la baja detección. Han sido referidas en la literatura diferencias en la cuantificación del PSA entre los diferentes métodos de análisis elegido existiendo tablas de ajuste entre uno y otro, por ejemplo el Hybritech IRMA y EIA pueden compararse mediante una ecuación :  $Tandem-E = 0.977Tandem-R - 0.231$ ,  $r=0.977$ ,  $n=106$ . Del mismo modo el PSA parece también reportar una variabilidad étnica. Kuriyama et al.<sup>114</sup>, encontró un límite superior normal para hombres japoneses de 1.2 microgr./L ( $n=158$ ), y de 2.5 microgr./L para hombres americanos ( $n=68$ ). Martin et al.<sup>115</sup> reportó la concentración de PSA por volumen prostático en diferentes poblaciones étnicas. Asiáticos tenían valores medios de 0.037 microgr./L; blancos 0.053 microgr./L; y negros 0.068 microgr./L. Todo esto son posibles condicionamientos que afectan a la baja tasa de alteraciones del PSA encontradas.

El número de biopsias en el grupo de PSA entre 4 y 10 fue de 52.5% y en el grupo mayor de 10 la tasa de biopsiados fue del 94.7%. Si lo comparamos con la literatura los trabajos con menor detección (1.8%) como el estudio piloto de Schröder<sup>84</sup> realiza un 17.6% de biopsias en el grupo de PSA entre 4-10, sin embargo Catalona<sup>23</sup> en su primer estudio con una tasa de detección superior (3%) biopsia en este grupo de PSA entre el 4-10 a un 79.4%.

Estudios del PSA y volumen prostático han sugerido que el valor de 4 ng/ml como límite inferior de normalidad deberían reconsiderarse para aumentar la sensibilidad<sup>4</sup>. A medida que aumentamos el límite inferior de normalidad disminuye su sensibilidad aumentando la especificidad.

Glenski y cols.<sup>156</sup>, realizaron un estudio de determinación de PSA en hombres de edades comprendidas entre los 20 a 29 años y propusieron un rango de referencia de 0.0 a

2.6 para próstatas clínicamente normales. La media, mediana y moda fue de 0.68, 0.6 y 0.4 ng/ml. Labrie<sup>146</sup>, recomendó el valor de 3.0 ng/ml para el cual la sensibilidad y especificidad era del 80.7% al 89.6% respectivamente, frente al 71.4% y el 91% cuando el límite de normalidad se situó en 4ng/ml. Con un valor predictivo negativo estimado del 98.6%, sólo en 1.4% existía la oportunidad de perder un cáncer con esta cifra. Este autor refiere que en pacientes portadores de CP, con valores inferiores a 3 ng/ml, el tamaño del tumor era lo suficientemente pequeño como para no suponer un riesgo en ese momento; por otra parte este tumor podría ser detectado con una nueva determinación de PSA en el futuro, siendo todavía susceptible de tratamiento curativo.

Un 45% de los pacientes con CP confinado y 25% con CP no confinado tienen cifras de PSA menores de 4.0 ng/ml. Si como Partin<sup>157</sup>, consideramos niveles de 2.8ng/ml como normales aproximadamente un 29% de los confinados y un 12% de los no confinados tendrán cifras normales de PSA.

Tanto procesos benignos (HBP y prostatitis), como malignos prostáticos, pueden aumentar las cifras de PSA<sup>1</sup>. El establecimiento de un rango de referencia normal (4 ng/ml), ha llevado a un gran número de falsos positivos, generalmente por hiperplasia benigna de próstata (HBP), y tasas de falsos negativos en hombres con estadios precoces de CP (organoconfinado) y en enfermedad metastásica.<sup>4</sup>. El problema de diferenciación se encuentra en pacientes con tumores en estadios bajos y pacientes con HBP, donde los resultados en algunas ocasiones se solapan, encontrando medias entre 4 y 5.92ng/ml<sup>156,158</sup>. Partin<sup>157</sup> demostró medias del PSA de 5.61 ng/ml en pacientes con CP organoconfinado y de 5.92 ng/ml en hombres

con HBP. Sershon<sup>158</sup>, refirió una media de 4.0 (0.2 a 76.0 ng/ml) en 200 pacientes sometidos a RTUP con histología confirmada de adenoma de próstata y una media de 5.9 ng/ml (rango 0.4 a 58.0 ng/ml) en 199 prostatectomías radicales con CP organoconfinado. Si las concentraciones de PSA son de 0.3 ng/ml por gramo de tejido hiperplásico, comparado con 3,0 ng/ml por gramo de cáncer<sup>4</sup>, una próstata con HBP y un volumen de 60 ml puede tener unas cifras de PSA indistinguibles de una próstata de tamaño normal (30 ml) con un cáncer de 3cc<sup>4</sup>. Aproximadamente 25% de los hombres con HBP y no evidencia de malignidad tienen cifras de PSA superiores a 4 ng/ml. Por otra parte un 21 a un 31% de los pacientes con CP confirmado tiene cifras de PSA dentro de la normalidad<sup>4</sup>.

La utilidad de la *PSAD* se aplicó en la "zona gris", con valores de PSA entre 4 y 10ng/ml<sup>51</sup>, en la diferenciación entre tumores de próstata pequeños confinados al órgano y la HBP, en busca de mejorar la inaceptable baja especificidad del PSA en este grupo<sup>4</sup>. Próstatas malignas pequeñas tienen generalmente mayores cifras de PSAD que la HBP<sup>24,25</sup>. Otros autores como Andriole<sup>26</sup>, han utilizado la PSAD en pacientes con elevación de la media de PSA y biopsias consecutivas negativas. En su estudio, demuestra como hombres con PSAD mayor de 0.15 tiene un 82% de probabilidad de tener seguidamente una biopsia positiva.

Una importante utilización de la PSAD, se ha conseguido en pacientes con TR benigno para diferenciar hombres con alta probabilidad de padecer cáncer de próstata de otros con baja probabilidad, con valores de PSA entre 4.0 y 10.0ng/ml. Existen problemas a la hora de establecer la validez y eficacia de la PSAD como método de screening<sup>4</sup>.

Autores como Ellis y cols.<sup>30</sup> no encontraron ventajas mediante la utilización de la PSAD sobre el PSA sólo. En el grupo con examen rectal normal o sólo asimetría, la determinación del PSA fue un test más exacto para predecir los resultados de la biopsia. Las razones de las diferencias encontradas entre los trabajos de Benson<sup>24,25</sup>, ya comentados, y los de Ellis<sup>30</sup> son inciertas. La población de pacientes y la prevalencia de la enfermedad en los mismos puede variar entre los dos investigadores.

No existen estudios que comparen el volumen estimado por tacto rectal y ECOTR, para establecer la PSAD en base a estos métodos<sup>4</sup>.

En nuestra serie la tasa de detección para la PSAD fue alta del 7.4% (determinada en el grupo de pacientes donde se realizó ECOTR). Consiguiendo un VPP mayor que el TR, PSA > 4, y la ECO considerados independientemente. Sin embargo, como comentaremos más adelante, su utilización en el grupo de 4-10 ng/ml aunque nos ha permitido realizar un menor número de biopsias, hemos obtenido una menor tasa de detección que la referida por otros autores en este grupo de pacientes.

En la mayoría de las series presentadas en relación con *la ECOTR* en el screening, podemos apreciar, como siendo la sensibilidad generalmente alta, la especificidad es inaceptablemente baja<sup>4</sup>. El hecho que el cáncer de próstata no tenga un patrón ecográfico patognomónico hace que este test diagnóstico tenga baja especificidad<sup>5</sup>. Sin embargo como dijimos anteriormente, la ECOTR alcanza unas altas tasas de detección, a expensas de biopsiar a un gran porcentaje de la población<sup>22</sup>(Andriole<sup>22</sup>, da cifras del 30%).

En nuestra serie realizando ECOTR a todos los pacientes con PSA >4 y los que tenían TR+ y PSA < 4 (n = 135), la sensibilidad y especificidad han sido bajas(63.6 y 70.1 respectivamente), inferiores a las alcanzadas por las otras pruebas diagnósticas. Sin embargo la tasa de detección alcanzada (5.1%) y el VPP (15.9%) han sido altas, en relación con las tasas globales alcanzadas. Esto puede ser debido a nuestra pauta diagnóstica en la cual únicamente realizábamos ECOTR en un grupo de población con posible alta prevalencia de CP (no practicamos ECOTR a todos los participantes). Las características estadísticas de la ECOTR, así como TR y PSA, son difíciles de interpretar porque la tasa de prevalencia del CP es desconocida y no todas las próstatas que son examinadas con ECOTR son estudiadas bajo evaluación patológica.<sup>1</sup>.

En las siguientes tablas representamos la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y tasa de detección para la ECOTR conseguida por diferentes autores

**LA ECOTR EN EL SCREENING DEL CANCER DE PROSTATA**

AUTORES	METODO	PACIENTES	SENSIB	ESPECI
Cooner <sup>41</sup>	screening	225	100%	65%
Devonec <sup>159</sup>	síntomas próstata	213	48%	65%
Fritzsche <sup>160</sup>	screening	228	90%	60%
Lee <sup>137</sup>	screening	748	91%	94%
Perrin <sup>161</sup>	screening	666	----	74%
Ragde <sup>162</sup>	screening	765	98%	88%

SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR P.P	TASA DET.
36-85% <sup>163,164</sup>	41-79% <sup>163,164</sup>	27-36% <sup>163,164</sup>	2.6% <sup>163,164</sup>

Brooman<sup>145</sup> realizó screening en 352 pacientes de los cuales en 99 se descubrió un cáncer de próstata. En ellos fue positivo el TR en 86 de 99 y la ECOTR en 91 de 95. El margen diagnóstico mejoró de la ECOTR al TR en muy pequeña cuantía.

En nuestra serie habiendo detectado 11 cánceres, el TR fue positivo en 8 de 11 y la ECOTR en 7 de 11. No encontrando mejoría de la ECOTR sobre el TR.

Lee<sup>137</sup> encontró un valor predictivo positivo de la ECOTR en 256 biopsias prostáticas con TR sospechoso del 41%, siendo tan sólo del 24% si el TR era normal.

En nuestra serie El VVP de la ECOTR cuando el TR fue positivo era del 22.5% no detectando ningún CP con TR negativo y ECOTR positiva (según nuestra pauta diagnóstica no se realizó ECOTR a todos los participantes)

Palken<sup>165</sup>, en un estudio prospectivo sobre 315 varones asintomáticos y elegidos al azar, analizaron la tasa de detección del CP por TR y por ECOTR. Con una tasa global del 7.3% concluyeron que la tasa del TR (5.4%) fue como mínimo equiparable a la de la ECOTR (4.4%), siendo además mucho más económico en la detección del CP.

Se ha visto como tumores prostáticos impalpables detectados con ECOTR pueden ser clasificados como estadios A1 y son documentados histológicamente como de bajo potencial metastásico, la evidencia histológica también soporta este concepto. Nosotros no detectamos ningún tumor con TR negativo y ECOTR sospechosa.

Para Lee<sup>137</sup>, el VPP de una lesión hipocogénica en la zona de transición fue del 19%,

mientras que para la zona central y zona periférica fue del 32% y del 41%. Esta tasa tan elevada de falsos positivos en la zona de transición está justificada por la ocurrencia de hiperplasia fibromuscular y glandular y/o prostatitis en esta zona, representada ecográficamente como áreas hipoeoicas, similares a las producidas por el CP.

Todo esto puede contribuir a que globalmente, se acepte que la sensibilidad de la ECOTR en manos expertas es el 90% y la especificidad del 40-60%<sup>163</sup>.

Uno de los objetivos de este trabajo fue determinar la *eficacia diagnóstica* de los métodos de estudio utilizados en un screening del CP realizado en una población española (Getafe). El estudio mostró que el PSA detectó más tumores (90.9%), que el TR (72,72%). Aproximadamente un 27,27% de las lesiones fueron detectadas por PSA y no por examen digital, mientras que un 9.09% fueron detectadas por examen rectal y no por PSA. Cuando los dos métodos fueron combinados, en nuestra serie, se incrementó en un 37,5% la detección de cánceres sobre los encontrados con TR sólo. Otros autores dan cifras de pérdida de detección con TR de un 32 a un 43%<sup>23,31</sup>, mientras con el PSA fue de un 25%<sup>23</sup>. La importancia del *valor predictivo* es alta porque un alto valor significa que pocas biopsias deberían ser realizadas innecesariamente. Los estudios de screening mediante PSA han dejado claramente demostrado que el TR no puede ser utilizado solamente como modalidad de screening<sup>4</sup>.

En 1991 el Prostate Cancer Awareness Week realizó un proyecto de screening, en el que demostró que el PSA conseguía mayores tasas de sensibilidad que el TR, excepto en estadios avanzados de la enfermedad en los cuales la sensibilidad esperada por el TR sería

mayor<sup>4</sup>. En nuestra serie, la sensibilidad obtenida por el PSA (90.9%) fue mayor que la obtenida por el TR (72.7%), en estadios localizados clínicamente la proporción seguía siendo a favor del PSA (85.7% sobre 57.14 para el TR), sin embargo en los estadios avanzados la sensibilidad tanto para el TR como para el PSA fueron del 100%.

Como comentamos anteriormente, el VPP para el TR (en pacientes biopsiados y no biopsiados) fue del 14.5% sobre el 10.1% del PSA, al contrario de otras series que consiguen mayor VPP con el PSA sobre el TR. Esto puede deberse a: unos criterios más estrictos al determinar el TR sospechoso descartando la asimetría y repitiéndolo en dos ocasiones en busca de confirmación (disminuyendo de esta forma falsos positivos y aumentando el VPP); y por otro lado al hecho de considerar como negativos los pacientes con PSA > de 4 que no estaban biopsiados por tener una PSAD < 0.15. Al considerar los pacientes biopsiados con PSA > de 4 ng/ml el VPP se establece por encima del TR y siendo del 16.6%. En nuestra serie la utilización de la PSAD disminuye el número de biopsias en el grupo de PSA entre 4-10. El VPP del PSA en nuestra serie se asemeja, y en otras series<sup>40,128</sup> es superado, al reportado en diferentes estudios por la mamografía en la detección del cáncer de pecho (10 a 25%)<sup>166,167</sup>

El VPP fue de 3.7% cuando el PSA era sospechoso pero el tacto rectal fue negativo. Cuando en este grupo examinamos únicamente los pacientes biopsiados el VPP aumentaba al 6.8%. El VPP fue menor (2.7%) en pacientes con TR positivo pero PSA negativo (en este grupo todos se biopsiaron). Con PSA y TR el VPP aumentó a un 38.89% y en enfermos biopsiados a un 43.75%. En pacientes con TR positivo y PSA > 10 ng/ml el VPP se incrementó a un 75%.

El VPP puede ser utilizado como una guía para determinar el riesgo de cáncer en relación con los resultados de los test realizados para su detección<sup>128</sup>. Es decir si el riesgo de un paciente normal para padecer cáncer es del 5.8%, incidencia en pacientes mayores, este se incrementa cuando el PSA es mayor de 4 a un 16.6%, en nuestro caso. Si el TR fuese positivo y el PSA > 10 este se incrementaría a un 75%.

Por razones éticas ninguno de los hombres con examen rectal normal y PSA normal (90.9%) fueron sometidos a biopsia. De igual forma los participantes con TR negativo y PSA > 4 pero PSAD < 0.15 tampoco se les realizó biopsia. Por lo tanto no tenemos datos concernientes a estos falsos negativos. Estudios previos realizados sobre el primer grupo (PSA < 4 y TR negativo), sugieren que la tasa de detección debe ser baja. Por ejemplo Vallancien y cols.<sup>168</sup> biopsia 34 hombres con PSA normal y TR normal no encontrando cáncer en ninguno de ellos. De la misma forma, Colberg y cols.<sup>169</sup> biopsian 111 hombres con niveles de PSA entre 2.8 y 4.0 ng/ml y examen digital normal encontrando únicamente 8 tumores.

Nosotros biopsiamos el 71.8% de los hombres con un PSA sospechoso o TR sospechoso (n=135 participantes a los que les realizamos la ECOTR). En estudios similares con TR y PSA como test inicial Catalona<sup>128</sup> y Brawer<sup>130</sup> biopsian un 68 y 56% respectivamente. El cumplimiento de un protocolo es difícil más si implica la realización de una ECOTR con biopsia. En nuestro estudio el cumplimiento del protocolo fue de un 97.03%. Cuatro casos en los cuales deberíamos haber realizado biopsia no la llevamos a cabo por intolerancia del paciente.

La biopsia de hombres con un nivel de PSA de 4.1 a 10 ng/ml y un examen digital

normal ha sido puesta en controversia. La biopsia es rutinariamente recomendada para pacientes con una sospecha en el examen rectal y es generalmente aceptada que una biopsia debe realizarse si el PSA es mayor de 10 ng/ml. Nosotros creímos necesario realizar una biopsia adicional sextante cuando la densidad del PSA es mayor de 0.15 independiente de la indicación, debido al alto porcentaje de positivos en este grupo, Catalona<sup>128</sup> en su segundo estudio realizó biopsia sextante a todos los hombres con PSA mayor de 4 independiente de encuentros en TR. En nuestra serie la densidad del PSA en el grupo seleccionado en el cual se realizó (n=135 paciente a los que se practicó ECOTR) obtuvo un alto VPP(18.5). El riesgo de cáncer en hombres con PSA entre 4.1 y 10 ng/ml y encuentros benignos en el TR no ha sido totalmente aclarado, Catalona<sup>128</sup> realizó biopsia en este grupo de pacientes encontrando un riesgo del 21% de cáncer. Ellis<sup>30</sup>, en el mismo grupo, refiere haber detectado un 18% de tumores. Nosotros aplicando como criterio de biopsia, la PSAD en pacientes con TR negativo y biopsiando a todos con TR positivo (53.1%) la detección fue del 3.7%. Podemos observar que con la densidad del PSA hemos disminuido el número de biopsias, quizás a consta de obtener una menor tasa de detección. Según diferentes autores CP diagnosticados en este grupo con TR negativo tienen mejor pronóstico que los que tienen TR sospechoso<sup>128</sup>. En nuestra serie todos eran organoconfinados. De la misma forma este autor encuentra en pacientes con PSA entre 4.1 y 10 ng/ml , TR negativo y ECOTR negativa, una proporción de cánceres del 18% (realizando biopsia en todos)<sup>128</sup>. En nuestra serie en este grupo la detección fue del 3.3% (no practicando biopsia en un 56% al tener PSAD < 0.15). Catalona<sup>128</sup> encontró que el 96% de sus cánceres detectados fueron organoconfinados y sólo 5% bien diferenciados y microscópicamente focales (potencialmente latentes). En nuestro caso

los dos tumores detectados en este grupo fueron bien diferenciados y organoconfinados, en pacientes muy jóvenes que posiblemente si se beneficiarán de la terapia.

En nuestra serie al no haber biopsiado a todos los pacientes del grupo con PSA entre 4 y 10 ng/ml no podemos realizar un juicio crítico de la verdadera eficacia de la densidad del PSA en estos pacientes. Nosotros elegimos este criterio, al igual que otros autores<sup>126,170</sup>, con el fin de realizar un menor número de biopsias en este grupo de pacientes a la hora de distinguir pacientes con cáncer de pacientes con HBP. Catalona<sup>128</sup>, realizó un análisis del efecto de la densidad del PSA en su población. Los resultados mostraban que la densidad del PSA fue menos exacta en predecir cáncer que el nivel del PSA en este grupo de pacientes, y que si solamente pacientes con una densidad mayor de 0.15 hubieran sido biopsiados aproximadamente la mitad de los tumores se habrían perdido.

Diferentes autores como Ellis y Brawer<sup>30</sup>, ponen en controversia la utilización del PSAD en este grupo de pacientes. Ellos no encontraron ventajas de la PSAD sobre el PSA en predecir cáncer. Defienden que la observación de los cambios del PSA en el tiempo puede ser más predictivo de la existencia de CP que los valores absolutos de PSA y PSAD.

En la figura 17., representamos los VPP obtenidos en nuestra serie comparándolos por los alcanzados por Catalona. Observamos como las diferencias entre los distintos métodos diagnósticos se mantienen en las dos series con valores menores globales en la nuestra. Destaca el bajo VPP del grupo con PSA > 4 ng/ml y TR negativo, quizás en relación a lo ya comentado. *(Fig. 17)*

El porcentaje de tumores no detectados por ECOTR es importante. Algunos autores

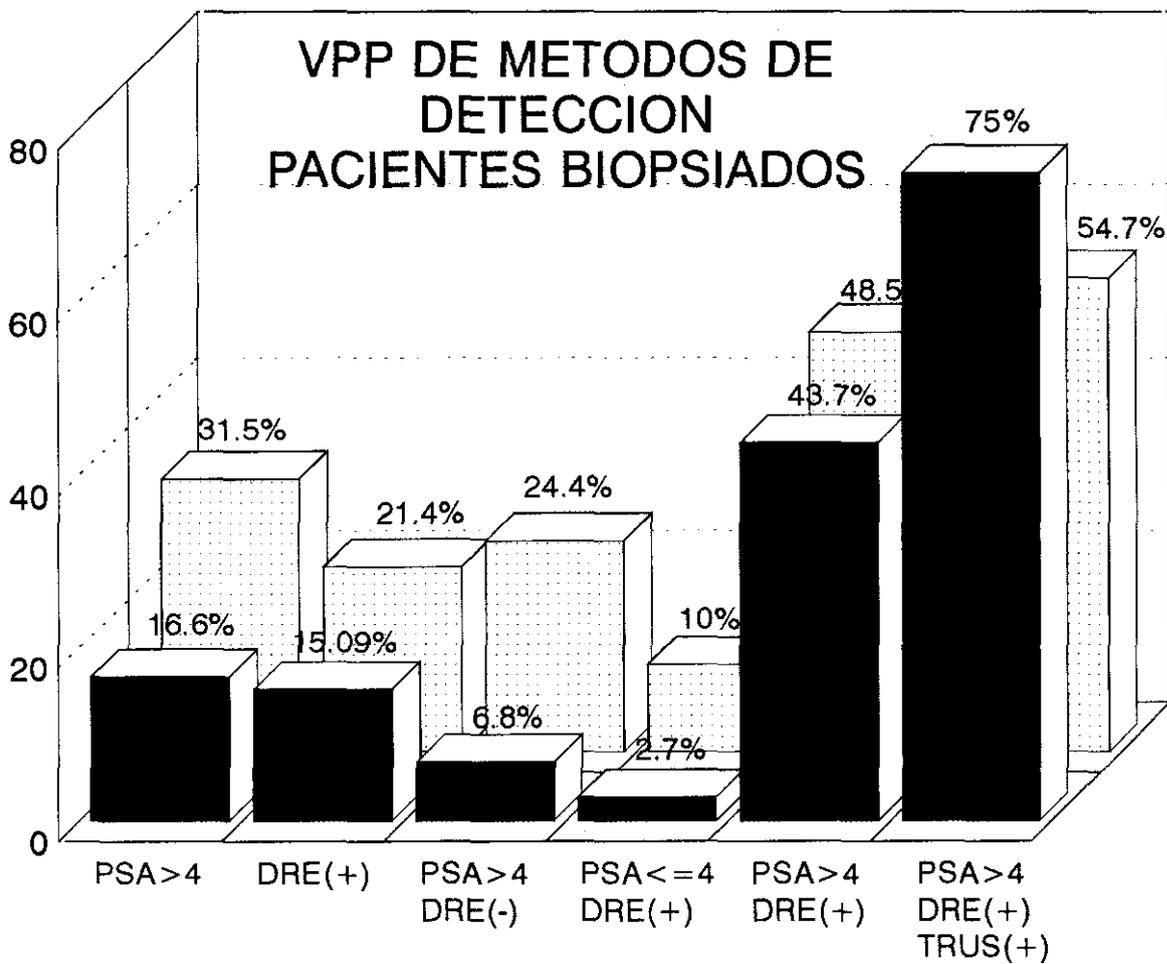


FIGURA 17

recomiendan sólo la biopsia si la ECOTR también es sospechosa. Nosotros hemos utilizado la ecografía como método de indicación de biopsia en el grupo de pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml ,TR negativo con densidad del PSA  $< 0.15$ , un total de 43 pacientes de los cuales se biopsiaron 9 por encuentros positivos en la ecografía. Al no biopsiar a todos los pacientes de este grupo no conocemos cuantos cánceres se hubieran perdido. Del grupo total de participantes si sólo hubiésemos utilizado la ECOTR como criterio de biopsia independiente de los hallazgos de PSA y TR se habrían perdido 4 cánceres (un 36.3% de las lesiones). Este porcentaje es similar al referido por Catalana<sup>128</sup>, el cual predice un 40% de lesiones perdidas usando los ultrasonidos para verificar una sospecha en el examen digital o un nivel de PSA alterado.

En nuestro estudio la ECOTR fue realizada sólo en hombres con sospecha en el PSA o en el TR. La ecografía (15.9%) fue menos exacta que el PSA (16.6%) en pacientes biopsiados e igual que el TR (15.09%). Autores como Andriole y Catalana<sup>23,128</sup> vieron que la ecografía fue menos exacta que el PSA o el TR en predecir cáncer.

En nuestro estudio la tasa de detección, como ya comentamos, fue baja (1.008%) , con una tasa de biopsias también baja (8.8%), si lo comparamos con el estudio de Catalana<sup>128</sup>, que consigue una tasa del 4% biopsiando al 18%. Tanto la edad de nuestros pacientes, el no conocer la verdadera prevalencia de la enfermedad en nuestro país, la raza, y la pauta diagnóstica utilizada, pueden ser algunas de las causas que justifiquen nuestra baja detección. La detección alcanzada por el PSA (0.91%) fue mayor que la alcanzada con el TR (0.73%), pero al igual que otras series la combinación de TR y PSA mejoró el porcentaje (1.008%). Scardino<sup>171</sup> presenta cifras de detección más parecidas a las nuestras del 1 al 2%.

Tasas de detección referidas por otros autores van del 1.8-4.5%<sup>84,40,42</sup>. Tasas mayores ha sido referidas en pacientes sintomáticos alrededor de un 15% siendo la tasa de biopsias del 50%<sup>21</sup>. En este caso estaríamos hablando de detección precoz más que screening al ser la mayoría de los participantes sintomáticos.

Hemos encontrado 4 pacientes con enfermedad avanzada (36.3%), porcentaje mucho mayor que los referidos por otros autores, algunos como Catalona<sup>128</sup> comentan cifras del 1%. De esta forma nuestros datos se asemejan incluso a las cifras dadas en pacientes de población general(10-35%)<sup>23,21</sup>. La edad media de los pacientes con cáncer fue alta de 69 años ( para los pacientes con cáncer clínicamente localizado fue de 66.2 años y para los pacientes con cáncer avanzado de 73.7 años). Estos datos podrían justificarse por el hecho que 3 de los pacientes con cáncer avanzado tenían más de 70 años, el no haber realizado en esta población anteriormente ningún estudio de estas características y no existir por lo tanto una especie de "criba", y el hecho de ser todos sintomáticos (tratándose por lo tanto de un estudio de detección precoz más que screening).

En programas de screening de mayor seguimiento que el nuestro, realizando control de los cambios en las cifras del PSA , y práctica de biopsia, se observó como el primer año de screening se detectaron la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado (asemejándose a nuestra serie), y en sucesivos programas de screening se detectó un mayor número de tumores localizados.

En cuanto al estadio patológico en nuestra serie es difícil de valorar ya que por el momento únicamente dos pacientes han sido sometidos a prostatectomía radical. Se trataban de dos cánceres clínicamente localizados que en el estudio patológico se demostraba la

afectación capsular. A la hora de elegir la pauta de tratamiento, a parte del estadio, teníamos a consideración otras particularidades como edad, salud, calidad de vida,... De los pacientes menores de 70 años el 100% de los pacientes con estadiaje finalizado han sido o serán sometidos a prostatectomía radical; mientras que sólo un 20% de los pacientes mayores de 70 años con estudio finalizado serán sometidos a esta intervención. Debido a la pequeña muestra de tumores detectados, muchos de los cuales avanzados o con mal estado a los que no se les realizará estudio patológico, hemos creído oportuno realizar todos los estudios de análisis sobre el estadio clínico independiente del patológico, conociendo el porcentaje de enfermedad capsular en estadios teóricamente localizados.

De los 7 cánceres organoconfinados clínicamente el PSA detectó 6 (un 85.7%) y el examen digital 4 (un 57.14%) de un total de 7 cánceres localizados clínicamente. Cuando los dos métodos fueron combinados 1 tumor más fue diagnosticado con un incremento del 25% sobre el TR sólo.

En estudios de autopsias, realizadas en hombres americanos, aproximadamente un 30% de las mismas tienen cáncer de prostata. En nuestra serie hemos detectado aproximadamente solamente un 1% (3% de los CP teóricamente existentes, según estadísticas de autopsias en EEUU). Esto puede ser debida, además de lo referido anteriormente, al hecho que muchos tumores vistos en las autopsias son microscópicos y no son detectables mediante examen rectal, PSA o ecografía transrectal. Los tumores mayores son detectados por biopsia. Como expusimos en la introducción, recientes estudios han mostrado que el volumen del CP puede ser un factor importante a la hora de determinar su potencial biológico: cuando el volumen aumenta, existe una mayor probabilidad de extensión de la enfermedad<sup>172</sup>. EL PSA no es un

buen detector de pequeñas lesiones , porque habitualmente no son suficientemente grandes para secretar el suficiente PSA para elevar sus niveles en el suero. La concentración de PSA se incrementa con el tamaño del tumor<sup>173</sup>. Cada gramo de CP incrementa el PSA por una media de 2.3 ng/ml (Hybritech Tandem assay level)<sup>151,174</sup>. Si existen más células cancerosas, que células hiperplásicas, estas pueden ser responsables del incremento mayor de 4 ng/ml, con lo cual un número determinado de células cancerosas necesita estar presentes. Cánceres de próstata menores de 1cc. usualmente no elevan el PSA, mientras que tumores mayores de 1cc. usualmente si lo hacen<sup>175</sup>.

Otros estudios han mostrado que más del 90% de los CP detectados mediante PSA tiene histología de cánceres serios (histológicamente difusos, o de moderado o alto grado)<sup>176,177</sup>, basado en lo dicho anteriormente existen relaciones establecidas entre el volumen del tumor, y el grado y la posibilidad de progresión<sup>172,178</sup>. En nuestro estudio, basándonos únicamente en diagnóstico clínico, coincidimos con estas afirmaciones. Un 54.5% (6 de 11) de los tumores fueron bien diferenciados y de ellos 4 tenían TR positivo es decir que su volumen posiblemente era superior a 0.5cc, es decir que se trataban de tumores significativos con posibilidad de invadir la cápsula y vesículas seminales<sup>172</sup>. Todos los otros pacientes (45.45%) tenían evidencia de CP serio en términos de volumen y/o grado. Es decir que un 81.8% (9 de 11) eran tumores significativos debido a su grado o a su volumen. Sin embargo de todos 7 eran localizados clínicamente y potencialmente curables.

Scardino<sup>171</sup>, establece diferencias entre el cáncer clínico y latente. Define unos criterios para cada caso: Clínico(volumen grande,moderada o mal diferenciado, crecimiento invasor, no diploide, PSA > 10 ng/ml, localizado en zona periférica); latente (pequeño, bien

diferenciado, no invasor, diploide, PSA < de 10 ng/ml, localización en zona transicional). Este autor calcula que con las características antes reseñadas aproximadamente el 20% de las neoplasias prostáticas encontradas en estudios de autopsias serían clínicamente importantes. Esto supondría que la prevalencia en varones mayores de 50 años, en EEUU, sería del 6%. Según estos criterios en nuestra serie, como ya comentamos, detectamos un 81.8% (9 tumores) de cánceres significativos, es decir que la tasa de cánceres significativos fue del 0.82%. Lejos de la tasa del 6% (si se confirmara la misma prevalencia en nuestro país que en EEUU) que son los que deberíamos encontrar como tumores clínicamente significativos.

Pensamos que con un examen digital anual y evaluaciones del PSA, el porcentaje de organoconfinados, potencialmente curables se incrementaría debido a dos razones: 1) La mayoría de los tumores en estadios avanzados habrán sido detectados y se eliminarán del resto de la población; 2) Si los niveles de PSA que fueron normales en el primer año, se elevan en los años siguientes, es más fácil que estos estén entre 4.1 y 10 ng/ml. Estos pacientes serán evaluados cuando se encuentren en el rango bajo donde la enfermedad avanzada es menos frecuente. En nuestra serie los cuatro tumores con PSA < de 10ng/ml eran localizados y bien diferenciados. Como ya dijimos anteriormente, el hecho de ser el primer estudio realizado en nuestra población de estas características, puede haber sido una de las causas de encontrar el gran número de tumores avanzados respecto de otras series. Según Catalana<sup>128</sup>, las ventajas obtenidas de evaluaciones anuales para incrementar el número de lesiones tempranas y potencialmente curables han sido demostradas en estudios que muestran la proporción de tumores organoconfinados desde aproximadamente el 30% en pacientes no sometidos a screening a un 70 a 85% en hombres a los que se les ha realizado screening con examen

rectal y PSA<sup>176</sup>. Otros estudios defienden el uso del PSA anual, reportando incrementos en la detección del cáncer aumentando su especificidad con determinaciones seriadas<sup>28,179</sup>.

Todas nuestras determinaciones de PSA fueron realizadas con Hybritech PSA assays. Análisis de varios fabricantes parecen reconocer diferentes isoformas del PSA en el suero<sup>180</sup>, y diferentes estudios muestran diferencias significativas en valores numéricos de las concentraciones de PSA cuando los análisis de distintos fabricantes son usados<sup>181</sup>.

Solamente uno de los pacientes tenía historia familiar de CP (siendo un T2b y coincidiendo en el paciente más joven), y ninguno había sido sometido a vasectomía previamente, todos fueron fumadores o exfumadores, y un 63.6% (7 de 11) fueron sintomáticos. Diferentes autores creen que es importante medir los niveles de PSA en menores de 50 años en hombres con una historia familiar fuerte de CP o si los síntomas urinarios están presentes; una historia familiar de CP de primer grado dobla la probabilidad que tiene un paciente de padecer la enfermedad<sup>15</sup>. Algunos autores defienden que el test rutinario mediante PSA no debería realizarse en pacientes con una corta expectativa de vida debido a su avanzada edad o pobre estado de salud, puesto que si el cancer fuera detectado el paciente no se beneficiaría del tratamiento. Como ya comentamos en el apartado de introducción, en el análisis de decisión de Fleming<sup>71</sup>, sugería que sólo los hombres jóvenes con tumores de alto grado podrían beneficiarse de un tratamiento agresivo. Sin embargo este estudio fue basado casi enteramente en pacientes en estadio A y los datos utilizados no fueron representativos. Además los pacientes ideales candidatos para los estudios de detección temprana y tratamiento (hombres de 50 a 60 años) no fueron incluidos en este trabajo. En nuestro estudio como comentamos, en los pacientes mayores de 70 años (5 varones) cuatro

no se beneficiaron del tratamiento: tres por tener enfermedad avanzada y uno por su elevada edad y mal estado general . El paciente sometido a prostatectomía radical, en este grupo, que era teóricamente localizado clínicamente, tenía invasión capsular en el estudio patológico.

Como hemos expuesto a lo largo de todo este trabajo, el screening en el cancer de próstata es un tema sometido a controversia. Los defensores, en espera de la finalización de estudios prospectivos randomizados como el que viene realizando el National Cancer Institute, que nos confirme, si el scrennig puede disminuir la mortalidad del CP, creen que para hombres mayores de 50 años (o más) con una expectativa de vida superior a 10 años los test rutinarios con PSA y TR conjuntamente, si pueden decrecer estas tasas de mortalidad al detectar tumores en estadios precoces ofreciéndoles un tratamiento eficaz. Estos autores argumetan según un análisis de coste efectividad los beneficios del screening no sólo por disminuir la mortalidad si no porque mejora los costes del tratamiento del cancer<sup>182</sup>. Los detractores ponen en duda si las pruebas de detección en la población asintomática tienen una justificación médica o incluso socioeconómica, debido a:1)el alta incidencia de tumores latente;2)la historia natural variable;y 3)la alta prevalencia mucho menor de enfermedad clínica<sup>183</sup>. Discuten el teórico aumento de la supervivencia, recalcan el "lead time bias" y la sobredetección ocurrida en estos programas, aludiendo a los problemas coste beneficio, coste psicológico y complicaciones de los métodos diagnósticos y del tratamiento que actualmente se les ofrece.

## **CONCLUSIONES**

## **6.-CONCLUSIONES:**

*1.- La tasa de participación fue del 21%, baja si la comparamos con estudios previos.*

*2.- A pesar de ser invitados a participar todos los varones mayores de 49 años censados en la población, la edad media de participación fue más baja que en estudios similares (59.32 años). Aproximadamente un 75 % de los participantes fueron menores de 64 años.*

*3.- La sintomatología miccional encontrada en esta población fue baja del 34.49%, si la comparamos con la encontrada en estudios similares.*

*4.- Encontramos antecedentes familiares de cáncer de próstata en un 4.68% de la población.*

*5.- Hemos observado un aumento de la media del PSA en relación con la edad en la población total y en el grupo estudiado donde excluimos los cánceres detectados, coincidiendo con lo referido por otros autores. Sin embargo en el subgrupo en el cual determinamos el volumen, el factor que más influyó en la variación del PSA fue el volumen y en menor cuantía la edad.*

6.- La tasa de detección alcanzada fue baja del 1.008%, siendo de 0.91% para el PSA; de 0.73% para el TR; y de 5.1% (n=135) para la ECOTR. Las tasas de detección aumentaron con la edad de forma significativa.

7.- El PSA detectó más tumores (10 pacientes, 90.9%), que el TR (8 pacientes, 72.7%). Aproximadamente un 27% de las lesiones fueron detectadas por PSA y no por examen digital. Cuando los dos métodos fueron combinados se incrementó en un 37.5% (3 tumores) la detección de los cánceres sobre los encontrados con TR sólo, y en un 10% (1 tumor) sobre los encontrados sólo con PSA. Ninguna de las diferencias significativas.

8.- Se detectaron alteraciones del TR en un 5%, consiguiendo un valor predictivo positivo (VPP) del 15.09% en pacientes biopsiados.

9.- Se detectaron alteraciones del PSA en un 9%, con un VPP del 16.6% en pacientes biopsiados. No encontramos diferencias significativas entre los VPP obtenidos mediante PSA y TR..

10.- La densidad del PSA consiguió un VPP del 18.5% y una tasa de detección del 0.91% . Su utilización en el grupo con un PSA entre 4 y 10 ng/ml, permitió la realización de un menor número de biopsias, quizás a costa de una menor tasa de detección (según los estudios publicados en este grupo de pacientes).

*11.- Se realizó ECOTR en los participantes con alteraciones en el TR o en el PSA, aumentando el VPP de estas cuando fue positiva y disminuyéndolo cuando fue negativa. Sin embargo se hubieran perdido un 36.3% de los cánceres detectados si sólo hubiésemos utilizado la ECOTR como indicador de biopsia. El VPP de la ECOTR individualmente en este grupo de pacientes fue del 15.9%.*

*12.- Los tumores diagnosticados fueron 7 (63.6%) clínicamente localizados y 4 (36.3%) clínicamente avanzados. Hemos encontrado un mayor número de tumores avanzados que en otras series en estudios similares. Quizás en relación de ser el primer estudio de estas características realizado en esta población aumentando en próximos estudios la tasa de detección y el número de tumores localizados.*

## **BIBLIOGRAFIA**

**7-BIBLIOGRAFIA:**

1.-Cupp MR., Oesterling JE: *Detecting Early Prostate Cancer: 1993*. En AUA UPDATE SERIES. Lección 33 vol. XII. American Urological Association. Houston, Texas. 258-264, 1993.

2.-Haas GP., Montie JE., Pontes J.E.: *Estado actual en EE.UU. del screening del cáncer de próstata*. Eur Urol. edición española. N° 2. Marzo: 81-92, 1994.

3.-Altwein SE.: *Screening of prostatic carcinoma: a critical analysis. The problem of screening and early diagnosis*. Munich. Marzo: 19-21, 1992

4.-Crawford ED., De Antoni E.P.: *PSA as a screening test for prostate cancer*. En Prostatic tumor makers. En Urologic Clinics of North America. Ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia. Vol 20. Number 4. Nov.: 637-646, 1993.

5.-Thompson IA.: *Screening for Carcinoma of the prostate*. AUA UPDATE SERIES. Lesson 29. Vol IX.: 226-31, 1990.

6.-Walsh C: *Using Prostate-specific Antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted waters*. Annals of Internal Medicine. Vol 119. Num 9. Nov.: 948-9, 1993.

- 7.-**Wynder EL., Mabuchi K., Whitmore WF.Jr.**:*Epidemiology of cancer of the prostate-*  
Cancer. 28: 344-366, 1971
  
- 8.-**Silverguer E.**:*Statistical and epidemiologic data on urologic cancer.* Cancer. 60: 692,  
1987.
  
- 9.-**Arrizabalaga M., Navarro M., Mora J. y cols.***Incidencia de los principales carcinomas  
urológicos en el área sanitaria VII de Madrid.* En libro de resúmenes de comunicaciones LIX  
Congreso Nacional de Urología. Actas Urológicas Españolas.P-145:.161, 1994.
  
- 10.-**Romero Fernández FJ**:*Trabajo cooperativo de la VIII Regional de la Asociación  
Española de Urología. Registro de tumores urológicos.*En libro de resúmenes de comunica-  
ciones LIX Congreso Nacional de Urología. Actas Urológicas Españolas.P-143: 160, 1994.
  
- 11.-**Sempere A., Pinzón P., Osma ,G.**:*Registro Urooncológico de la serranía de Ronda.*En  
libro de resúmenes de comunicaciones LIX Congreso Nacional de Urología.Actas Urológicas  
Españolas.P-142: 160, 1994.
  
- 12.-**Hutchison GB.**:*Incidence and etiology of prostate cancer.*Urology.17(suppl) 4-10, 1981.

- 13.-Breslow N., Chan CW., Dhom G., Drury RAB, Franks LM, Gellei B., y cols.: *Latent carcinoma of the prostate of autopsy in seven areas*. Int.J.Cancer. 20: 680-688,1977.
- 14.-Gittes R.: *Carcinoma of the prostate*. N.Engl.J.Med. 324: 236-245, 1991.
- 15.-Steinberg GD.,Carter BS., Beaty TH.: *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate 17:337-347 , 1990.
- 16.-Pieta NJ., Esper PS.: *Risk factors for prostate cancer*. Ann Intern Med.118:793-803, 1993.
- 17.-Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB., Coilditz G.A. y cols: *A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men*. JAMA.269: 873-877, 1993
- 18.-Thompson IA, Zeidman EJ.: *Current urological practice:routine urological examination and early detection of carcinoma of the prostate*. J.Urol. 148: 326-330, 1992.
- 19.-Allona Almagro A.: *Diagnóstico precoz de cáncer de próstata*. Actas Urológicas Españolas. 18(supl.)541-547, 1994.

20.-**McNeal JE., Kindachuk RA., Freiha FS., y cols:** *Patterns of progression in prostate cancer.* Lancet 160 ,1986.

21.-**Cooner WH., Mosley BR., Rutherford CL.Jr.:** *Prostate cancer detección in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal, examination and prostate specific antigen.* J.Urol 143: 1146-1154, 1990.

22.-**Andriole, GL.:** *Screening for prostate cancer: The role of PSA, DRE, PSA velocity and PSA density* En libro curso Jornadas Actualización Urológicas .Hospital de Getafe. Marzo. 1994.

23.-**Catalona WJ., Smith DS., Ratliff TL.:** *Measurement of prostate-specific cancer in serum as a screening test of prostate cancer* .N.Engl.J.Med. 324: 1156-1161, 1991.

24.-**Benson MC., Whang IS., Pantuck A.:** *Prostate specific antigen density:A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer.* : J.Urol. 147: 815-816, 1992.

25.-**Benson MC., Whang, IS., Olsson CA.:** *The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen.* J.Urol. 147: 817-821,1992.

- 26.-**Andriole GL., Telle WB., Coplen DE.:** *PSA index (PSAI) as a predictor of prostate cancer (CaP) in men With persistent serum PSA elevation (abstract).* J.Urol .147:387A,1992.
- 27.-**Clements R., Penney MD., Etherington RJ.:** *Volume of normal prostate, of prostate cancer, and benign prostatic hyperplasia: Are correlations with prostatic specific antigen clinically useful.*Prostate.Suppl.4: 51-56, 1992.
- 28.-**Carter HB., Person JD., Metter EJ.:** *Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease.*JAMA 267: 2215-2220, 1992.
- 29.-**Oesterling, JE., Chute CG., Jacobsen SJ:** *Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community-based cohort of men. (abstract).*J.Urol 149-412A, 1993.
- 30.-**Ellis WJ., Brawer MK.:** *Management decisions in the patient with an elevated PSA.*  
En AUA Update Series. Lección 34.Vol XII: 66-271, 1993
- 31.-**Brawer MK., Beattie J., Wender MH.:** *Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen:Results of the second year.* J.Urol.150:106,1993.
- 32.-**Carter HB., Coffey DS.:** *The prostate:An increasisng medical problem.*Prostate 16:39,1990

33.-**Babaian RJ., Miyashita H., Evans RB.:** *The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age.*J.Urol 147:837,1992.

34.-**Collins GN., Lee RJ., McKelvie GB.:** *Relationship between prostate specific antigen, prostate volumen and age in the benign prostate.* Br.J.Urol.71: 445-450, 1993

35.-**Oesterling JE., Jacobsen SJ., Chute CG.** *Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men:Establishment if age specific reference ranges.*JAMA(in press)8/18/83.

36.-**Dalkin BL., Abhmann F., Southwick P.:** *Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level by age(abstract).*J.Urol.;149-413A, 1993

37.-**Crawford ED., DeAntoni EP., Stone NW.:** *1992 Prostate Cancer Awareness Week:Benefitsand short comings of community-based screening for prostate cancer(abstract).*J.Urol 149: 214A, 1993

38.-**Rifkin MD., Mcglynn ET., Choi HY.:** *Echogenecity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis:Endorectal US studies.*Radiology 170: 549, 1989

- 39.-**Stamey TA, Hodge KK.:** *Ultrasound visualization of prostate anatomy and pathology.* Monogr. in Urol.;9:55, 1988.
- 40.-**Gustafsson O., Norming U., Almgard LE.:** *Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2400 hombres.* J.Urol. Vol 148: 1827-1831, 1992.
- 41.-**Cooner WH., Mosley BR., Rutherford CL. y cols.:** *Clinical application of transrectal ultrasonography and PSA in the search for prostatic cancer.* J.Urol.:139:758, 1988
- 42.-**Andriole GL., Catalona, J:** *Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University Experience.* En Urologic Clinics of North America. Ed. W.B.Saunders Company. Philadelphia. Vol 20. Number 4 .Nov647-651, 1993.
- 43.- **Small E.J.:** *Detección precoz del cáncer de próstata.* Modern Geriatrics. Ed Española.- Vol 6 N° 5:153-158, 1994.
- 44.-**McWhorter WP., Hernández AD. Wayne Meikle, Terreros DA. y cols.:** *A screening study of prostate cancer in high risk families. .* J.Urol.148: 826-828, 1992.

45.-Catalona WJ., Scott WW.: *Carcinoma de prostata*. En Campbell Urología. Walsh. Gittes. Perlmutter. Stamey. Saunders Compay, Philadelphia.1986. Editorial Panamericana. 1578-1639, 1988.

46.-Mostofi FK., Sesterhem IA. David Jr.ChJ.:*A pathologist's view of protatic carcinoma*. Cancer.(Suppl.)Vol 71.Nº 3.:906-932, 1993.

47.-Kastendieck H, Altenahr E.:*Cyto- and histomorphogenesis of the prostate carcinoma: a comparative light and electron microscopic study*.Virchows Arch. A.Pathol. Anat. Histopathol.370: 207-24, 1976.

48.-Sinha AA., Blackard CE., Seal UA.: *A critical analysis of tumor morphology and hormone treatments in the untreated and estrogen treated response and refractory human prostatic carcinoma*.Cancer 40: 2836-50, 1977.

49.-Mostofi FK., Sesterhenn, IA., Sobin LH.: *Histological typing of prostate tumors*. Geneva: World Health Organization.:17-21, 1980

50.-Schroeder FH., Hop WC., Bloom JH., Mostofy FK.:*Grading of prostati carcinoma: multivariant analysis of prognostic parametres*.Prostate 7 13-20, 1985.

51.-Boecking A., Kiehn J., Heinzl-Wach, M.: *Combined histological grading of prostatic carcinoma*. Cancer 50:288-94, 1982.

52.-Galle MPW., Ten Kate FJW., Mulder HG.: *Histological grading of prostate carcinoma in prostatectomy specimens: a comparison of prognostic accuracy of five grading systems*. Br. J. Urol 65:368-75, 1990.

53.-Algaba F: *Carcinoma de próstata*. En Atlas de Patología de tumores urogenitales. Diagnóstico y correlación clínico patológica. Pulso Ediciones S.A. Barcelona. 202-242, 1991.

54.-Schroeder FH., Hermanek P., Denis L., Fair WR., Gospodarowicz M.Z., Pavone Macaluso M.: *The TNM classification of prostatic cancer*. Prostate..13(suppl 4):129-39, 1992.

55.-Hudson MA., Bahnson RR., Catalona WJ.: *Clinical use of prostate specific antigen in prostate cancer*. J.Urol.142: 1011, 1989.

56.-Solsona. *Cáncer de próstata .Diagnóstico precoz*. En libro de I Jornadas de Actualización Urológica. Hospital de Getafe..35-37,1993.

57.-McNeal JE.: *Prostate and prostatic urethra: a morphological synthesis.* J.Urol.107:1008-16, 1972.

58.-McNeal JE., Redwinw EA., Freiha FS., Stamey TA.: *Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread.* Am.J.Surg.Pat-hol 12:897,1988.

59.-Epstein JI., Walsh PC., Carmichael M, Brendler ChB.: *Pathologic and clinical findings to predicts tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer.* JAMA.Vol 271.N°5:368-374,1994.

60.-Byar DP., Corle DK. and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group:VARCUG.: *Randomized trial of radical prostatectomy for stage I and II prostate cancer.* Urology,17 (Sup.):7,1981.

61.-Paulson DF., Lin GH., Hinshaw, W., Stephani, S. and the Uro-Oncology Research Group: *Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of prostate.* J.Urol,128:505, 1982

62.-Whitmore WF.Jr.: *Management of clinically localized prostatic cancer.An unresolved problem* JAMA.May 26.Vol 269.N°20: 2676-7,1993.

63.-**Lu-Yao GL., McLerran D., Wasson JH., Wennberg JE.:** *An assesment of radical prostatectomy: time trends, geographic variation and outcomes. for the prostate patient Outcomes Research Team.* JAMA .269:2633-2636., 1993.

64.-**Fowler FJ.Jr., Barry MJ., Lu-Yao G,y cols.:** *Patient-reported complications and follow-up teatment after radical prostatectomy.* The National Medicare Experience: 1988-1990(Update June 1993). Urology. Vol.42 N°6: 622-629,1993.

65.-**Cox JD., Stoeffel TJ.:** *The significance of needle biopsy after irradiation for stage C adenocarcinoma of the prostate.* Cancer 40:156,1977.

66.-**Chodak GW, Thisted RA, Gerbech GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PN, Warner, J.:** *Results of conservative management of the clinically localized prostate cancer.* N.Engl.J.Med.27:242-248,1994.

67.-**Johanson JE** *Watchful waiting for arly stage prosate cancer.* Editorial. Urology Vol 43. N°2 :138-142, 1994.

68.-**Adolfsson J, Carstensens J, Löwhagen T:** *Deferred teatment in clinically localized prostatic cancer.* Br.Jr.Urol 69: 183-187, 1992.

69.-**George NJ**:*Natural history of localized prostatic cancer managed by conservative therapy alone.* Lancet 1:494-497, 1988.

70.-**Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM**: *Expectant management of localized prostatic cancer.* Cancer 67: 1091-1096, 1992.

71.-**Fleming C., Wasson J.H., Albertsen P.C., Barry M.J., Wennberg J.E.**:*for the prostate patients outcomes research team. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer.*JAMA.. 269: 2650-2659, 1993.

72.-**Wasson JH., Cushman CC., Bruskewitz RC.**:*A structured literature review of treatment for localized prostate cancer.* Arch Fam. Meed .2: 487-493,1993.

73.-**Steineck G., Adolfsson J., y Whitmore WFJr**:*Local recurrence and "disease-free survival" doubtful parameters when comparing non randomized studies of prostatic cancer.* Scand J.Urol Nephrol.(suppl.) 138: 121-126, 1991.

74.-**Adolfsson J., Whitmore WF.Jr y Steineck G.**: *Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer.* Cancer 72: 310-322, 1993.

75.-**Chodak GW.**: *Screening for prostate cancer in 1993: Is it appropriate, or not?*. Seminars in Urology. Seminars in Urology. Vol XI,N-2:, 47-49, 1993

76.-**Bumpus HC.**: *Carcinoma of the prostate. A clinical study of one thousand cases.* Surg Gyn and Obs.43: 150, 1926.

77.-**Nesbit RM., Braum WC.**: *Endocrine control of prostate carcinoma.* JAMA.143:1317, 1950.

78.-**Hanash KA., Utz DC., Cooke EN., y cols.**: *Carcinoma of the prostate: A fifteen year followup* J.Urol.107:450, 1972.

79-**Barnes R., Hirst A., Rosenquist R.**: *Early carcinoma of the prostate: comparison of stages A and B.* J.Urol.115:404, 1976.

80-**Madsen PO., Graverson PH., Gaser TC., y cols.**: *Treatment of localized prostatic cancer: radical prostatectomy versus placebo. A 15 year followup.* Scand. J Urol. Nephrol. Suppl. 110: 95,1985.

81.-**Goluboff ET., Olsson CA.**: *Urologist on a tightrope: coping with a changing economy.* J.Urol . 151:1, 1994.

82.-**Chodak GW., Schoenberg HW.:** *Early detection of prostate cancer by routine screening*  
JAMA .252-3261, 1984.

83.-**Chodak GW., Schoenberg HW.:** *Progress and problems in screening for carcinoma of the prostate.* World J. Surg. 12:60, 1989.

84.-**Schröder FH.:** *Resultados de los estudios pilotos I y II sobre screening del cancer de próstata.* Publicados en el proyecto de la Sociedad Holandesa contra el cáncer sobre realización de un estudio europeo randomizado de screening de adenocarcinoma de próstata.40-41- Proyecto de beca a la Dutch Cancer Society. Nederlandse Kankerbestrijding.1994-1997.

85.-**Cockett ATK., Aso Y., Chatelain C., Denis L., Griffiths K., Khoury S., Murphy G.:** *Conferencia Internacional de la HBP.* Paris. Ediciones Díaz Santos. España. 256-257, 1991.

86.-**Conejero J.:** *Diagnóstico del paciente con sintomatología prostática. En libro Hiperplasia benigna de próstata. Bases diagnósticas y terapéuticas.* Consejo Nacional de la Salud Prostática .Resel L, Vela R, Conejero J, Jimenez F, Vicente J, Rioja LA.:.115-122,1993.

- 87.-**Carlton CE., Scardino PT.:***Evaluación inicial: historia clínica, examen físico y análisis de orina.* En Campbell Urología. Walsh. Gittes. Perlmutter. Stamey. Saunders Compay, Philadelphia.1986. Editorial Panamericana.296-300, 1988.
- 88.-**Hara M, Koyanagy Y, Inoue T, Fukuyama T.:** *Physico-chemical characteristics of "gamma-seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma.* Jpn. J. Leg. Med 25:322, 1971.
- 89.-**LI TS., y Beling CG.:***Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma.*Fert.Steril. 24: 134, 1973.
- 90.-**Sensabaugh GF.:** *Isolation y characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potencial new marker for semen identification".*J'Forensic.Sci.23:106, 1978.
- 91.-**Papsidero LD., Wang MC., Valenzuela LA., y cols.:***A prostate antigens in serum of prostatic cancer patients.*Cancer Res .40: 2.428,1980.
- 92.-**Wang MC., Valenzuela LA., Murphy GP., y Chu TM.:***A simplified purification procedure for human prostate antigen.*Oncology .39:1, 1982.

93.-Graves HCB., Kamarei M., Stamey TA.: *Identy of prostate specific antigen and the semen protein p30 purified by a rapid chromatography technique.*J.Urol. 144: 1510, 1990.

94.-Sensabaugh GF., Blake ET.: *Seminal plasma protein p30: simplified purification and evidence for identity with prostate specific antigen.*J.Urol. 144: 1523, 1990.

95.-Schaller J., Akiyama K., Tsuda R. y cols.: *Isolation, characterization and aminoacid sequence of gamma-seminoprotein, a glicoprotein from human seminal plasma.*Eur.J.Biochem. 170: 111, 1987.

96.-Riegman 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.

97.-Lundwall A.: *Charaterization oof the gene for prostate specific antigen, a human glkandular kallikrein.* Biochem.Biophys.REs.Comm. 161: 1151, 1989.

98.-Wang MC., Papsidero LD., Kuriyama M., y cols: *s.Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer.*Prostate 2: 89, 1981.

99.-Lilja H., Christensson A., Dahlen U. y cols.: *Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alfa 1 antichymotrypsin*. Clin.Chem. 37: 1618, 1991.

100.-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.

101.-Oesterling JE.: *Prostate specific antigen: a valuable too*. J.Oncology 5 : 107, 1990.

102.-Teillac P., Peyret Ch., Leroy M.: *L'antigene spécifique de la prostate en pathologie prostatique*. Ann.Urol. 22: 193,1988.

103.-Papsidero LD., Kuriyama M., Wang MC.: *Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells*. J.N.C.I. 66: 37, 1981.

104.-Díaz Ramirez F., Morell Ocaña.: *Marcadores tumorales en el cáncer de próstata* .Ediciones Abott.1993.

105.-Sinha AA., Wilson MJ., Gleason DF.: *Immunoelectron microscopic localization of prostatic specific antigen in human prostate by the protein A gold complex*. Cancer 60: 1288, 1987.

106.-Oesterling JE., Chan DW., Epstein JL.: *PSA in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy.* J.Urol. 139: 766, 1988

107.-Pontes JE., Jabalameni P., Montie J.: *Prognostic implications of disappearance rate of biologic markers following radical prostatectomy.* Urology .36: 415, 1990.

108.-Rock RC., Chan DW., Bruzek D., Waldron C., Oesterling J., Walsh PC.: *Evaluation of a monoclonal immunoradiometric assay for prostate specific antigen.* Clin. Chem. 33: 2257-61, 1987.

109.-Armbruster DA.: *Prostate Specific Antigen: Biochemistry, analytical methods, and clinical application.* Clinical Chemistry, Vol 39. N° 2:181-193, 1993.

110.-Hortin GL., Bahnson RR., Daft M., Chan KM., Catalona WJ., Landerson JH.: *Differences in values obtained with 2 assays of prostate specific antigen.* J. Urol. 139: 762-5, 1988.

111.-Zundel D., Jarry H., Kestler D.: *Development and evaluation of an enzyme-linked immunoassay for the prostatic specific antigen utilizing two monoclonal antibodies.* Urol Res 18: 327-30, 1990.

- 112.-**Babaian RJ., Fritsche HA., Evans RB.:** *Prostate specific antigen: the relationship of serum concentration to age and prostate gland volume.* J.Urol.37: 1054. 1989.
- 113.-**Hoare IA., Alexander RL.:** *A survey of the reference limits for prostate-specific antigen in apparently healthy males, age 40-86 years.* Clin Chem .37: 1054, 1991.
- 114.-**Kuriyama M., Takeuchi T., Okana M., Holzapfel G., Bartls H., Scheit H.:** *A normal values of serum prostate antigen in Japanese males and its comparison to that of Americana.* Jpn J Urol 74: 802-6, 1984.
- 115.-**Martin AA., Moon T., Clejans S.:** *Ethnic variation in prostatic specific antigen (PSA) production.* Clin Chem 37: 1054, 1991.
- 116.-**Arai Y., Yoshiki T., Oishi K., Takeuchi Y., Yoshida O.:** *The role of prostatic specific antigen in monitoring prostatic cancer and its prognostic importance.* Urol Res 18:331-6, 1990
- 117.-**Yuan JJ., Coplen DE., Petros JA., y cols.:** *Effets of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels.* J Urol 147:810-4, 1992.

118.-Hughes H., Penney MD., Ryan P., Peeling WB.: *Prostate specific antigen in adenocarcinoma of the prostate*. N Engl J. Med.318-993 , 1988.

119.-Brawer MK., Schiffman RB., Ahman FR., Ahman ME., Coulis KM.: *The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen*. Arch Pathol Lab Med 112: 1110-12, 1988.

120.-Angelsen A., Hole A., Lundmo P., Romslo I.: *Digital rectal examination does not increase serum concentrations of prostatic specific antigen*. Clin Chem.38: 782, 1992.

121.-Crawford ED., Schutz MJ., Clejans y cols.: *The effect of digital rectal examinations on prostate specific antigen levels*. J Am Med Assoc.267:2227-8, 1992.

122.-El-Shirbiny AMF., Nilson T., Pawar HN.: *Serum prostate specific antigen: hourly change/24 hours compared with prostatic acid phosphatase*. Urology. 35: 88-92, 1990.

123.-Hybritech inc. *Prospecto de realización de Tandem R-E PSA Inmunoenymetric assay of Prostate- Specific Antigen (PSA) in serun*. Hybritech inc, San Diego. CA. USA:1994.

124.-Resnick MI., Rifkin MD: *Ultrasonography of the prostate*. En Ultrasonography of the urinary tract. Third edition. Edit. Williams and Wilkins. Baltimore, Maryland. 297- 335, 1991.

125.-Hodge KK., McNeal JE., Terris MK., Stamey TA.: *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.*J.Urol. 142: 71-4, 1989.

126.-Cooner WH.: *Prostate Ultrasonography and the Early detection of prostate cancer.*Urology Times.April :4, 1992.

127.-Khroury S., Chatelain C.:*Clasificación comparativa de los tumores urológicos.*36-41.

128.-Catalona WJ., Richie JP., Alhmann FR., Hudson MA., Scardino PT., Flanigan RC. y cols: *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men.* J.Urol. 151:1283-1290,1994.

129.-Chute CG., Panser LA., Girman JE., Oesterling JE., Guess HA., Jacobsen SJ., Lieber MM.:*The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms.* J.Urol. 150: 85-85, 1993.

130.-Brawer MK., Chetner MP., Beattie J.:*Screening of prostatic carcinoma with prostate specific antigen.*..J.Urol.147:841-845,1992.

131.-**Mettlin C., Lee F., Drago J., Murphy GP.:***The American Cancer Society National Prostate Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men.* Cancer.67:2949-2958, 1991.

132.-**Cayuela A., Cordova E., Chaves M.:** *Cáncer Urogenital masculino: situación actual en España.* Oncología.15: 68-71, 1992.

133.-**Zubiri A., Cuchi T., Abadia MJ.:***Publicación de la Asociación Española Contra el Cáncer 1991.* Estadística 1991.89.Madrid,1993.

134.-**Zubiri A., Cuchi T., Abadia MJ.:***Publicación de la Asociación Española Contra el Cáncer 1992.* Estadística 1992.Madrid,1994

135.-*Estadística de Movimiento natural de la Población de la Comunidad de Madrid.II.De-funciones.* 205,1991.

136.-**Monge Jodra V., Fernández Quintana G., Quintana Gutierrez JM.:***Mortalidad por cáncer en España.*Madrid: Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria. 1992.

- 137.-Lee F., Littrup PJ., Torp-Pedersen J.: *Prostate cancer: Comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening*. Radiology. 168: 389, 1988;
- 138.-Chodak GV., Keller P., Schoenberg HV.: *Assesment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination*. J. Urol. 141:1136, 1989.
- 139.-Gilbertsen VA.: *Cancer of the prostate gland*. JAMA. 215:81, 1971.
- 140.-Imai K., Zinbo S., Schimizu K., y cols.: *Clinicals characteristics of prostate cancer detected by mass screening*. The prostate. 12:199, 1988.
- 141.-Lee F., Torp-Pedersen S., Littrup PH.: *Hypoechoic lesions of the prostate: Clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate specific antigen*. Radiology. 170:29, 1989.
- 142.-Thompson IM., Ernst JJ., Gangai MP.: *Adenocarcinoma of the prostate: Results of routine urological screening*. J. Urol. 132:690, 1984.
- 143.-Waler G., Ludvingsen TC., Runden TO., y cols.: *Digital rectal examination to screen for prostatic cancer*. Eur. Urol. 15:34, 1988.

- 144.-**Guinan P., Bush I., Ray V.:** *The accuracy for rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma.* N.Engl.J.Med .303:499-503, 1980.
- 145.-**Brooman PJC., Peeling WB., Griffiths GJ.:** *A comparison between digital examination and per rectal ultrasound in the evaluation of the prostate.* Br.J.Urol.53:617-620, 1981.
- 146.-**Labrie F., Dupont A., Suburu R.:** *Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer.* J.Urol .147:846,852.1992.
- 147.-**Oesterling JE.:** *Prostate specific antigen:A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of prostate.* J.Urol.145:907-923, 1991.
- 148.-**Caty A., Gosselin P., Cazin JL., y cols.:** *Significance of PSA and PAP in patients with or without prostatic cancer.* Am.J.Clin.Oncol(CCT);;11(supp 2):S63,1988.
- 149.-**Guillet J., Role C., Duc AT., y cols.:** *Prostate specific antigen (PSA) in the management of 500 prostatic patients.* Am.J.Clin.Oncol.(CCT);11(supp 2):S61.
- 150.-**Pons-Anicet O., Ramaioli A., Namer M., y cols.:** *Evaluation of prostate specific antigen in prostate cancer.* Am.J.Clin.Oncol. (CCT).11(supp 2):S71,1988..

- 151.-**Stamey TA., Yang N., Hay AR., y cols.:** *Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate.* New Engl J Med .317: 909, 1987.
- 152.-**Wang TY., Kawaguchi TP.:** *Preliminary evaluation of measurement of serum prostate specific antigen level in detection of prostate cancer.* Annals Clin Lab Sci..16:461, 1986.
- 153.-**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(suppl):S65,1988.
- 154.-**Powell CS., Fielding AM., Rosser K.:** *Prostate specific antigen- a screening test for prostatic cancer?* Br.J.Urol 64:504,1989.
- 155.-**Scardino PT.:** *Early detection of prostate cancer.* Urol.Clin.North.Am.16:635-655,1989.
- 156.-**Glenski WJ., Klee GG., Berstralh EJ., y cols:** *Prostate specific antigen: Establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effects of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations.* Prostate 21:99, 1992.

157.-Partin AW., Carter HB., Chan DW.:*Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia*".J.Urol.143:747-752, 1990.

158.-Sershon PD., Barry MJ., Oesterling JE.: *Serum PSA values in men with histologically confirmed BPH versus patients with organ-confined prostate cancer*.J.Urol..149-421, 1993.

159.-Devonec M., Chapelon JY., Cathignol D.:*Comparison of the diagnostic value of sonography and rectal examination in the cancer of the prostate*.Eur.Urol.14:189, 1988.

160.-Fritzche PJ., Azford PO., Ching VC.:*Correlation of transrectal sonographic findings in patients with suspected and unsuspected prostatic disease*.J.Urol.30: 272, 1983

161.-Perrin P., Mouriquand P., Monsallier M.:*Hipothetical place of transrectal ultrasonic in the diagnosis of prostatic cancer an early stage*.J.Endourology.3: 109, 1989.

162.-Radge H., Bagley CW., Aldape HC.:*Screening for prostatic cancer with high-resolution ultrasound*.J.Endourology. 3: 115, 1989.

163.-**Chodack GW.**:*Screening for prostate cancer: Role of ultrasonography.*Urol. Clin.North.Am. 16:657-661,1989.

164.-**Cooner WH.**:*Prostate specific antigen, digital rectal examination, transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection.*Monogr.Urol.12:3-13,1991.

165.-**Palken M., Cobb OE., Simons E., Warren BH., Aldape HC.**:*Prostate cancer: comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasound for screening.*J.Urol.145:86-92,1991.

166.-**Kinne DW. y Kopans DB.**:*Physical examination and mamography in the diagnosis of breast disease.* In: Breast Disease. Edit by J.R.Harris. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., pp. 54-86, 1987.

167.-**Moskowitz M.**:*Cost-benefit determinations in screening mamography.*Cancer,suppl,60: 1680, 1987.

168.-**Vallancien G., Prapotnich D., Veillon B., Brisset JM., y Andre-Bougaran,J.**:*Systematic prostatics biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination.* J. Urol, 146: 1308, 1991.

169.-Colberg JW., Smith DS., y Catalona WJ.: *Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0.* J.Urol, 149: 507, 1993.

170.-Seaman E., Katz A., Cooner WC., Whang IS., Olsson CA., Kistler S., and Benson MC.:*An algorithm for prostate cancer detection based upon PSA, TRUS, DRE, PSA density and PSA velocity.*J.Urol., part 2,149: 414A. abstrac 805, 1993.

171.-Scardino PT., Weaver R., y Hudson MA.:*Early detection of prostate cancer* Hum.Path..23: 211, 1992.

172.-Stamey TA., Freiha FS., McNeal JE., Redwinw EA., Whittemore AS., Schmid HP.: *Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer.* J.Urol.,part 2,147: 303A,abstract 364, 1992.

173.-Stamey TA., Kabalin JN., McNeal JE., Jonstone IM., Freiha F., Redwinw EA., Yang N.:*Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate.II.Radical prostatectomy treatment patients.*J.Urol.,141: 1076, 1989.

174.-Walsh PC.:*Why make an early diagnosis of prostate cancer.*J.Urol.,part 2,147: 853, 1992.

175.-**Brawn PN., Speights VO., Kuhl D., Riggs M., Spiekerman AM., McCord RG.:** *Prostate-specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates.* Cancer 68: 1592, 1991

176.-**Catalona WJ., Smith DS., Ratliff TL., Basler JW.:** *Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening.* JAMA., 270: 948, 1993.

177.-**Stormont TJ., Farrow GM., Myers RP., Blute ML., Zincke H., Wilson TM., Oesterling JE.:** *Clinical stage B0 or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by an elevated serum prostate-specific antigen concentration.* Urology, 41:3, 1993.

178.-**McNeal JE.:** *Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate; relationship to local and distant spread.* Hum Path., 23: 258, 1992.

179.-**Beatie J., y Brawer MK.:** *Prostate specific antigen as the initial test in the early detection of carcinoma: results of the second year screening.* J.Urol., part 2, 147: 386A, abstract 696, 1992.

180.-Zhou A., Tewari P., Bonacci M., Walsh R., Larsen F., Stamey TA., Bluestein B.: *Complexation of prostate specific antigen (PSA) in serum*. Clin.Chem.,38:982,abstract 0202, 1992.

181.-Turkes A., Nott JP., y Griffiths K.: *Prostate specific antigen: problems in analysis*. Eur.J.Cancer, 27: 650, 1991.

182.-Simpson KN. y Brown RE.: *Cost effectiveness of adding prostate specific antigen (PSA) test to digital rectal examination (DRE) for early detection of prostate cancer*. J.U-rol.,part 2, 149: 413A,abstract 802, 1993.

183.-Martinez Hurtado J., Chéchile G., Villavicencio H.: *Diagnóstico precoz del cáncer prostático: estado actual*. Med.Clin(Barc).102:708-714,1994.

ALICIA MARTINEZ DE LA ROSA  
TITULO DE ESTUDIO DE SCREENING DEL CANCER DE

PROSTATA DE LA POBLACION DE GATAF

DE LA CIUDAD DE MADRID JUAN ALBERTO

HERRERO PAGO

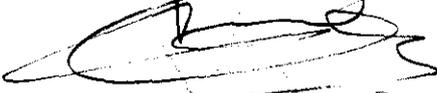
OBTUVO POR ~~UN~~ LA CALIFICACION DE APTO. CON LAUPE.

Madrid, 21 de NOVIEMBRE de 1994

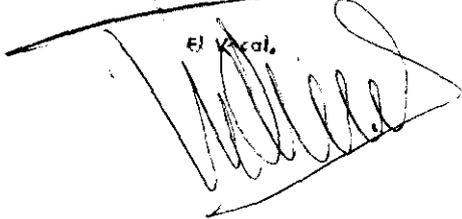
El Presidente,



El Vocal,



El Vocal,



El Vocal,



El Vocal Secretario

