



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Factores predictores de candidatos a terapia focal de
cáncer de próstata.

Autor:

Leandro Reina Alcaina

Directores:

Dr. D. Bernardino Miñana López

Murcia, Octubre de 2019



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Factores predictores de candidatos a terapia focal de
cáncer de próstata.

Autor:

Leandro Reina Alcaina.

Directores:

Dr. D. Bernardino Miñana López.

Murcia, Octubre de 2019

AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Bernardino Miñana López como Director ⁽¹⁾ de la Tesis Doctoral titulada “Factores predictores de candidatos a Terapia Focal de cáncer de próstata” realizada por D. Leandro Reina Alcaina en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 25 de octubre de 2019.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'B. Miñana López', written on a light blue horizontal line.

Bernardino Miñana López

AGRADECIMIENTOS

A Juana, mi mujer y mi vida. Por su incansable comprensión y su ayuda activa en la realización de este trabajo. Sin ella no hubiera sido posible.

A M^oEsperanza (mi madre) y Leandro (mi padre) porque todo lo que fui, soy y seré se lo debo a ellos.

A Carlos (mi hermano), Inés (mi cuñada), Eulogio (mi abuelo) y Gumersinda (mi suegra). Por ser mi núcleo familiar, junto con mis padres y mi mujer, por lo que lucho diariamente.

A mi director, Bernardino Miñana, por ser un referente para mi en mi vida laboral y personal.

A mi Servicio de Urología del Hospital Morales Meseguer, con mención especial a Tomás Fernández, Antonio Romero, Gregorio Hita, Antonio Rosino, Emilio Izquierdo, Bogdan Pietricica y Raúl Montoya. Gracias por vuestra dedicación en mi formación como especialista, pero, sobre todo, gracias por enseñarme a ser Médico.

Al Hospital La Inmaculada (Huércal Overa) por ser una parte muy activa en mi formación como especialista.

A Guillermo Hidalgo, Beatriz La Iglesia y Harold Almonte, por enseñarme la importancia de contar con equipo técnico y humano valioso a mi alrededor.

Al Hospital Universitario Rafael Méndez y en concreto al Servicio de Urología, con mención especial a Ramón La Iglesia, Andrei Bitsunov, José Carlos Ruiz, Manolo Segura y Harold Martinez. Por hacer que día tras día mantenga la ilusión por seguir aprendiendo.

A Alberto y Yolanda, por una amistad no perecedera, y por ayudarme activamente con este trabajo.

A José Abellán (padre) y Pedro Luis, por haber sido cruciales en el tramo final del desarrollo de este trabajo.

A mis amigos, Juan Pablo, Carlos, Pepe, Tayo, Diego, Tati, Pascui y Javi. Perdón, me refería a mis hermanos.

A Vicente y a Javier. Porque siempre los llevo en mi mente.

"Original es aquello que vuelve a la simplicidad de las primeras soluciones". Antoni Gaudi (1852-1926).

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN.....	43
1.1. El cáncer.....	43
1.1.1. Definición.....	43
1.1.2. Origen del cáncer.....	43
1.1.3. Tipos de cáncer.....	46
1.1.3.1. Tumores epiteliales (carcinoma).....	47
1.1.3.2. Tumores mesenquimales.....	48
1.1.3.3. Leucemia.....	48
1.1.3.4. Linfoma.....	48
1.1.3.5. Mieloma múltiple.....	49
1.1.3.6. Melanoma.....	49
1.1.3.7. Neoplasias del sistema nervioso central y periférico.....	49
1.1.3.8. Tumores germinales.....	50
1.1.3.9. Tumores neuroendocrinos.....	50
1.1.3.10. Tumores carcinoides.....	50
1.1.4. Epidemiología del cáncer.....	50
1.1.4.1. Situación global.....	50
1.1.4.2. Situación nacional.....	52
1.2. CÁNCER DE PRÓSTATA. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS.....	54
1.2.1. Incidencia y mortalidad mundial.....	54
1.2.2. Incidencia y mortalidad en España.....	57
1.3. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DEL CÁNCER.....	59
1.3.1. ¿Cómo afecta la enfermedad a diversos aspectos de la vida del paciente?.....	59
1.3.2. “¿Por qué me sucede esto a mí?”.....	60
1.4. HISTORIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	62

1.4.1.	Recorrido histórico.....	63
1.5.	ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA.....	72
1.5.1.	Generalidades.....	72
1.5.2.	Embriología de la próstata y las vesículas seminales.....	75
1.5.3.	División topográfica.....	77
1.5.4.	Uretra posterior.....	79
1.5.5.	Fascias pélvicas.....	81
1.5.6.	Vascularización y drenaje linfático.....	83
1.5.7.	Bandeletas neurovasculares.....	85
1.6.	CÁNCER DE PRÓSTATA. GENERALIDADES.....	87
1.6.1.	Datos epidemiológicos.....	87
1.6.2.	Etiología y factores de riesgo.....	88
1.6.2.1.	Factores genéticos.....	89
1.6.2.2.	Factores raciales.....	90
1.6.2.3.	Factores relacionados con la edad.....	90
1.6.2.4.	Vasectomía.....	90
1.6.2.5.	Dieta.....	91
1.6.2.6.	Grasas.....	91
1.6.2.7.	Selenio.....	91
1.6.2.8.	Vitamina E.....	92
1.6.2.9.	Vitamina C.....	92
1.6.2.10.	Té verde.....	92
1.6.2.11.	Carotenoides (licopeno).....	93
1.6.2.12.	Quimioprevención.....	93
1.6.3.	Histopatología.....	93
1.6.3.1.	Adenocarcinoma de próstata.....	97
1.6.4.	Evolución natural y progresión.....	97
1.6.5.	Estadificación tumoral del cáncer de próstata.....	101
1.7.	SEGUIMIENTO ACTIVO Y TERAPIA FOCAL.....	105

1.7.1.	Sobrediagnóstico y sobretratamiento.....	105
1.7.2.	Vigilancia activa (VA).....	110
1.7.2.1.	Criterios de selección	111
1.7.2.2.	Seguimiento.....	113
1.7.2.3.	RMNmp y VA.....	115
1.7.2.4.	Resultados.....	117
1.7.2.5.	Limitaciones.....	122
1.7.2.6.	Vigilancia activa y biomarcadores de agresividad tumoral.....	123
1.7.2.7.	Futuro de la vigilancia activa.....	124
1.7.3.	Terapia Focal.....	126
1.7.3.1.	Resultados.....	129
1.7.3.2.	Selección de pacientes para terapia focal.....	135
1.7.3.3.	Técnicas ablativas.....	144
1.7.3.4.	Limitaciones.....	150
1.7.3.5.	Seguimiento.....	151
1.8.	EVOLUCIÓN DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.....	151
1.8.1.	Historia de la biopsia de próstata.....	151
1.8.2.	Limitaciones de la biopsia convencional.....	155
1.8.3.	Resonancia Magnética Nuclear (RMN) multiparamétrica (mp) de próstata.....	162
1.8.3.1.	Secuencias T1 y T2.....	163
1.8.3.2.	Secuencia de difusión.....	164
1.8.3.3.	Estudio dinámico con contraste.....	166
1.8.3.4.	PIRAD.....	166
1.8.3.5.	Papel en el diagnóstico.....	168
1.8.3.6.	Papel en la estadificación.....	176
1.8.3.7.	Papel en la vigilancia activa (VA).....	182
1.8.4.	Biopsia prostática por fusión dirigida.....	184
II -	JUSTIFICACIÓN	195

2.1.	Justificación e hipótesis.....	195
2.1.1.	Aporte original que supondría en el campo correspondiente.....	196
III -	OBJETIVOS.....	199
3.1.	Objetivos.....	199
3.1.1.	Objetivo primario.....	199
3.1.2.	Objetivo secundario.....	199
IV -	MATERIAL Y MÉTODO.....	203
4.1.	Características del estudio.....	203
4.1.1.	Tipo de estudio.....	203
4.1.2.	Período analizado.....	204
4.1.3.	Población y muestras del estudio.....	204
4.1.4.	Fuente de información.....	205
4.1.5.	Variables del estudio.....	206
4.1.6.	Análisis estadístico de los datos.....	207
4.1.7.	Nivel de significación.....	210
4.1.8.	Programa informático.....	211
4.1.9.	Cumplimiento normas éticas y legales.....	211
4.1.10.	Limitaciones del estudio.....	211
4.2.	Explicación del protocolo de biopsias de próstata.....	211
4.2.1.	Fuentes de información.....	214
4.2.1.1.	Informe urológico de biopsia de próstata.....	214
4.2.1.2.	Informe patológico de las biopsias de próstata.....	214
V -	RESULTADOS.....	219
5.1.	Objetivo primero.....	219
5.1.1.	Descripción de la muestra.....	219
5.1.1.1.	Análisis de descriptivo de variables sociodemográficos...219	
5.1.1.2.	Análisis descriptivo de datos correspondientes a Antecedente Familiares de cáncer de próstata.....	220
5.1.1.3.	Análisis descriptivo de datos correspondientes a Grupo de Edad.....	221

5.1.1.4. Análisis descriptivo de datos correspondientes a Sintomatología Asociado a tumor.....	222
5.1.1.5. Análisis descriptivo de variables clínicas correspondientes a Comorbilidad Asociada a cáncer de próstata.....	223
5.1.1.6. Análisis descriptivo de variable clínica correspondiente a Tacto Rectal Sospechoso de malignidad.....	224
5.1.1.7. Análisis descriptivo de variables clínicas correspondientes a PSA y Volumen Prostático medido con ecografía transrectal.....	224
5.1.1.8. Análisis descriptivo de variables clínicas correspondientes a Gleason al diagnóstico y estadificación clínica TNM.	225
5.1.2. Determinación de factores clínico-patológicos predictores de tumor patológicamente órgano-confinado y apropiado para terapia focal (pT2a) de entre los candidatos a priori.	227
5.1.2.1. La pieza cumple criterios de terapia focal.	228
5.1.2.2. Estadío.....	228
5.1.2.3. Gleason.....	230
5.1.2.4. Número de Cilindros Afectos.....	232
5.1.2.5. PSA.....	233
5.1.2.6. Modelo multivariante.	234
5.2. Objetivo secundario.	234
5.2.1. Descripción de la muestra.....	235
5.2.1.1. Análisis de descriptivo de variables sociodemográficos y exploración física.	235
5.2.1.2. Análisis descriptivo de variables clínicas correspondientes a Exploración Física, PSA y Volumen Prostático medido con ecografía transrectal.....	238
5.2.1.3. Análisis descriptivo de variables clínico-patológicas correspondientes biopsia de próstata.	242
5.2.1.4. Análisis descriptivo de las variables clínico-patológicas correspondientes a la localización topográfica de cáncer en la biopsia de próstata.....	246

5.2.1.5. Análisis descriptivo de variables clínico-patológicas correspondientes a pieza tras prostatectomía radical.....	256
5.2.1.6. Análisis descriptivo de variables clínico-patológicas correspondientes a localización topográfica de cáncer en la pieza final tras realización de prostatectomía.....	261
5.2.1.7. Análisis de concordancia de variables clínico-patológicas correspondientes a localización topográfica de cáncer en la pieza final tras realización de prostatectomía.....	272
5.2.2. Análisis de las variables clínico-patológicas correspondientes a la biopsia de próstata predictoras de <i>Unilateralidad</i> en la pieza quirúrgica final.....	280
5.2.2.1. PSA total.....	280
5.2.2.2. Tacto Rectal Sospechoso.	281
5.2.2.3. Número de Cilindros Positivos.	283
5.2.2.4. Grupo Gleason.....	284
5.2.2.5. Estadío Clínico.....	285
5.2.2.6. Unilateralidad (biopsia de próstata).	286
5.2.2.7. Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto.....	287
5.2.2.8. Multifocalidad.	289
5.2.2.9. Análisis multivariante.....	290
VI - DISCUSIÓN.....	293
6.1. Discusión acerca de aspectos sociodemográficos y clínico-patológicos.....	293
6.1.1. Objetivo primario.	293
6.1.2. Objetivo secundario.	296
6.2. Discusión acerca de la determinación de factores clínico-patológicos predictores de tumor patológicamente órgano-confinado y apropiado para terapia focal (pT2a) de entre los candidatos a priori (objetivo primario).....	300
6.3. Discusión acerca del grado de precisión diagnóstica de la biopsia de próstata y de factores clínico-patológicos en el momento del diagnóstico	

predictores de localización tumoral unilateral de la pieza final (glándula prostática) obtenida en el tratamiento mediante prostatectomía radical (objetivo secundario).....	302
6.4. Estudios de futuro.....	306
VII CONCLUSIONES	311
VIII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	315

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- Fc: factor de crecimiento.
- rFc: receptor de factor de crecimiento.
- Linfomas MALT: Mucosa-associated lymphoid, acrónimo de tejido linfoide asociado a mucosas
- PSA: Prostatic specific antigen (antígeno específico prostático).
- TNM: Tumor, node metastases (tumor, ganglio, metástasis).
- DHT: Dihidrotestosterona.
- SRD5A2: 3 beta- hidroxisteroide-deshidrogenasa tipo 2.
- RA: Receptor de andrógenos.
- HBP: Hipertrofia benigna de próstata.
- PIN: prostatic intraepithelial neoplasia (neoplasia intraepitelial prostática).
- ASAP: atypical small acinar proliferation (proliferación acinar atípica).
- MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center.
- IGF- 1: insulin-like growth factor-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1).
- EGCG: epigallocatequin-3-galato.
- GG: Grupo Gleason.
- ISUP: International Society of Urological Pathology.
- ERSPC: European Randomized Screening Prostate Cancer.
- PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian.
- EE.UU.: United States. Estados Unidos de América.
- UE: Unión Europea.
- VA: Vigilancia activa.
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
- RMN mp: Resonancia Magnética Nuclear multiparamétrica.
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

- PRIAS: Prostate Cancer Research International: Active Surveillance.
- SPCGa4: Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4
- PASS: Canary Prostate Active Surveillance Study.
- NCIC CTG: National of Cancer Institute of Canada Trials Group.
- HIFU: High Intensity Focus Ultrasound.
- STUI: Sintomatología del tracto urinario inferior.
- IARC-WHO: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer- Organización Mundial de la Salud.
- PIN: prostatic intraepithelial neoplasia (neoplasia intraepitelial prostática).
- DWI: diffusion weighted imaging (secuencia de difusión).
- ADC: Apparent diffusion coefficient (coeficiente de difusión aparente).
- ESUR: European Society of Urogenital Radiology (asociación europea de radiología urogenital).
- PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System.
- SLPB: Supervivencia libre de progresión biológica.
- T: Tesla.
- DCE: Dynamic Contrast Enhanced.
- GESCAP: Grupo Español de Cáncer de Próstata.
- PET/TC: Positron Emission Tomography / Tomography Computerized (tomografía por emisión de positrones / tomografía computada).
- Rx: radiografía simple.
- AEU: Asociación Española de Urología.
- RR: riesgo relativo.
- cT: estadio clínico tumoral.
- pT: estadio patológico tumoral.
- cN: estadio clínico ganglionar.
- pN: estadio patológico ganglionar.
- cN: estadio clínico metastásico.
- cM: estadio clínico metastásico.

- pM: estadio patológico metastásico.
- IMC: índice de masa corporal.
- PSA L/T: cociente PSA libre/total.
- DPSA: densidad PSA.
- PSADT: PSA doubling time (tiempo de duplicación de PSA).
- SEER: Surveillance, Epidemiology, End Results.
- AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía.
- FSE : Secuencia fast SE.

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE DE FIGURAS

- Figura 1. Gráfico que refleja la pérdida de control del crecimiento normal de una célula. Fuente: INC, 2015.
- Figura 2. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el año 2012, en ambos sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma). Fuente: Globocan 2012.
- Figura 3. 10 cánceres más frecuentes por género. Fuente: Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN).
- Figura 4. Probabilidad de desarrollar un tumor en función de la edad y género de desarrollar cáncer en España entre los años 2003-2007. No incluidos tumores cutáneos no melanoma. Fuente: Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN).
- Figura 5. Tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad del cáncer de próstata a nivel mundial (por 100.000). Fuente: Globocan 2012.
- Figura 6. Tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad del cáncer de próstata a nivel mundial (por 100.000). Fuente Globcan 2012.
- Figura 7. Tasas de mortalidad por cáncer de próstata (por 100.000 varones-año) en España (1991-2005). Fuente Globcan 2012.
- Figura 8. Joaquín Albarrán. Fuente: Epónimos en Urología.
- Figura 9. Sir Peter Freyer. Fuente: Epónimos en Urología.
- Figura 10. Hugh Hampton Young. Fuente: Epónimos en Urología.
- Figura 11. Sir Terence Millin. Fuente: Epónimos en Urología.
- Figura 12. John Hunter. Fuente: Epónimos en Urología.
- Figura 13. Charles B.Huggins. Fuente: Epónimos en Urología.
- Figura 14. Alan W.Partin. Fuente: Epónimos en Urología.
- Figura 15. Donald F. Gleason. Fuente: Epónimos en Urología.
- Figura 16. Generalidad del aparato genital reproductor masculino.

- Figura 17. Dibujos esquemáticos de la organogénesis prostática. Los cordones epiteliales invaden el mesénquima y se distribuyen arborescentemente por todo su volumen respetando la uretra prostática, el veru montanum y el utrículo prostático.
- Figura 18. Zonas de la próstata.
- Figura 19. Dibujo esquemático axial a nivel de la sínfisis púbica. Se aprecian los ligamentos puboprostáticos (PV/PPL), cubiertos por la fascia endopélvica visceral (VEF), quedando el complejo venoso dorsal (DVC) bajo la misma. El rabdoesfinter (SS) cubre la uretra (U) y los fascículos musculares lisos (SMS, L y C) y se une posteriormente al tendón central del periné(MDR).
- Figura 20. Dibujo esquemático que muestra la vascularización prostática. Se objetivan los dos grupos principales arteriales que surgen de la arteria vesical inferior: las arterias uretrales y las capsulares.
- Figura 21. Dibujo esquemático anterior y lateral que muestra el drenaje venoso de la próstata. Se aprecia como la mayoría del drenaje venoso termina en la rama vesical inferior que se drenará a su vez en la vena hipogástrica.
- Figura 22. Dibujo esquemático que muestra el haz neurovascular en posición predominante posterolateral envuelta por la fascia de Denonvilliers y la fascia lateral pelviana
- Figura 23. Áreas de diseminación con más frecuencia del cáncer de próstata metastásico.
- Figura 24. Aproximación terapéutica según riesgo de cáncer de próstata.
- Figura 25. Mapa demográfico de expertos que compusieron el comité (Tay JK. 2017).
- Figura 26. SBRT – Stereotactic Body Radiation; IRE – irreversible electroporation; RFA – radiofrequency ablation; TULSA – transurethral ultrasound ablation. (Tay JK. 2017).
- Figura 27. Demostración de daño vascular y cavitación mediante alta intensidad y ultra alta intensidad respectivamente con HIFU.

- Figura 28. La crioterapia causa daño tisular y vascular alrededor del área de tratamiento por congelación y descongelación.
- Figura 29. Los radicales de oxígeno causan oclusión vascular sobre la iluminación creada alrededor de las fibras ópticas.
- Figura 30. La electroporación irreversible causa la muerte celular del tejido celular presente entre las agujas.
- Figura 31. La termoterapia intersticial con láser causa daño termal y estrés cavitacional, ambos resultantes en un daño celular.
- Figura 32. Técnica de biopsia sextante. En color azul la técnica parasagital de Hodge. En color rojo la técnica de biopsia sextante periférica propuesta por Stamey. Imagen obtenida del artículo Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. Arch. Esp. Urol., 59, 4 (385-396), 2006.
- Figura 33. A) Secuencia T1, donde no puede discriminar anatomía zonal. B) Secuencia T2 donde se observa zona periférica, hiperintensa (flecha 1), zona transicional de señal heterogénea (flecha 2), zona fibromuscular anterior (flecha 3), plexo neurovascular (flecha 4), pseudocápsula (flecha 5), cápsula (flecha 6). C) Secuencia de difusión ADC. D) Secuencia dinámica tras la administración de gadolinio. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339--352.
- Figura 34. Secuencia T2 (A): se observa extensa hipointensidad que ocupa la zona periférica del lóbulo izquierdo y parte del derecho, así como gran parte de la zona transicional adyacente. Secuencia de difusión DWI (B) y secuencia ADCD (C) que muestran una severa restricción a la difusión del agua. Puede observarse compromiso del plexo neurovascular izquierdo (flecha). (D) Secuencia dinámica tras la administración de gadolinio, donde se observa una captación precoz respecto al resto de la glándula. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339--352.
- Figura 35. Esquema de localización topográfica de biopsias de próstata guiadas por imagen de RMNmp. Fuente: University College Hospital London.

- Figura 36. Imagen por fusión 3D. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(5):295---302.
- Figura 37. Biopsia prostática con acceso transperineal. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(5):295---302.
- Figura 38. Criterios de indicación de biopsias de próstata del HMM. TR: tacto rectal; EV: esperanza de vida; PSA L/T: PSA libre/total.
- Figura 39. Informe patológico de las biopsias de próstata.
- Figura 40. Análisis descriptivo (porcentaje) de etnia.
- Figura 41. Análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de antecedentes familiares.
- Figura 42. Análisis descriptivo de frecuencia de casos dividido por grupos de edad.
- Figura 43. Análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de variable clínica relacionada con sintomatología asociada a tumor.
- Figura 44. Análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de la variable clínica relacionada con los tipos de síntomas asociados a tumor.
- Figura 45. Análisis descriptivo relacionado con la frecuencia porcentual de pacientes que presentó tacto rectal sospechoso de malignidad a la exploración física durante el diagnóstico.
- Figura 46. Exponemos el análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de variable clínica correspondiente al Gleason al diagnóstico.
- Figura 47. Análisis descriptivo (frecuencia) de la variable Número de Biopsia.
- Figura 48. Análisis descriptivo (frecuencia) de la variable Grado de Tacto Rectal.
- Figura 49. Análisis descriptivo (porcentaje) de la variable Tacto Rectal Sospechoso.
- Figura 50. Análisis descriptivo (porcentaje) de Grupo Gleason.
- Figura 51. Análisis descriptivo (porcentaje) de Estadío Clínico.
- Figura 52. Análisis descriptivo (frecuencia) de N^o de Sectores Afectados.

- Figura 53. Análisis descriptivo (porcentaje) de Microcarcinoma asociado.
- Figura 54. Análisis descriptivo (porcentaje) de Neoplasia de Lóbulo Izquierdo.
- Figura 55. Análisis descriptivo (porcentaje) de Neoplasia de Lóbulo Derecho.
- Figura 56. Análisis descriptivo (porcentaje) de Unilateralidad.
- Figura 57. Análisis descriptivo (porcentaje) de Multifocalidad en Biopsia.
- Figura 58. Análisis descriptivo (porcentaje) de Tipo Intervención.
- Figura 59. Análisis descriptivo (frecuencia) de Grupo Gleason de la pieza quirúrgica.
- Figura 60. Análisis descriptivo (frecuencia) de Estadio Patológico.
- Figura 61. Análisis descriptivo (porcentaje) de neoplasia Lóbulo Lateral Derecho (pieza).
- Figura 62. Análisis descriptivo (porcentaje) de neoplasia Lóbulo Lateral Izquierdo (pieza).
- Figura 63. Análisis descriptivo (porcentaje) de Unilateralidad (pieza).
- Figura 64. Análisis descriptivo (porcentaje) de Multifocalidad sectorial (pieza).
- Figura 65. Análisis descriptivo (porcentaje) de Supragradación (pieza).
- Figura 66. Análisis descriptivo (porcentaje) de Infragradación (pieza).
- Figura 67. Análisis descriptivo (porcentaje) de Coincidencia Graduación.
- Figura 68. Análisis descriptivo (porcentaje) de Coincidencia Topográfica.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años de los 3 tipos de cáncer más frecuentes en hombres en España. Fuente: Globocan 2012.
- Tabla 2. Escala histopatológica modificada de Gleason.
- Tabla 3. Clasificación clínica o cTNM.
- Tabla 4. Grupos pronósticos de cáncer de próstata.
- Tabla 5. Grupos de riesgo D'Amico.
- Tabla 6. Gradación ISUP. Imagen cedida por Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).
- Tabla 7. Criterios de inclusión en programa de Seguimiento Activo. Imagen proporcionada por NCCN.
- Tabla 8. Criterios de progresión y tratamiento en pacientes incluidos en programas de seguimiento activo. Imagen cedida por NCCN.
- Tabla 9. International Task Force on Prostate Cancer criteria (Eggener et al. 2007).
- Tabla 10. International Workshop on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer Consensus Panel [de la Rosette, 2010].
- Tabla 11. Sumario original de los puntos consensuados. (FT International Delphi Consensus Project. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017).
- Tabla 12. Nomograma de Viena.
- Tabla 13. Resume los criterios para la clasificación PI-RADS V2 en la zona periférica, según la puntuación en las secuencias de difusión, T2 y dinámicas contrastadas. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339---352.
- Tabla 14. Resume los criterios para la clasificación PI-RADS V2 en la zona transicional, según la puntuación en las secuencias de difusión, T2 y dinámicas contrastadas. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339---352.
- Tabla 15. Protocolo volumen dependiente del hospital Morales Meseguer. Los cilindros de cada región se refieren a un lóbulo, por lo que debe multiplicarse por 2 para obtener el total de cilindros.

- Tabla 16. Análisis descriptivo (media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo) de edad, peso, talla e IMC.
- Tabla 17. Análisis descriptivo relacionado con la frecuencia absoluta y frecuencia porcentual de pacientes que presentaron alguna comorbilidad al diagnóstico.
- Tabla 18. Exponemos el análisis descriptivo (media y mediana) de variables clínicas correspondientes a PSA y volumen prostático.
- Tabla 19. Análisis descriptivo (frecuencia absoluta y porcentaje) de casos cT de la clasificación TNM al diagnóstico.
- Tabla 20. Análisis descriptivo (frecuencia absoluta y porcentaje) de casos N de la clasificación TNM al diagnóstico.
- Tabla 21. Análisis descriptivo (frecuencia absoluta y porcentaje) de casos M de la clasificación TNM al diagnóstico.
- Tabla 22. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la pieza final cuando cumple criterios para terapia focal.
- Tabla 23. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al estadio clínico.
- Tabla 24. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al estadio patológico de la pieza final.
- Tabla 25. Análisis de regresión logística Chi cuadrado entre estadio patológico de la pieza (filas) y el estadio patológico del diagnóstico (columnas).
- Tabla 26. Análisis de regresión logística Chi cuadrado entre Estadio diagnóstico (filas) y la frecuencia y porcentajes de pacientes que cumplen criterios para terapia focal (columnas).
- Tabla 27. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al Gleason clínico.
- Tabla 28. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al Gleason máximo patológico de la pieza final.

- Tabla 29. Análisis de regresión logística Chi cuadrado y cociente de correlación de Spearman entre Gleason máximo patológico (filas) y Gleason clínico (columnas).
- Tabla 30. análisis de regresión logística Chi cuadrado entre el Gleason al diagnóstico (filas) y la frecuencia y porcentajes de pacientes (columnas) cuya pieza final cumple criterios de realización de terapia focal.
- Tabla 31. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al número de cilindros afectos obtenido en la biopsia de próstata de los 291 pacientes incluidos.
- Tabla 32. Análisis de regresión logística Chi cuadrado entre el número de cilindros afectos al diagnóstico (filas) y la frecuencia y porcentajes de pacientes (columnas) cuya pieza final tras cumple criterios de realización de terapia focal.
- Tabla 33. Media, mediana, desviación estándar, mínimo-máximo, cuartil 1 y cuartil 3 de los pacientes que si cumplen criterios para terapia focal en la pieza final y aquellos que no. Test de Mann-Whitney.
- Tabla 34. Modelo multivariante analizando la contribución de las variables Gleason al diagnóstico, PSA (transformado mediante logaritmo), Estadio al diagnóstico y Número de Cilindros Afectos a la variable pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal.
- Tabla 35. Análisis descriptivo (media y mediana) de datos correspondientes a Edad.
- Tabla 36. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de datos correspondientes a Edad.
- Tabla 37. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de datos correspondientes a Grupo de Edad.
- Tabla 38. Análisis descriptivo (media y mediana) correspondiente a la variable clínica Número de Biopsia realizadas.
- Tabla 39. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable Número de Biopsia.
- Tabla 40. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable Grado de Tacto Rectal.

- Tabla 41. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable Tacto Rectal Sospechoso.
- Tabla 42. Análisis descriptivo (media y mediana) de las variables PSA total y PSA Libre/Total.
- Tabla 43. Análisis descriptivo (media y mediana) de la variable densidad de PSA.
- Tabla 44. análisis descriptivo (media y mediana) de la variable clínica volumen prostático medido mediante ecografía transrectal.
- Tabla 45. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Gleason Total.
- Tabla 46. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Patrón Primario Gleason.
- Tabla 47. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de patrón secundario Gleason.
- Tabla 48. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Grupo Gleason.
- Tabla 49. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Estadío Clínico.
- Tabla 50. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de cN.
- Tabla 51. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de cM.
- Tabla 52. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de N° de Cilindros Prostáticos, N° de Cilindros con Cáncer, Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto y Longitud mm.
- Tabla 53. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de N° de Sectores Afectados.
- Tabla 54. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Microcarcinoma asociado.
- Tabla 55. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia de Lóbulo Izquierdo.
- Tabla 56. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia de Lóbulo Derecho.
- Tabla 57. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Unilateralidad.

- Tabla 58. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Multifocalidad en Biopsia.
- Tabla 59. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Ápex Izquierdo.
- Tabla 60. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia lateral Izquierdo.
- Tabla 61. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Base Izquierdo.
- Tabla 62. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Medial Izquierdo.
- Tabla 63. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Ápex Derecho.
- Tabla 64. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia lateral Derecho.
- Tabla 65. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Base Derecha.
- Tabla 66. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Medial Derecho.
- Tabla 67. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Tipo Intervención.
- Tabla 68. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Realización de Linfadenectomía.
- Tabla 69. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Gleason Total.
- Tabla 70. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Gleason Primario Pieza Quirúrgica.
- Tabla 71. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Gleason Secundario Pieza Quirúrgica.
- Tabla 72. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Grupo Gleason de la pieza quirúrgica.
- Tabla 73. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Estadío Patológico.

- Tabla 74. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable pN.
- Tabla 75. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Lóbulo Lateral Derecho (pieza).
- Tabla 76. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Lóbulo Lateral Izquierdo (pieza).
- Tabla 77. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Ápex Izquierdo(pieza).
- Tabla 78. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Lateral Izquierdo(pieza).
- Tabla 79. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Base Izquierdo(pieza).
- Tabla 80. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Medial Izquierdo (pieza).
- Tabla 81. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Ápex Derecho (pieza).
- Tabla 82. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Lateral Derecho (pieza).
- Tabla 83. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Base Derecho (pieza).
- Tabla 84. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Medial Derecho (pieza).
- Tabla 85. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Unilateralidad (pieza).
- Tabla 86. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Multifocalidad Sectorial (pieza).
- Tabla 87. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Supragradación (pieza).
- Tabla 88. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Infragradación (pieza).

- Tabla 89. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Coincidencia Graduación.
- Tabla 90. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Coincidencia Topográfica.
- Tabla 91. Análisis de concordancia de Unilateralidad en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 92. Coeficiente de Kappa de Unilateralidad en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 93. Análisis de concordancia de Neoplasia Ápex Izquierdo en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 94. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Ápex Izquierdo en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 95. Análisis de concordancia de Neoplasia Lateral Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 96. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Ápex Izquierdo en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 97. Análisis de concordancia de Neoplasia Base Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 98. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Base Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 99. Análisis de concordancia de Neoplasia Medial Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 100. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Medial Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 101. Análisis de concordancia de Neoplasia Ápex Derecho en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 102. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Ápex Derecho en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 103. Análisis de concordancia de Neoplasia Lateral Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 104. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Lateral Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.

- Tabla 105. Análisis de concordancia de Neoplasia Base Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 106. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Lateral Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 107. Análisis de concordancia de Neoplasia Medial Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 108. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Medial Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.
- Tabla 109. Prueba de Levene de igualdad de varianzas y el Test T de Student de comparación de medias de los pacientes que cumplen criterio de Unilateralidad en la pieza quirúrgica y los que no.
- Tabla 110. Análisis descriptivo (frecuencias) de Tacto Rectal Sospechoso y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.
- Tabla 111. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Tacto Rectal Sospechoso y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.
- Tabla 112. Análisis descriptivo (frecuencias) de Número de Cilindros Positivos y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.
- Tabla 113. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Número de Cilindros Positivos y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.
- Tabla 114. Análisis descriptivo (frecuencias) de número de Grupo Gleason y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.
- Tabla 115. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Grupo Gleason y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.
- Tabla 116. Análisis descriptivo (frecuencias) de Estadío Clínico y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.
- Tabla 117. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Estadío Clínico y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.
- Tabla 118. Análisis descriptivo (frecuencias) de Unilateralidad en biopsia de próstata y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.
- Tabla 119. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Unilateralidad en biopsia de próstata y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.

- Tabla 120. Análisis descriptivo (frecuencia, media y desviación estándar) de Porcentaje Máximo de cilindro afecto y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.
- Tabla 121. Prueba de Levene de igualdad de varianzas y el Test T de Student de comparación de medias de Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto en biopsia de próstata entre los pacientes que cumplen criterio de Unilateralidad en la pieza quirúrgica y los que no.
- Tabla 122. Análisis descriptivo (frecuencias) de Multifocalidad en la biopsia de próstata y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.
- Tabla 123. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Multifocalidad en biopsia de próstata y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.
- Tabla 124. Análisis estadístico multivariante de las PSA total, cT y Tacto Rectal Sospechoso.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado de Registro Nacional de Cáncer de Próstata en España. Grupo GESCAP.

Anexo 2. Modelo informe de biopsia de próstata ecodirigida. Hospital Universitario Morales Meseguer.

I - INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER.

1.1.1. Definición.

La palabra neoplasia está formada por raíces griegas y significa "crecimiento anormal de un tejido u órgano". Sus componentes léxicos son neo (que significa "nuevo") y plasis (que significa "formación"). Es sinónimo de tumor¹. El Dr. Willis, patólogo inglés, dio la definición de neoplasia más aceptada de la literatura: "masa anormal de tejido que crece desordenadamente de forma excesiva, de una manera autónoma, persistiendo el crecimiento aun cuando haya cesado el estímulo que lo provocó"².

De forma habitual las células mantienen un crecimiento y división continua a medida que el cuerpo las requiere. En el momento en que las células normales se dañan o envejecen, mueren, y son reemplazadas por células nuevas. Con el fin de reemplazar a las células envejecidas o muertas, estas se dividirán de forma regular. De esta forma se puede mantener la integridad y el funcionamiento de los diversos órganos. El proceso de división de las células está regulado por mecanismos de control que indican a la célula cuándo permanecer estática o comenzar a dividirse. Un daño celular que no puede ser reparado provocará una autodestrucción celular que impedirá que el daño sea heredado por las células descendientes. En el cáncer, este proceso regulado y ordenado sufre un importante descontrol. A medida que las células se hacen más anormales, las células sobreviven cuando deberían morir, y se forman células nuevas cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin ningún tipo de interrupción y de esta manera pueden formar masas que son conocidos con el nombre de tumores³.

1.1.2. Origen del cáncer.

Los cánceres comienzan a partir de una célula en casi la totalidad de los casos, por lo que, tienen un origen monoclonal. La división celular es controlada por dos sistemas: uno estimulador y otro inhibidor, la normalidad de los tejidos y los órganos depende del equilibrio entre estos dos sistemas. Para que una célula normal se transforme en tumoral, es necesario una modificación en su ADN, y de esta manera se produce un cambio en su fenotipo ³.

Los trastornos del crecimiento y la diferenciación celular son la respuesta de la célula a diferentes estímulos, que van desde la adaptación en forma de hipertrofia o hiperplasia, hasta la proliferación desordenada y descoordinada, continuando en forma de neoplasia benigna o maligna. El crecimiento celular puede ser controlado o incontrolado. Recordando el ciclo celular, las células pueden estar en diferentes fases, aquellas que están continuamente dividiéndose son denominadas células lábiles, aquellas que están en fase G₀ se las denomina células estables, las cuales ante determinados estímulos pueden entrar nuevamente en el ciclo celular. Aquellas que han perdido su capacidad de dividirse y están fuera del ciclo celular se las denomina células permanentes. El ciclo celular es controlado por una serie de factores activadores, supresores o inhibidores que regulan la respuesta celular a los distintos estímulos, estos están codificados genéticamente. Las alteraciones del crecimiento celular en caso de que el mecanismo regulador funciona correctamente podrían ser ⁴:

- Anomalías que implican la ausencia o disminución del desarrollo: hipoplasia (reducción del número de células de un órgano o tejido), atrofia, aplasia (total pérdida de una población celular determinada en un tejido u órgano), agenesia (falta de desarrollo en la formación de un órgano), heterotopia (tejido morfológicamente normal en un sitio en el que normalmente no está presente) y hamartoma (crecimiento malformativo en donde ocurre una mezcla anormal de los componentes normales de un órgano o territorio).
- Anomalías que implican aumento tisular: hipertrofia (aumento de tamaño de un órgano o tejido por aumento de tamaño de sus células, que a su vez es debido al incremento de sus organelas) e hiperplasia (incremento de tamaño de un tejido u órgano por el incremento del número de sus células).

- Anomalías que implican remodelación morfológica y arquitectural: metaplasia

El cáncer es causado por cambios genéticos que interfieren y controlan el modo en que funcionan las células, especialmente la forma como crecen y se dividen, por lo que debemos considerarlo como una enfermedad genética. En la figura 1 podemos observar una representación gráfica de la pérdida del control del crecimiento normal. Estos cambios genéticos tienden a afectar tres tipos principales de genes, protooncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN ⁵. El proceso por el cual una célula en estado de reposo entra en estado de mitosis es un mecanismo complejo mediado por proteínas, que ocurre en diferentes fases sucesivas. El evento inicial se trata de un acoplamiento de un factor de crecimiento (Fc) a un receptor situado en el exterior de una membrana celular (rFc). Los Fc son de naturaleza peptídica y son segregados de forma autocrina (por la propia célula) o paracrina (células adyacentes) tras el estímulo proliferativo. Los principales Fc son el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento fibroblástico, y el factor de crecimiento epidérmico ⁶.

Para que en una célula normal se produzca un cambio en su fenotipo y por tanto se convierta en una célula neoplásica se requieren varias mutaciones en varios genes y eso ocurre a través de mucho tiempo de estar expuesto a un agente carcinogénico. El mecanismo por el cuál una célula normal adquiere la capacidad de invasión de otros tejidos se denomina carcinogénesis y puede durar años, presentando unas fases bien definidas:

- Primera fase o fase de iniciación: comienza cuando las entidades responsables de producir las transformaciones (agentes causales cancerígenos) actúan sobre el genoma de la célula modificando su material genético (produciendo una mutación en el ADN), se inicia así un periodo de multiplicación a un ritmo superior al normal. La célula normal se transforma, por ende, en una célula “anárquica”, por lo que producirá una situación irreversible pero insuficiente para desarrollar el cáncer ⁴.
- Fase de promoción: las células ya transformadas con anterioridad comenzarán con nuevas mutaciones superando los mecanismos

moleculares existentes de defensa, los cuales favorecen una replicación normal: muerte celular programada (apoptosis), proteínas del complejo NER, acortamiento de telómeros, proteínas anticiclina⁴.

- Fase de progresión: las células promocionadas anteriormente descritas adquieren la capacidad de poder invadir a nivel local a modo de infiltración de tejidos vecinos como metastatizando a distancia. En este proceso están implicados factores favorecedores de producción de vasos sanguíneos capaces de aportar oxígeno como respuesta al incremento metabólico existente (neangiogénesis)⁴.

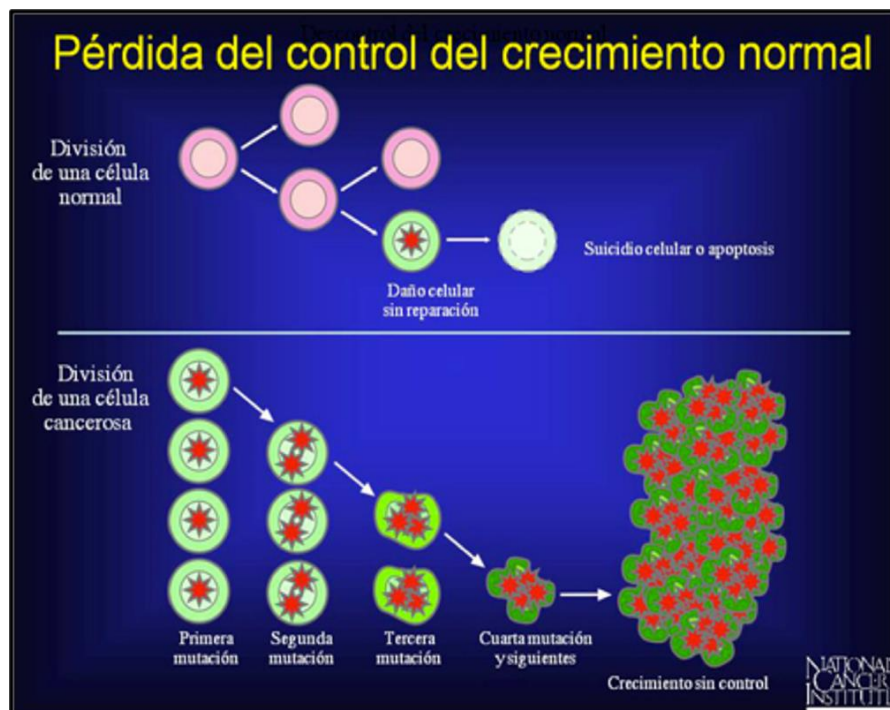


Figura 1. Gráfico que refleja la pérdida de control del crecimiento normal de una célula. Fuente: INC, 2015.

1.1.3. Tipos de cáncer.

En lo que concierne al cáncer existen dos formas fundamentales de clasificarlo, atendiendo a su comportamiento biológico (dentro del cual

distinguiremos entre benignos, malignidad intermedia y malignos) y atendiendo a su estirpe celular, clasificación histogenética. Según esta última podremos encontrarlos con los siguientes ⁴.

1.1.3.1. Tumores epiteliales (carcinoma).

Los carcinomas conforman el tipo más común de cáncer. Se forman en las células epiteliales, las cuales son las células que cubren las superficies internas y externas del cuerpo. Son neoplasias que crecen formando nidos sólidos, placas, cordones o trabéculas de células que muestran algún grado de cohesión entre las mismas. Al carecer de estroma, las neoplasias epiteliales poseen la capacidad de inducir mediante la activación de factores angiogénicos y de proliferación fibroblástica, una respuesta en el estroma que acompañe al crecimiento tumoral y le proporcione nutrientes para su desarrollo, a esta respuesta se le denomina reacción desmoplásica ⁴.

Los carcinomas adquieren nombres específicos según el tipo de célula epitelial del que provienen.

El adenocarcinoma es un cáncer que se forma en las células epiteliales que producen fluidos o mucosidad. Los tejidos con este tipo de células epiteliales se llaman en ocasiones tejidos glandulares ⁴.

El carcinoma de células basales es un cáncer que empieza en la capa más baja o basal (en la base) de la epidermis, la cual es la capa exterior de la piel de una persona ⁴.

El carcinoma de células escamosas es un cáncer que se forma a partir de células escamosas. Las células escamosas adquieren su nombre debido a su morfología plana simulando escamas de peces. Revisten la superficie exterior de la piel y también otros órganos como pulmones ⁴.

El carcinoma de células de transición proviene de las células epiteliales correspondientes al urotelio. Es en realidad un epitelio estratificado formado por un número variable de capas de células (entre 2 y 6) dispuestas de un modo un tanto irregular. Reviste los tractos urinarios, desde los cálices renales (con dos capas celulares) hasta la uretra superior (con 4 a 5 capas), pasando por la vejiga urinaria (hasta 6 capas celulares) y los uréteres ⁴.

1.1.3.2. *Tumores mesenquimales.*

Se corresponden con aquellos tumores provenientes de células derivadas embriológicamente del mesodermo (células musculares lisas y estriadas, células adiposas, fibroblastos etc.). Suele usarse en la práctica clínica diaria el término tumores de partes blandas para referirse a ellos. Clásicamente se define a los tejidos blandos como aquel tejido extraesquelético no epitelial del sistema reticuloendotelial, glía, y tejidos de soporte de los órganos ⁴.

Se clasifican histogenéticamente según la semejanza de tejidos adultos normales ⁴.

- Tumores del tejido fibroso: fibroma, fibromatosis, fibrosarcoma.
- Tumores fibrohistiocitarios: histiocitoma fibroso, fibroxantoma atípico de Helwig, dermatofibrosarcoma protuberans, histiocitoma fibroso maligno.
- Tumores de células musculares lisas: leiomioma, tumores musculares de células claras, leiomiosarcoma.
- Tumores de células musculares estriadas: rabdomioma, rabdomiosarcoma.
- Tumores de tejido adiposo: lipoma, lipoblastoma, hibernoma, liposarcoma.

1.1.3.3. *Leucemia.*

La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos. Los glóbulos blancos ayudan a su organismo a combatir las infecciones. Las células sanguíneas se forman en la médula ósea. Sin embargo, en la leucemia la médula ósea produce glóbulos blancos anormales. Por lo que un gran número de glóbulos blancos anormales (células leucémicas y blastocitos leucémicos) se acumulan en la sangre y en la médula ósea desplazando a los glóbulos normales de la sangre, y por tanto dificultan que la sangre cumpla su función ⁴.

1.1.3.4. *Linfoma.*

El linfoma es el tumor derivado del tejido linfoide, es un cáncer que comienza en los linfocitos (células T o B). Se originan en los ganglios linfáticos de

manera más frecuente, en el tejido linfoide extraganglionar (amígdalas, adenoides, timo y bazo) e incluso en órganos sin tejido linfoide. Pueden originarse en órganos como el tubo digestivo y las glándulas salivares donde se denominan linfomas MALT (Mucosa-associated lymphoid, acrónimo de tejido linfoide asociado a mucosas) ⁴.

La clasificación y tipificación de los linfomas es absolutamente imprescindible. Existen unos 30 tipos diferentes de linfomas, variando de manera considerable el tratamiento de unos a otros. Para su clasificación y tipificación correcta y precisa, actualmente se utilizan 4 técnicas: morfológicas, inmunohistoquímicas, moleculares y genéticas. Los linfomas se clasifican esencialmente en 2 grupos: linfomas de Hodking y linfomas no-Hodking ⁴.

1.1.3.5. Mieloma múltiple.

El mieloma múltiple es un cáncer que empieza en las células plasmáticas, otro tipo de células inmunitarias. Las células plasmáticas anormales, llamadas células de mieloma, se acumulan en la médula ósea y forman tumores en localizaciones óseas de todo el cuerpo ⁴.

1.1.3.6. Melanoma.

El melanoma es cáncer que empieza en las células que se convierten en melanocitos, los cuales son células especializadas en producir melanina. La mayoría de los melanomas se forman en la piel, pero pueden formarse también en otros tejidos pigmentados, como en los ojos ⁴.

1.1.3.7. Neoplasias del sistema nervioso central y periférico.

Los tumores del sistema nervioso central y periférico reciben su nombre atendiendo a una doble clasificación: histogenética y topográfica. Biológicamente la mayoría de ellos son benignos, y su malignidad se debe a algunas localizaciones que los hacen prácticamente inoperables o con graves secuelas postratamiento. Según clasificación histogenética podemos encontrar ⁴:

- Tumores de neuronas: meduloblastoma, neuroblastoma y ganglioneuroma.

- Tumores de cubiertas meníngeas: meningioma.
- Tumores radicales: schwannoma y neurofibroma.
- Tumores de restos embrionarios: craneofaringioma y cordoma.
- Tumores de la glándula pineal: pinealoma y pineoblastoma.

1.1.3.8. Tumores germinales.

Los tumores germinales son aquellos que provienen de células germinativas. Son un tipo de tumores que empiezan en las células que forman los espermatozoides o los óvulos. Estos tumores pueden ocurrir casi en cualquier parte del cuerpo y pueden ser benignos o malignos ⁴.

1.1.3.9. Tumores neuroendocrinos.

Los tumores neuroendocrinos se forman de células que secretan hormonas en la sangre como respuesta a una señal derivada del sistema nervioso. Estos tumores, los cuales pueden producir hormonas en cantidades mayores de lo normal, pueden causar muchos síntomas diferentes ⁴.

1.1.3.10. Tumores carcinoides.

Los tumores carcinoides son un tipo de tumores provenientes de células neuroendocrinas. Son tumores de crecimiento lento que se encuentran generalmente en el aparato gastrointestinal (con más frecuencia en el recto y en el intestino delgado). Los tumores carcinoides pueden secretar sustancias como serotonina o prostaglandinas y causar síndrome carcinoide ⁴.

1.1.4. Epidemiología del cáncer.

1.1.4.1. Situación global.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se han registrado en el año 2012 alrededor de 14 millones de nuevos casos de patología cancerígena. Actualmente se prevé que el número de nuevos casos de cáncer aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años. La incidencia y mortalidad estimadas ajustadas por edad corresponden a 182 y

102 por 100000 habitantes, respectivamente. En la figura 2 podemos valorar la incidencia estimada de tumores en la población mundial para el año 2012, en ambos sexos (excluyendo tumores cutáneos no melanoma) ¹¹.

El tabaquismo actualmente supone el principal factor de riesgo y provoca aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer ¹⁴⁹. Las infecciones con componente oncogénicas, entre ellas destaca el virus de las hepatitis o por papilomavirus humanos, ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos ¹⁵⁰.

La detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico adecuado suponen problemas frecuentes. En 2015 fue causa de 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones ocurridas en el mundo se debe a esta enfermedad. Aproximadamente el 70% de las muertes por cáncer se registran en países con ingresos asociados medios y bajos. Cerca de un tercio de las muertes atribuibles a cáncer se deben a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: consumo de tabaco y consumo de alcohol, índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física. En 2015, solo el 35% de los países de ingresos bajos informaron de que la sanidad pública contaba con servicios de Anatomía Patológica para atender a la población en general. En estos países, menos de un 30% ofrecen tratamiento a enfermos oncológicos. Muy distinto a lo que ocurre en países con ingresos altos, donde esta cifra sube a más del 90%. El cáncer provoca un impacto económico sustancial y en aumento progresivo. Según las estimaciones, el total del coste atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a 1,16 billones de dólares americanos

¹⁵¹.



Figura 2. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el año 2012, en ambos sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma). Fuente: Globocan 2012.

1.1.4.2. Situación nacional.

REDECAN recientemente ha publicado datos en España correspondientes las ratios de incidencia/mortalidad a las estimaciones nacionales de mortalidad. En 2015 el número total de casos nuevos relacionados con cáncer en España fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres). Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados fueron colo-rectal (41.441 casos nuevos), próstata (33.370 casos nuevos), pulmón (28.347 casos nuevos), mama (27.747 casos nuevos) y vejiga (21.093 casos nuevos) ⁷.

Correspondiente a varones, los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados fueron próstata (33.370 casos nuevos), colo-recto (24.764 casos nuevos), pulmón (22.430 casos nuevos), vejiga (17.439 casos nuevos) y estómago (5.150 casos casos). Correspondiente a mujeres, los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados fueron el cáncer de mama (27.747 casos nuevos), colo-recto (16.677 casos nuevos), cuerpo uterino (6.160 casos nuevos), pulmón (5.917 casos nuevos) y vejiga (3.654 casos nuevos). Podemos observar en la figura 3 los 10 cánceres más frecuentes tipificados por género ⁷.

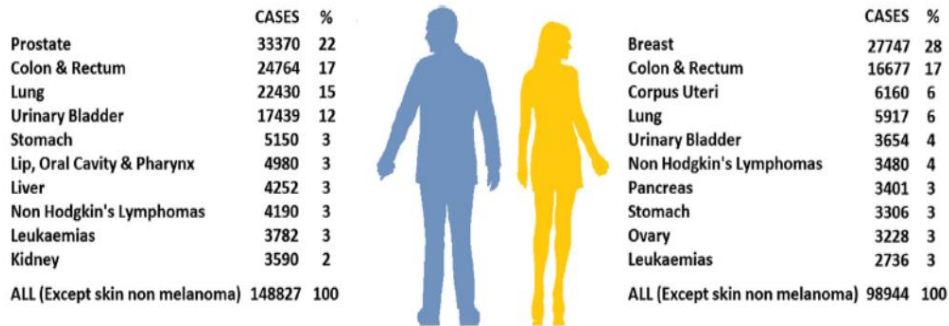


Figura 3. 10 cánceres más frecuentes por género. Fuente: Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN).

España ha experimentado un crecimiento constante en los últimos 20 años correspondiente al número de tumores diagnosticados. Esto no solo se ha debido al aumento poblacional, sino también al aumento de esperanza de vida en la población y a las técnicas de detección cancerosa precoz. En la figura 4 se refleja el aumento en el riesgo probabilístico de desarrollar un tumor en función de la edad y género de desarrollar cáncer en España entre los años 2003-2007 ⁷.

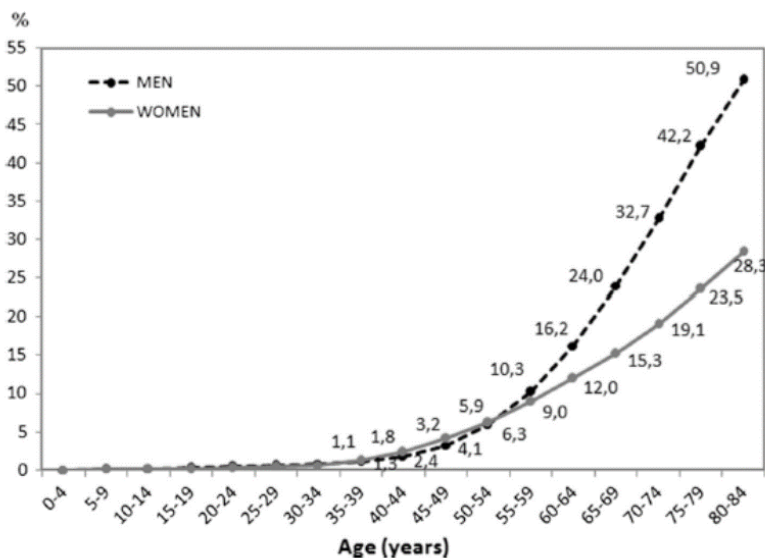


Figura 4. Probabilidad de desarrollar un tumor en función de la edad y género de desarrollar cáncer en España entre los años 2003-2007. No incluidos tumores cutáneos no melanoma. Fuente: Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN).

En cuanto al informe de GLOBOCAN publicado en 2012 (organismo perteneciente a la OMS especializado para el cáncer), las cifras epidemiológicas de cáncer en España contaron con una incidencia en 2012 de 215.534 diagnosticados en ese año, con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes-año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. El número de muertes fue de 102.762 casos, con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes-año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2% ⁸.

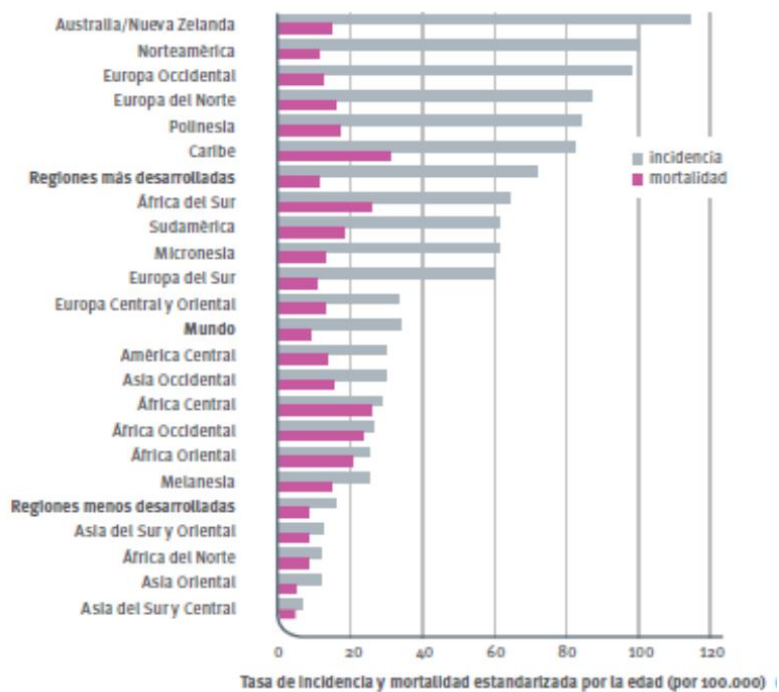
Casi 600.000 personas padecieron la enfermedad en los últimos cinco años, según los datos presentados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). En las próximas décadas podría crecer la incidencia. Se estima que ha aumentado un 70 por ciento y que una de cada dos personas podría sufrir esta enfermedad. Actualmente, el cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. En España provocó un total de 111.381 muertes en 2015, siendo la enfermedad con mayor mortalidad en hombres y la segunda en mujeres, por detrás de las enfermedades cardiovasculares ⁷.

El coste total del cáncer ascendió en 2015 a 7.168 millones de euros, lo que supuso un 10,93 por ciento del gasto sanitario global y un 0,66 por ciento del PIB. Es una de las estimaciones que aparece en el estudio "La Carga del Cáncer en España", que han elaborado la compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb y la consultora Omakase Consulting ⁹. Un estudio realizado por la Universidad de Granada (UGR) por encargo del sindicato UGT ha cifrado en 158 millones de euros el coste directo para prestar atención sanitaria a enfermos de cáncer laboral en España, una cuantía que pretende dar visibilidad a esta enfermedad originada en el ámbito del trabajo y poco reconocida. El estudio ha estimado la carga de atención sanitaria por cáncer asociado al trabajo en España empleando las fracciones atribuibles publicadas en 2012 para el Reino Unido, que estima que las exposiciones laborales provocan el 5,3% de todos los cánceres ¹⁰.

1.2. CÁNCER DE PRÓSTATA. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS.

1.2.1. Incidencia y mortalidad mundial.

El cáncer de próstata corresponde al segundo más frecuente en varones a nivel de población mundial ¹¹. En 2012 fueron diagnosticados cerca de 1,1 millones de casos nuevos en todo el mundo, lo que supuso el 15% de todos los cánceres diagnosticados en aquel momento. El 70%, 759.000 casos, fueron diagnosticados en los países más desarrollados que, en conjunto, representan menos del 20% de la población mundial ^{11,12}. La incidencia analizada de cáncer de próstata ha mostrado una amplia variabilidad (hasta 25 veces) entre los diferentes países del mundo, siendo esta diferencia más alta en Australia/ Nueva Zelanda y Norteamérica (encontrando en estos una tasa de incidencia estandarizada por edad de 111,6 y 97,2 casos por cada 100.000 varones, respectivamente) y en Europa Occidental y del Norte (Figura 5). Esto puede deberse, en parte, al uso sistemático de métodos de diagnóstico precoz como la prueba del antígeno prostático específico (PSA) y a la mejora y extensión del uso de métodos de diagnóstico por imagen. España ocuparía una posición intermedia en la incidencia anual ¹¹. El cáncer de próstata es la quinta causa de muerte en varones a nivel mundial. Se ha estimado el número de muertes en 307.000 en 2012 (supondría un 6,6% de todas las muertes ocurridas varones). Debido a que la medición sistémica de PSA tiene un efecto mucho mayor sobre la incidencia que sobre la mortalidad, las variaciones entre los distintos países por lo que respecta a mortalidad son menos acusadas (de hasta 10 veces), con una tasa anual de mortalidad analizada de 3–30 por cada 100.000 varones. El número de muertes anuales debido a cáncer de próstata es mayor en países menos desarrollados, con 165.000 en 2012 frente a 142.000 muertes sucedidas en países desarrollados. En la Figura 6 podemos observar la tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad del cáncer de próstata a nivel mundial (por 100.000). Se ha visto que poblaciones de raza negra tienen superiores tasas de mortalidad, y se han visto tasas muy bajas en Asia. España ocupa una posición intermedia en cuanto a la mortalidad ¹¹.



Ruente: Globocan 2012².

Figura 5. Tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad del cáncer de próstata a nivel mundial (por 100.000). Fuente: Globocan 2012

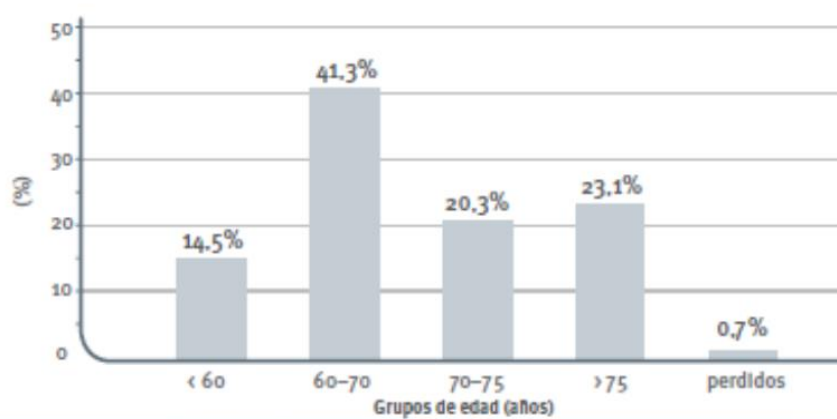


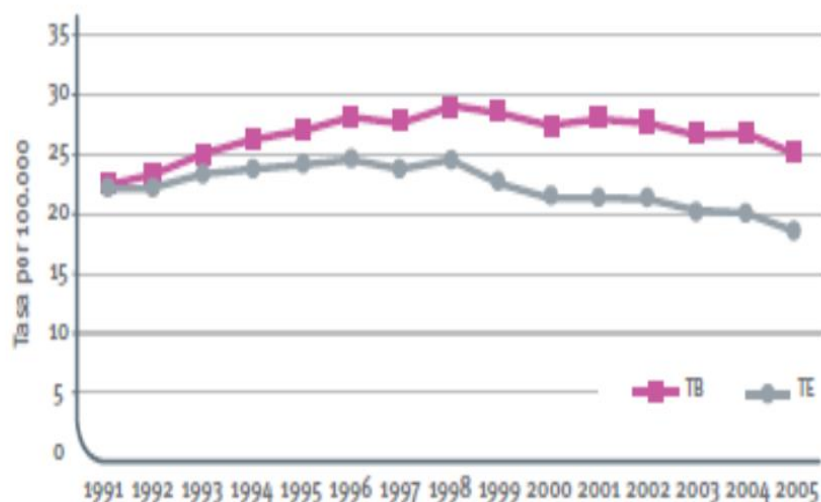
Figura 6. Tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad del cáncer de próstata a nivel mundial (por 100.000). Fuente Globcan 2012.

1.2.2. Incidencia y mortalidad en España.

En nuestro país, es el cáncer más frecuente en varones, por delante del cáncer de pulmón y el colorrectal, y el segundo más frecuente a nivel global (ambos sexos), por lo que forma parte de un importante problema de salud pública ¹³. Según datos de un estudio de base poblacional que agrupó 13 registros de cáncer realizados en nuestro país, la tasa de incidencia estandarizada por edad se ha incrementado desde 31,5 hasta 86,6 por 100.000 varones-año (valores durante el periodo 1975–2004), con un incremento del 1,3% anual hasta 1990, y del 7,3% a partir de entonces ¹⁴. Además de las mejoras en el diagnóstico comentadas anteriormente, este incremento podría en parte deberse también a cambios ocurridos con el aumento de prevalencia de los factores de riesgo ¹⁴. Por el contrario, la incidencia en varones de 65 años o más se redujo de un 87% en el periodo 1990–1994 hasta un 79% en el periodo 2000–2004 ¹⁴. Los datos más recientes acerca de la incidencia de cáncer de próstata en nuestro país provienen de un registro realizado en 2010 entre 4.087 varones que acudieron a consultas de urología. Este registro ha revelado una tasa de incidencia de 82,3 por 100.000 varones-año, con cerca de 21.000 nuevos casos de cáncer de próstata anuales. La distribución de casos por grupos de edad se muestra en la figura 5 y 6. El 90% de los nuevos casos diagnosticados se consideró potencialmente curable mediante técnicas terapéuticas vigentes en la actualidad. El 65% de los tumores prostáticos primarios se clasificaron como T1 en la clasificación tumor-ganglio-metástasis (TNM). El 95,5% de estos representaban un estadio clínico T1c, y el 4% fueron metastásicos. Sólo el 11,6% de los nuevos casos diagnosticados presentó sintomatología asociada al tumor en el momento del diagnóstico. La hematuria (31,2%), el síndrome constitucional (20,8%) y el dolor óseo (20,6%) fueron los más frecuentes. El episodio clínico relacionado con compresión medular se constató en apenas el 1,5% de los casos. El 39,5% de los varones manifestaba sintomatología del tracto urinario inferior. El 78% de los pacientes presentó al diagnóstico un volumen prostático ≤ 50 cc, y se detectó malignidad en uno de cada tres tactos rectales, considerando anormal un tacto pétreo o nodular. El 91% de los casos no tenía antecedentes familiares ¹⁵. Un estudio realizado acerca de la evolución de la tasa de mortalidad por cáncer de próstata realizado en nuestro país mostró que, durante el período comprendido entre 1991 y 2005, la tasa bruta de mortalidad se

incrementó en un 0,7% anual pasando de 23,1 defunciones por cada 100.000 varones-año en 1991 a 25,9 en 2005 por cada 100.000 varones-año. Sin embargo, una vez controlado el efecto del incremento y envejecimiento de la población, se observó que la tasa de mortalidad por esta causa experimentó un considerable descenso que, a partir de 1996, fue del 2,7% anual (Figura 7). Se cree que el incremento del diagnóstico precoz y del tratamiento en estadios poco avanzados de la enfermedad tendrían un importante impacto en este descenso ¹⁶.

Por otro lado, el estudio realizado a partir de los 13 registros de cáncer comentado anteriormente mostró un incremento anual de la mortalidad del 0,7% desde 1980 hasta 1998, reduciéndose luego un 3,6% hasta 2007 ¹⁴. De forma global, aunque el cáncer de próstata es el que presenta la incidencia más elevada en varones (21,7%), la mortalidad es superior para el cáncer de pulmón (27,4%) (Tabla 1) ^{17,11}.



TB: tasa bruta; TE: tasa estandarizada (población europea).

Figura 7. Tasas de mortalidad por cáncer de próstata (por 100.000 varones-año) en España (1991-2005). Fuente Globcan 2012.

Cáncer	Incidencia ¹			Mortalidad ¹			Prevalencia a 5 años ²		
	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)
Próstata	27.853	21,7	65,2	5.481	8,6	8,6	102.559	31,4	527,3
Pulmón	21.780	16,9	52,5	17.430	27,4	40,3	22.768	7,0	117,1
Colorrectal	19.261	15,0	43,9	8.742	13,7	17,1	53.691	16,4	276,1

*Incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia a 5 años sólo en la población adulta. Proporciones por 100.000. Modificado de "Las cifras del cáncer en España 2014", Sociedad Española de Oncología Médica².
1. Globocan 2012¹; 2. Bray et al. 2013².*

Tabla 1. Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años de los 3 tipos de cáncer más frecuentes en hombres en España. Fuente: Globocan 2012

1.3. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DEL CÁNCER.

1.3.1. ¿Cómo afecta la enfermedad a diversos aspectos de la vida del paciente?

En el momento del diagnóstico de cáncer es muy importante tener en cuenta los recursos psicológicos y sociales con que cuentan el sujeto y su entorno más cercano para afrontar la enfermedad y el tratamiento.

Los dominios del funcionamiento psicológico, instrumental y social de la identidad del paciente y su familia son afectados de manera importante por el cáncer. Los miembros familiares cercanos al paciente se hacen parte integral en la trayectoria de la enfermedad; les afecta emocionalmente, cognitivamente y en su conducta en la rutina diaria, en planificación del futuro, les afecta en el ejercicio de la búsqueda sobre uno mismo y sobre los demás e incluso al sentido que le dan a la vida. Por tanto, es importante la respuesta de la familia para el desarrollo del paciente¹⁷.

Las familias pasan por diferentes ciclos emocionales durante la trayectoria de la enfermedad, tales como enfado, frustración, falta de control, desamparo, esperanza, ambigüedad, falta de ajuste y readaptación. Ante el diagnóstico de cáncer y/o su reaparición, se crea en el ámbito familiar un nuevo sistema de

demandas y constricciones en el comportamiento de cada individuo con la necesidad de crear nuevas habilidades y capacidades a nuevos problemas no aprendidos y no conocidos hasta ahora ¹⁸.

La alianza terapéutica que se establece con las familias es un pilar fundamental para afrontar la enfermedad con una actitud positiva. Se necesita potenciar la autonomía de cada miembro de la familia (incluyendo el paciente), y aprender a comunicarse teniendo en cuenta las culpas, constricciones y mecanismos de defensa/protección ¹⁹. Es necesario instruir tanto al paciente como a cada miembro de la familia en la comunicación abierta ya que fomenta aspectos como hablar sin confusiones, reducir ambigüedades, hablar uno con el otro pudiendo compartir emociones o la soledad interna en momentos concretos ²⁰.

1.3.2. “¿Por qué me sucede esto a mí?”

La vivencia del cáncer es altamente estresante ya que fuerza al individuo a enfrentarse con temas como el sufrimiento, el deterioro, la muerte o la trascendencia ²¹. El proceso de estrés comienza cuando la persona se da cuenta de que padecer cáncer es un hecho altamente probable o bien ya es una certeza. En este instante el individuo toma conciencia de un cambio, o una amenaza de cambio, en el estado de sus metas y preocupaciones. Pero, ¿cómo afrontar la noticia de padecer una enfermedad crónica como el cáncer? Según National Cancer Institute (2003), una persona para adaptarse al cáncer puede recurrir a tres estrategias de afrontamiento: estrategias centradas en las emociones (ayuda a los pacientes a regular su grado de sufrimiento emocional, p.ej., evitación, escape, búsqueda de soporte social, distanciamiento), estrategias centradas en los problemas (ayudan a manejar problemas específicos tratando de modificar directamente las situaciones problemáticas que causan dicho sufrimiento, p.ej., a través de búsqueda de información, resolución de problemas pendientes) y estrategias centradas en el significado (ayudan a comprender el porqué de la enfermedad y el impacto que tendrá en sus vidas).

Según Meyerowitz ²², las variables psicológicas se pueden agrupar a su vez en tres grandes áreas: preocupaciones/miedos, cambios en el estilo de vida y malestar psicológico. Las preocupaciones y miedos, durante el diagnóstico y tratamiento del cáncer, varían según las circunstancias. Al inicio, los miedos

pueden estar más relacionados con la intervención quirúrgica o con la alteración de la imagen corporal. Más tarde, presentan miedo a que la enfermedad pueda recurrir. El miedo a la muerte puede estar presente durante todas las etapas de la enfermedad. Los pacientes sufren cambios en su estilo de vida como consecuencia de la adaptación a nuevas rutinas y horarios, como por ejemplo los impuestos por las visitas al hospital para revisión o para tratamiento. Además, en muchas ocasiones se suma que el paciente tiene que adaptarse a un reducido nivel funcional y por ende a una menor capacidad para realizar las tareas habituales. La enfermedad puede conllevar alteraciones en las relaciones conyugales y sexuales. De hecho, el malestar psicológico de pacientes oncológicos está inversamente asociado al grado de satisfacción conyugal ²³.

En muchas ocasiones, enfermos de cáncer presentan un sentimiento de culpabilidad por adquirir la enfermedad. Cuando asocian que ciertos aspectos como su forma de ser o su respuesta ante situaciones estresantes han ayudado a adquirir la enfermedad les puede generar cierto desasosiego que a su vez influye negativamente a su adaptación. De igual modo pueden responsabilizarse en exceso de la evolución que toma la enfermedad. Es necesario y positivo que el enfermo colabore en su recuperación y se sienta implicado en el tratamiento, aunque en ocasiones puedan sentirse muy presionados por los familiares y/o sanitarios debido a tener que mostrar una actitud optimista y su proceso patológico ocasiona otro tipo de respuesta. Por tanto hay que respetar las propias estrategias de adaptación del paciente, siendo estas últimas coherentes a su estilo de personalidad y sin reprimir las emociones que pueda sentir.

La mayor parte de los pacientes con cáncer refieren tener un cierto nivel de malestar. El malestar en el cáncer se define como “una experiencia emocional desagradable, de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual, emocional), social y/o espiritual que puede interferir con la capacidad de afrontamiento del cáncer, de sus síntomas físicos y de su tratamiento” ²⁴. El malestar asociado al cáncer puede presentarse como depresión, ansiedad o crisis de angustia, pasando por sentimientos normales de vulnerabilidad, tristeza o miedo ²⁵. La depresión en el cáncer suele asociarse a pensamientos negativos intrusivos relacionados con temas de enfermedad y muerte, estrategias de afrontamiento poco adaptativas y

una visión del futuro negativa ²⁶. El grado de malestar también depende de la personalidad del paciente y de quienes le rodean.

Millon, en sus reflexiones para la elaboración de un modelo integrado, compara los aspectos psicológicos con las posibles alteraciones físicas resultantes. Así, realiza una analogía en la que los rasgos de personalidad serían los agentes infecciosos y los síndromes clínicos la enfermedad resultante. Los rasgos de personalidad pueden ser determinantes para la aparición de unos síndromes clínicos u otros ante situaciones de estrés provocados por la enfermedad ²⁷. A su vez, determinados síndromes clínicos (como ansiedad o depresión) pueden influir en el desarrollo de la personalidad y por ende en la evolución de la enfermedad física ²⁸.

La calidad de vida se puede ver afectada de manera importante por el cáncer. Esta puede definirse dentro del contexto oncológico como “la valoración que hace el paciente respecto a en qué medida cree que el estado de su salud ha afectado a su vida cotidiana en un período concreto de tiempo” ²⁹. Uno de los síntomas clínicos más comunes es el dolor, seguido por el insomnio, trastornos del sueño, deterioro de las habilidades sociales, alteraciones en el estado de ánimo y reducción en el nivel de actividad funcional ^{30,31,32}. Otra característica muy común en estos pacientes es la fatiga, la cual no mejora tras un descanso nocturno adecuado ³³.

Actualmente la calidad de vida en estos pacientes es analizada desde una perspectiva multidimensional, en el que se pretende poner de manifiesto el nivel psicológico, de bienestar físico y social relacionado con el tratamiento y la enfermedad ³⁴, esto implica tener en cuenta diversos aspectos como la percepción subjetiva del enfermo, su cultura, y cuestiones como la evolución y el pronóstico de la enfermedad ³⁵.

Se puede concluir a día de hoy que las intervenciones psicológicas no deben usarse como sustitución a las acciones biomédicas, sino como tratamiento complementario. Siempre el objetivo será mejorar la calidad de vida. Es necesario asumir la relación directa existente (directa o indirectamente) entre el curso biológico de la enfermedad y los factores psicológicos del paciente ³⁶.

1.4. HISTORIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

1.4.1. Recorrido histórico.

Cuando realizamos una mirada hacia atrás, la historia del cáncer de próstata se remonta a 1817 cuando George Langstaff (1780-1846), cirujano general inglés, explicó los tumores ``fungantes'', que con frecuencia suponían metástasis. El Dr. Langstaff encontró un crecimiento a modo encefaloide tan grande como una mandarina, principalmente del lóbulo medio; esto había ocasionado una infiltración importante de la capa mucosa de la vejiga como para permitir que la masa sobresaliera en la cavidad de este órgano y se había extendido lateralmente hasta afectar a los orificios de ambos uréteres. En este caso la muerte fue causada por la ruptura del uréter derecho y la extravasación de sangre y orina a modo extraperitoneal ³⁷.

En aquella época, el examen histológico no tenía un uso clínico; el diagnóstico por lo tanto se realizaba por la apariencia macroscópica visualizada durante el momento de la autopsia. Un médico alemán, el Dr. O. Beiling, explicó un caso de un cáncer de próstata con el mayor detalle posible en un paciente de oficio militar de 52 años el cual falleció por un proceso de pionefrosis bilateral a consecuencia de una obstrucción ureteral provocada por una masa pélvica infiltrante que provenía de la glándula prostática. En 1822 el Dr. O. Beiling publicó en Berlín un tratado dedicado por completo al aparato urogenital masculino ³⁸. Este caso sirvió más adelante al Dr. Walshe en su obra ``nature and treatment of cancer'' a relacionar el cáncer de próstata con la posibilidad de obstrucción ureteral ³⁹.

El Dr. Brodie, cirujano general inglés ex-presidente del Colegio Real de Cirujanos de Londres, en 1849 describió dos casos de cáncer de próstata. En uno de estos pacientes se presentó clínicamente como un dolor de tipo ciático y en otro paciente como un dolor lumbar y paraplejía asociada. Ambos pacientes presentaron una próstata pétrea a la palpación en el momento del examen rectal pero sin una biopsia no se pudo tener diagnóstico ⁴⁰.

Una de las primeras referencias importantes recogidas es la del Dr. Walter Hayle Walshe, patólogo inglés en el University College Hospital de Londres, el cual publicó un libro en 1846 llamado ``nature and treatment of cáncer''. En este se expuso que era una enfermedad rara, mencionando hasta ocho casos que se habían expuesto en la literatura. Refiere que en todos los casos descritos, la

enfermedad muestra características encefaloides. Walshe remarca en su libro la importancia del tacto rectal para la descripción de esta patología, también define que el tratamiento debe ser paliativo ⁴¹.

A principios del siglo XIX el examen histológico no era una opción clínica, por lo que el diagnóstico se hacía por la apariencia macroscópica durante la intervención quirúrgica o la autopsia. El primer caso de cáncer de próstata diagnosticado mediante examen histológico fue publicado en 1853 por el Dr. John Adams, un cirujano del University College Hospital London. Se trataba de un paciente de 59 años que presentaba tumor "escirroso" de la glándula prostática con afectación de los ganglios pélvicos. Este paciente falleció a los tres años desde el inicio de presentación de sus síntomas. Durante la autopsia, un patólogo experto lo confirmó mediante examen histológico. A partir de entonces se sucedieron estudios e investigaciones que llevaron al cáncer de próstata de ser considerado muy raro a significativamente frecuente ⁴².

En los próximos cuarenta años se publicaron sólo casos ocasionales de cáncer de próstata. Hasta el comienzo del siglo pasado esta enfermedad permaneció sin ser reconocida, entonces la prostatectomía radical era practicada para solucionar problemas de uropatía obstructiva provocada por crecimiento prostático se hizo un procedimiento de rutina y se examinaron las piezas obtenidas mediante estudios histológicos. Antes de esto, no se podía diferenciar entre hiperplasia benigna y cáncer de la próstata como causas que provocaban obstrucción prostática. En 1898, los doctores Joaquin Albarrán y Halle hicieron un estudio histológico de 100 próstatas grandes e identificaron cambios malignos en 14 ⁴³. El Dr. Joaquín Albarrán (cubano de nacimiento, en 1860, aunque emigró a España a los 9 años) creó algunos de los tratados de Urología más importantes de aquella época, como por ejemplo "Médecine opératoire des voies urinaires" (Medicina de las operaciones de las vías urinarias, París 1909). Fue el primer cirujano en Francia, que se tenga noticia, que llevara a cabo una prostatectomía perineal para cáncer de la próstata ⁴⁴. Igualmente, fue el primero en diagnosticar, en 1903, el carcinoma de células en transición de la pelvis renal al detectar las células malignas en la orina aspirada desde la pelvis renal ⁴⁵. (Figura 8).



Figura 8. Joaquín Albarrán. Fuente: Epónimos en Urología.

Peter Freyer (1851-1921) fue un cirujano urológico nacido en Galway, Irlanda. Trabajó en St Peter' Hospital de Londres. En este centro llevó por primera vez a cabo en 1900 una extirpación de la próstata utilizando un abordaje transvesical. No fue el primero en utilizar este método, sí fue el primero en popularizarlo ⁴⁶. Realizó una publicación de un hallazgo de cáncer de próstata en 1 de 10 piezas de prostatectomía obtenidas ⁴⁷. (Figura 9).



Figura 9. Sir Peter Freyer. Fuente: Epónimos en Urología.

El Dr. Hugh Hampton Young fue un urólogo americano nacido en San Antonio, Texas en 1870. Se le considera (según algunos autores) el primer cirujano en realizar un prostatectomía radical, utilizando el periné como vía de abordaje (prostatectomía radical perineal). Desarrolló inicialmente esta cirugía para el tratamiento de la obstrucción del vaciado vesical, sin embargo, posteriormente planteó el tratamiento con intención de curar el cáncer de próstata. De este modo realizó la primera prostatectomía radical por vía perineal en el Hospital Johns Hopkins el 7 de Abril de 1904 ⁴⁸. En 1905 publicó sus primeros 4 casos ⁴⁹. La cirugía prostatectomía radical al principio se realizó con fines paliativos. Más tarde, debido al diagnóstico más precoz y el avance de los métodos de estadiaje se convirtió en el tratamiento de referencia. (Figura 10).

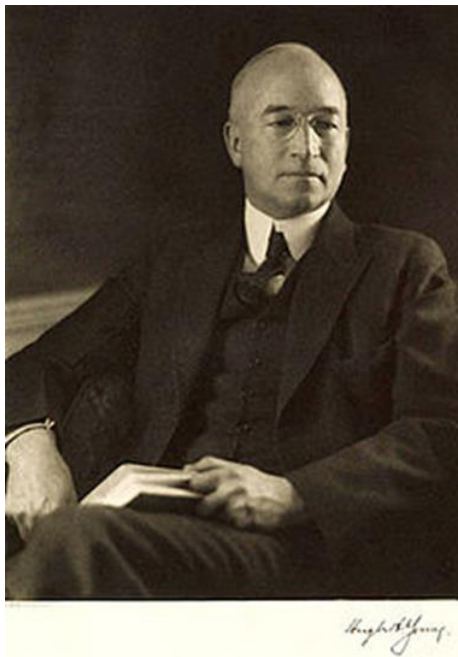


Figura 10. Hugh Hampton Young. Fuente: Epónimos en Urología.

Sir Terence Millin urólogo nacido en 1903 en Heln's Bay, Irlanda del Norte, afincado en Londres, introdujo en 1947 la prostatectomía radical retropúbica. En esa época la cirugía de la hiperplasia benigna de próstata se realizaba mediante el procedimiento descrito por Freyer. Millin se dió cuenta de que esta cirugía tenía una serie de problemas, como la mala calidad de las lentes y material excesivamente grande de la época. La incontinenia urinaria y la estenosis de uretra eran muy prevalentes. Así en 1946 publicó una primera serie de 20 pacientes en *The Lancet* donde además de describir el procedimiento, presentaba una aguja en boomerang que permitía un rápido cierre de la cápsula prostática. La intervención de Millin se hizo rápidamente famosa no sólo en Londres sino en varios centros de fuera de Inglaterra. Más adelante en 1953 publica el libro "Retropubic Urinary Surgery", en el que describe ya 345 prostatectomías realizadas según su método, además de una de las primeras series de prostatectomías realizadas en tumores de próstata órgano-confinados ⁵⁰. En 1983 el Dr. Patric Walsh modificó la técnica. Añadió la ligadura del complejo venoso dorsal y la identificación y preservación de los paquetes neurovasculares periprostáticos que permitirían conservar la función eréctil ⁵¹. (Figura 11).

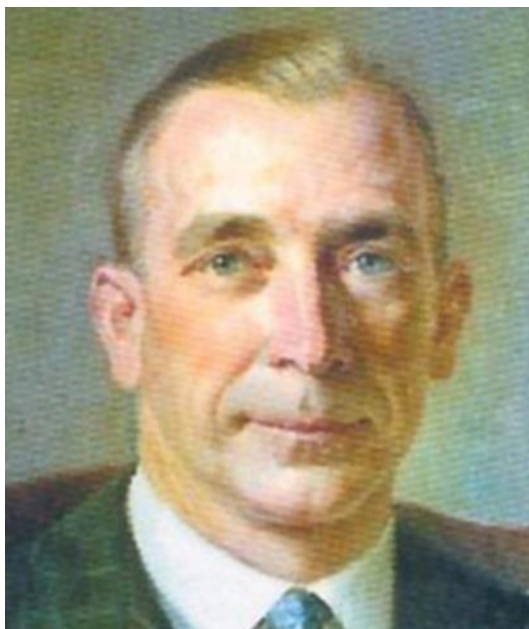


Figura 11. Sir Terence Millin. Fuente: *Epónimos en Urología*.

De los estudios del Dr. John Hunter se deriva la génesis del concepto de la supresión de la testosterona para controlar el progreso de la enfermedad prostática. Esto último se derivó de sus estudios comparativos anatómicos acerca de pájaros y otros animales. El Dr. John Hunter nació en Long Calderwood, Escocia, en 1728. Anatomista que trabajó en Londres, durante su carrera profesional trató de encontrar fundamento a la patología quirúrgica en la investigación biológica ⁵². En 1771, John Hunter produjo efectos masculinizantes en la gallina por trasplante de testículo de gallo ⁵³. Estudiando los efectos de la castración pudo extender sus observaciones para demostrar una conexión directa de los testículos y los órganos sexuales secundarios (Figura 12).



Figura 12. John Hunter. Fuente: *Epónimos en Urología*.

En 1847 el Dr. W. Gruber describió la atrofia de la próstata en un hombre de 65 años al que se le había hecho una castración en su juventud ⁵⁴, y en 1859 el Dr. A. Bilharz describió el proceso atrófico de los órganos genitales en dos eunucos de Etiopía ⁵⁵. En 1889 el Dr. E. Griffiths de la Universidad de Cambridge estudió detalladamente la glándula prostática en humanos y en los animales y los efectos de la castración sobre ella, confirmando las observaciones de Hunter ⁵⁶.

En 1893 el Dr. W. White (cirujano de Filadelfia) basó su tesis doctoral acerca de la próstata en los cambios de tamaño en la glándula prostática en perros después de la castración. Se preguntaba si la extirpación de los testículos afectaría el sobrecrecimiento de la próstata en la misma manera que la extirpación de los ovarios producía una disminución en el tamaño de los fibromas uterinos. Se realizó la castración quirúrgica a perros y tras esto se les sacrificó para posteriormente realizarles la autopsia. Se encontró una atrofia de los elementos glandulares y una disminución considerable del tamaño de la próstata ⁵⁷. Tras esto numerosos informes sobre la eficacia de la terapia de castración con resultados mixtos que pudieran ser debido a la falta de distinción entre el cáncer y la hiperplasia prostática benigna ⁵⁸.

La relación entre la glándula pituitaria y los testículos, así como sus efectos sobre la próstata se conocerían a comienzos del siglo 20 mediante la realización de experimentos en animales. En 1935, el grupo del Dr. Glyde Dening de la Universidad de Yale publicaría la consecuente disminución hasta de cuatro veces del volumen prostático en monos tras la extirpación de testículos afirmó que esto no tenía efectos sobre la hiperplasia benigna en humano ⁵⁹. En 1938, los doctores Moore y McClellan, comprobaron a través de las inyecciones de estrógenos en la glándula prostática que producía una atrofia de su epitelio glandular ⁶⁰.

El Dr. Charles B. Huggins (Halifax, Canadá, 1901-Chicago, EEUU, 1997) realizó el mayor descubrimiento de los efectos dramáticos de la castración y por ende de la inhibición de testosterona, y de la administración de estrógenos sobre las células del cáncer de próstata. Este hallazgo hizo que ganara el Premio Nobel de Medicina en 1966. Charles B. Huggins se centró especialmente en el estudio del cáncer de próstata, realizando su investigación sobre perros. Estableció un método para medir el efecto de distintas manipulaciones hormonales en la función prostática ⁶¹. Este autor encontró que la castración o la administración de estrógenos dió lugar a una atrofia prostática glandular, que más tarde podría revertirse por la administración de andrógenos. Estudios en perros con aumento de la glándula prostática demostraron que la extirpación de testículos o la administración de estrógenos producía una reducción del tamaño de la glándula. Él también demostró, en perros, que la producción de fosfatasa ácida disminuía tras ablación de andrógenos ⁶². Más tarde investigó el efecto de la castración en

hombres con hiperplasia prostática benigna y encontraron una disminución en los niveles de replicación de células epiteliales prostáticas ⁶³. El efecto beneficioso de la castración androgénica en cáncer de próstata metastásico no fue descrito hasta 1941, cuando Huggins y Hodges efectuaron sus clásicos estudios en 8 pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, los cuales fueron tratados mediante castración o administración de estrógenos. Para monitorizar los efectos sobre el tamaño prostático y la eficacia terapéutica se midieron los niveles en suero de fosfatasa ácida ⁶⁴. Determinaron que la castración llevaba a una rápida disminución de la fosfatasa ácida. Sus investigaciones concluyeron que el cáncer de próstata está influenciado por la actividad androgénica de nuestro cuerpo. (Figura 13).

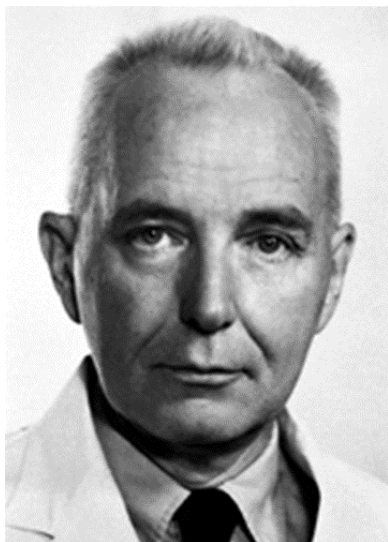


Figura 13. Charles B. Huggins. Fuente: Epónimos en Urología.

A finales de los años noventa, el actual catedrático de Urología en el Hospital Johns Hopkins, el Dr. Alan W. Partin, basándose en los resultados analíticos y patológicos de las prostatectomías realizadas entre 1982 y 1992 en el Instituto Urológico James Buchanan Brady del Hospital Johns Hopkins, diseñó las tablas que llevan su nombre, por las que mediante la valoración del PSA y la puntuación Gleason y el estadio clínico de la biopsia prostática, se realizó una

estimación de la probabilidad de que el tumor de próstata se encuentre órgano-confinado ⁶⁵. (Figura 14).



Figura 14. Alan W.Partin. Fuente: Epónimos en Urología.

El sistema que ideó el Dr. Donald F. Gleason, patólogo americano nacido en Spencer, Iowa, es un sistema de puntuación utilizado para medir el grado de agresividad de un cáncer de próstata, basándose en las características histopatológicas del mismo. La técnica de Gleason fue publicada por primera vez en 1966 en el *Cancer Chemotherapy Reports*. Se centraba en dos zonas de la arquitectura celular del tumor y le asignaba una puntuación que iba de 1 a 5. Así el patólogo asignó una puntuación al patrón más común del tumor, además de otra puntuación para el segundo patrón más común. A mayor puntuación asignada, supondría una mayor agresividad tumoral. Gleason relacionó directamente esta puntuación con las tasas de supervivencia en un grupo de 270 pacientes, que fueron la base de su trabajo. Esta relación fue confirmada nuevamente por sucesivos trabajos ⁶⁶. (Figura 15).



Figura 15. Donald F. Gleason. Fuente: Epónimos en Urología.

1.5. ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA.

1.5.1. Generalidades.

A finales del siglo XIX existía una cierta confusión entre los anatomistas de todo el mundo acerca de la terminología anatómica, ya que existían unos 50.000 términos para describir las diversas partes del cuerpo y a menudo las mismas estructuras eran denominadas de distinto modo. Estos diferentes modos de utilizar los nombres dependían, entre otras cosas, de la escuela y del país donde se había formado cada anatomista. Las traducciones de las palabras latinas y griegas a la lengua de cada parlante, así como el uso de diversos términos epónimos, no facilitaban un marco adecuado para una comunicación eficaz a nivel internacional. La *Nómina Anatómica* es la nomenclatura sobre términos anatómicos que fue redactada por el International Anatomical Nomenclature Committee, grupo formado en el 5º Congreso Internacional de Anatomistas, reunido en Oxford en 1950. Esta nomenclatura fue ratificada en posteriores congresos (París, 1955; Nueva York, 1960; Wiesbaden, 1965). Muchos estudios comenzaron a nombrar las estructuras periprostáticas de manera diferente debido

a la falta de definición entre la anatomía de la próstata y las estructuras adyacentes, creando por tanto confusión entre anatomistas y clínicos ⁶⁷. La próstata fue por primera vez descrita por un médico griego de la escuela de Alejandría, en el siglo IV AC. Próstata es un término derivado del griego παραστάτης (parastátēs, que signific "anexos glandulares masculinos") ⁶⁸.

Se trata de un órgano de localización pélvica, único. Aparece de manera exclusiva en el varón y forma parte de la anatomía de la mayoría de los mamíferos. En concreto, se ubica bajo la vejiga, en una localización extraperitoneal (en concreto infraperitoneal). Es de consistencia natural fibroelástica. Es una glándula, en su mayor parte, con función exocrina, vierte su secreción durante el segundo tercio de la eyaculación. Es la principal glándula accesoria sexual del varón. Es un órgano glandular en sus dos terceras partes y fibromuscular en el tercio restante, de aproximadamente 3 cm de largo, 4 cm de ancho y 2 cm de espesor y pesa aproximadamente 20 g ⁶⁹. Está formada por unas 40-50 glándulas tubuloalveolares, unidas por fibras musculares lisas y tejido conectivo (estroma). La pared de las glándulas está revestida por un epitelio pseudoestratificado con células cúbicas o cilíndricas precursoras de las primeras, separadas del estroma por la lámina propia. Las glándulas secretan fluidos a través de sus conductos en la uretra prostática, a nivel del veru montanun ⁷⁰.

La secreción prostática aporta el 15-30% de la cantidad del líquido del semen. El fluido producido por la próstata se añade al semen y proporciona alimento y protección a los espermatozoides. De características ácida (PH 6,4), fluida, con alto contenido en zinc (contribuye al metabolismo de la testosterona en la próstata) y PSA (prostatic specific antigen, antígeno específico prostático), el cual es una glucoproteína de 34 kD de producción exclusiva prostática que contribuye a impedir la solidificación del esperma y permitir un medio para que los espermatozoides se movilen libremente, también se cree que es útil para disolver la capa mucosa cervical, permitiendo la entrada a los espermatozoides. Bioquímicamente, el PSA es una enzima serín proteasa cuyo gen se localiza en el cromosoma 19 (19q13). También contiene otras sustancias químicas esenciales para la reproducción como espermina ⁷⁰.

El crecimiento celular y la función de la próstata dependen de la hormona sexual masculina, testosterona, la cual somete a la glándula a dos fases de

crecimiento importantes a medida que madura el hombre. Los primeros cambios relacionados con la edad se producen en la pubertad, momento en que la próstata duplica su tamaño por la influencia de los andrógenos. Hacia los 20 años, la próstata media pesa aproximadamente 20 gr y mide aproximadamente 3 cm de largo por 4 cm de ancho, y presenta un grosor de 2 cm. El segundo período de crecimiento natural comienza en torno a los 25 años ⁷⁰.

La glándula prostática se sitúa por detrás de la sínfisis púbica. Está sostenida anteriormente por los ligamentos puboprostáticos y por abajo por el diafragma urogenital. Está perforada en su parte posterior por los conductos eyaculadores que pasan en sentido oblicuo para descargar, a través del veru montanum, en el piso de la uretra prostática, exactamente junto al esfínter urinario externo estriado. Localizado cerca de la superficie posterosuperior se encuentran los conductos deferentes y las glándulas seminales. Posteriormente se encuentra separada del recto por dos capas de la fascia de Denonvilliers, rudimento seroso del Saco de Douglas (figura 16) ⁷¹.

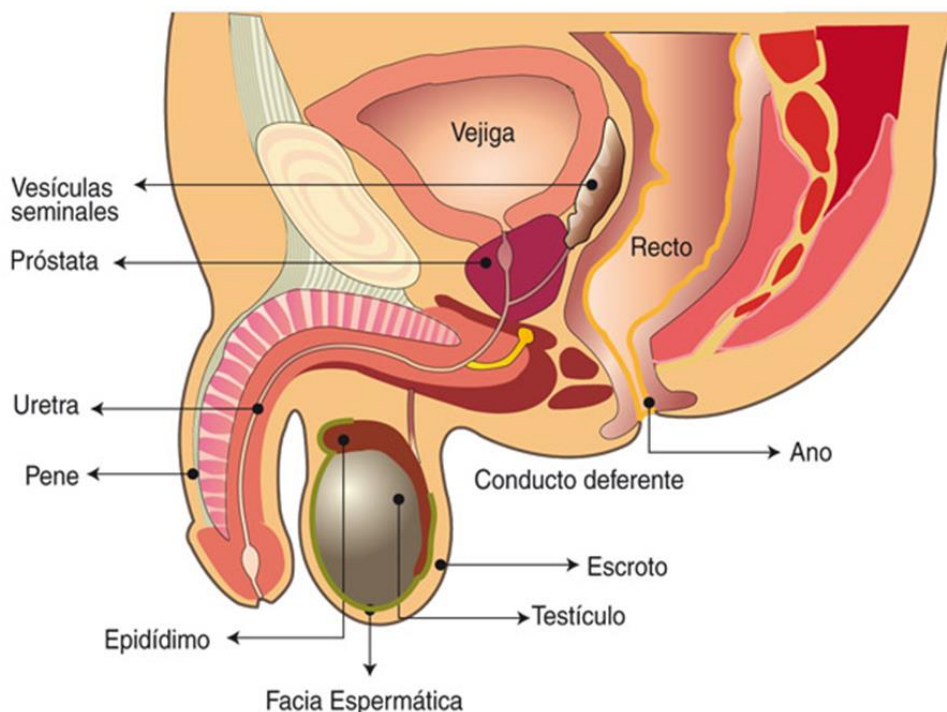


Figura 16. Generalidad del aparato genital reproductor masculino.

1.5.2. Embriología de la próstata y las vesículas seminales.

El desarrollo de la próstata y las vesículas seminales supone el resultado de acciones hormonales, actividades moleculares y transformaciones de estructuras embrionarias. Ocurre entre la 5^ª y la 20^ª semana de gestación. La cloaca, formada por tejido endodérmico, a la 5^ª semana de gestación se divide por el septo uorrectal en 2 cavidades. Estas dos cavidades van a formar parte del desarrollo del tracto digestivo y urinario. El seno urogenital forma el compartimento ventral, es una estructura primordial en el desarrollo de las vías urinarias bajas desde la 6^ª semana de gestación. A ambos lados de las gónadas (estas últimas terminando de formarse) dos cordones de origen mesodérmicos: los conductos paramesonéfricos o de Muller y los conductos mesonéfricos o de Wolff. Los conductos de Muller son laterales a los conductos de Wolf en la zona craneal, cercana a las gónadas, lugar donde se abre a la cavidad celómica en la 6^ª semana. Caudalmente se fusionarán en la línea media para desembocar como un único conducto en el seno urogenital ⁷².

Las yemas ureterales surgirán de la parte más distal a los conductos mesonéfricos al final de la 5^ª semana de gestación. Se unirán a los blastomas mesonéfricos para crear los riñones primitivos una semana después aproximadamente. Cada riñón ascenderá durante la 6^ª y la 7^ª semana, y la yema ureteral se separará del conducto mesonéfrico para desembocar en el seno urogenital (en una porción craneal) ⁷³. Por acción hormonal los conductos de Wolff se transformarán en estructuras genitales masculinas. A partir de la 8^ª semana la acción de la testosterona y la androstendiona (ambas producidas por las células de Leydig, localizadas en los testículos) serán las encargadas evitando la apoptosis de dichos elementos y fomentando su desarrollo. Los conductos de Wolff dan lugar a conductos deferentes, vesículas seminales y epidídimos ⁷⁴. Las vesículas seminales surgen como yemas de apariencia desde la parte más inferior y lateral de cada conducto mesonéfrico, antes de entrar en el seno urogenital. Se dirigen hacia el mesénquima prostático, el cual se está desarrollando de manera simultánea. Las vesículas seminales se desarrollarán tras adquirir su ubicación final como un conducto alargado. Sobre la 15^ª y 20^ª semanas comienzan a adquirir morfología de gancho, hasta que finalmente toman su morfología

definitiva. En estas semanas el extremo más proximal de los conductos deferentes adquiere su morfología ampular, denominada ampolla deferencial ⁷⁵.

Debido a la acción de la hormona antimulleriana secretada por las células de Sertoli, localizada en los testículos a partir de la 9ª semana de gestación, los conductos de Muller se atrofian en todo su conjunto. Permanecerán en el varón formando parte de vestigios embrionarios, como por ejemplo los apéndices testiculares y el veru montanum localizado en la uretra prostática ⁷⁶.

Los estrógenos maternos a comienzos de la 10ª - 11ª semana causarán el crecimiento del estroma prostático a partir del tejido mesenquimatoso que rodea al seno urogenital. Esto ocurrirá a nivel de la futura uretra prostática. Los receptores androgénicos situados en el mesénquima periférico, una semana más tarde, mandarán las señales de proliferación al epitelio subyacente surgiendo evaginaciones endodérmicas. Posteriormente estas constituirán cordones sólidos que protruyen sobre el mesénquima que le rodea hasta ramificarse, formando el sistema de glándulas prostáticas definitivo (figura 17) ^{77,78}.

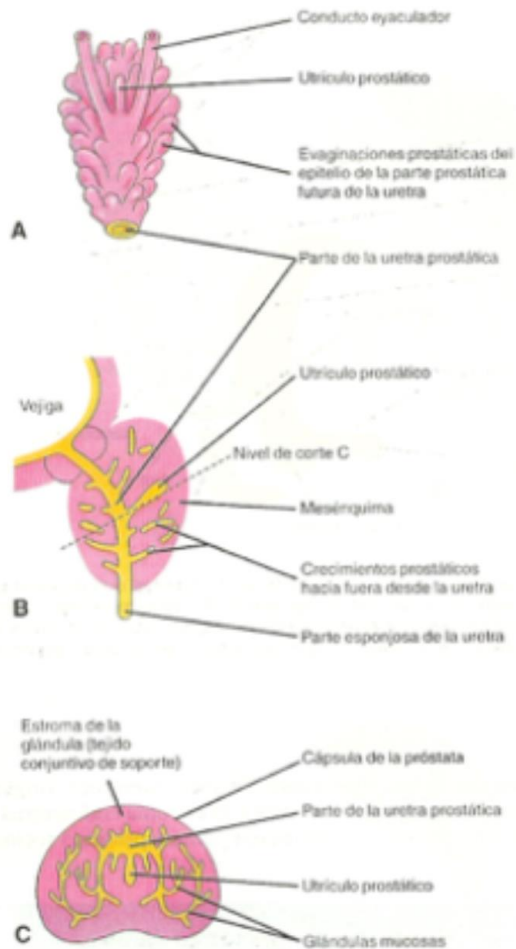


Figura 17. Dibujos esquemáticos de la organogénesis prostática. Los cordones epiteliales invaden el mesénquima y se distribuyen arborescentemente por todo su volumen respetando la uretra prostática, el veru montanum y el utrículo prostático

1.5.3. División topográfica.

La próstata humana está constituida por varias regiones glandulares las cuales están encerradas dentro de una cápsula fibrosa. El componente no glandular de la próstata se sitúa anteromedialmente concentrado y es responsable de gran parte de la convexidad anterior del órgano. El componente glandular es como un disco con alas laterales que rodean parcialmente la región no glandular de localización anterior. El término próstata fue utilizado por primera vez por

Herófilo de Alejandría en 335 B. C. para referirse al órgano situado delante de la vejiga ⁷⁹.

De acuerdo con la clasificación de Lowsley, consta de 5 lóbulos (anterior, posterior, medio, lateral derecho y lateral izquierdo). Más tarde, McNeal, en 1972 dividió la próstata en 4 zonas bien diferenciadas ⁸⁰. La zona periférica, la cual contiene aproximadamente el 80% del tejido glandular prostático, corresponde al 70 % del volumen de la próstata adulta joven. Es más grande que la zona central y se encuentra en la parte posterior de la glándula, correspondiendo a la parte más cercana al recto. En esta zona se producen aproximadamente el 70% de los cánceres de próstata. Está compuesta por las superficies laterales, apicales y posteriores. Se continúa anteriormente con el estroma fibromuscular anterior. La zona anterior se encuentra en la parte frontal de la próstata, y está compuesta principalmente por tejido muscular no glandular. La zona central es una región en forma de cono que rodea a la zona transicional y el conducto eyaculador. En varones jóvenes abarca el 25% del volumen total. En torno al 5% de los cánceres de próstata se originan en la zona de transición (la cual corresponde al 5% del volumen total). La zona transicional es la parte más interna de la próstata y envuelve a la uretra en su paso por la glándula. Esta zona supone entre el 5 y el 10 % del tejido glandular total de la próstata del adulto joven, y es el lugar donde se generan aproximadamente el 20% de los cánceres de próstata (figura 18) ^{81,82,71}.

ZONAS DE LA PROSTATA

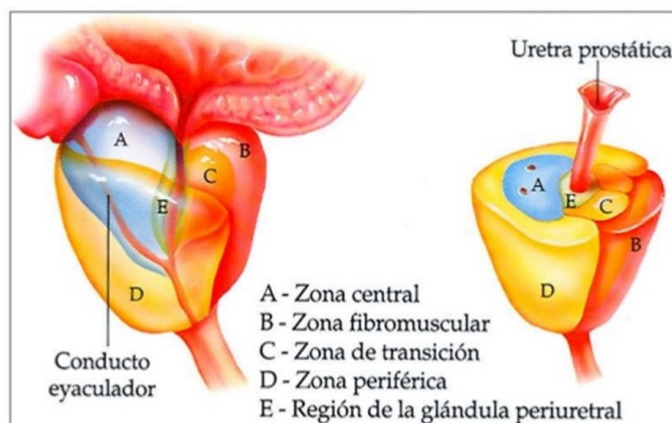


Figura 18. Zonas de la próstata.

En todas las zonas de la próstata los acinos se distribuyen uniformemente con células secretoras columnares cubriendo los acinis. Las células basales se encuentran entre las células secretoras y la membrana basal. En la zona central, los acinos son más grandes y con morfología más poligonales que en zona periférica y transicional. En estos últimos los acinos fueron comparables de morfología más redondeada, mientras que en zona periuretral los acinos no están desarrollados. El número de acinos va disminuyendo en zona periférica, zona central y zona transicional. La altura de las células epiteliales es superior en zona central que en zona periférica y zona central. El estroma fibromuscular adquiere forma más compacta en zona central y transicional que en zona periuretral ⁸³.

1.5.4. Uretra posterior.

La uretra posterior es una estructura que se divide en uretra prostática y uretra membranosa, carente de pared verdadera, sino que se encuentra incluida en las estructuras por las que cruza hasta alcanzar el bulbo peneano ⁸⁴. En el adulto, la longitud de la uretra prostática es de unos 3 cm, pero en los niños es más corta. Discurre por el interior de la glándula prostática, cerca de la superficie anterior. Está revestida de urotelio. La cresta uretral aparece en la línea media posterior, proyectándose como un engrosamiento epitelial, dirigiéndose desde el triángulo vesical y desapareciendo a nivel del esfínter estriado por el interior de la glándula prostática. En el punto medio de la cresta uretral, la uretra mantiene una angulación hacia ventral de unos 35° que dividirá la uretra prostática en 2 segmentos anatómicos funcionales, el proximal y el distal ⁸⁴.

El segmento proximal se presenta como un engrosamiento de los haces musculares a modo circular proveniente de la vejiga. Esto forma el esfínter urinario interno, el cual es involuntario, innervado por el sistema nervioso simpático, a través del nervio hipogástrico. Al comienzo de la zona distal de la uretra prostática se produce un engrosamiento de la cresta uretral conocido como colículo seminal o veru montanum. En su vértice puede diferenciarse una estructura a modo de hendidura conocida como utrículo prostático. Este último es un remanente mülleriano. mide aproximadamente 3-6 mm y tiene forma de pequeño saco. A ambos lados del mismo se abren 2 pequeños orificios, estos corresponden a los conductos eyaculadores, a través de estos se accede a la

próstata a través de un trayecto de 2 cm en sentido oblicuo y accediendo a la base prostática. A ambos lados de estos orificios existen multitud de orificios de menor tamaño llamados conductillos prostáticos, donde drenan los elementos glandulares ⁸⁴.

La uretra membranosa es de aproximadamente 1,5 cm de longitud y se encuentra dentro del diafragma urogenital. Está en relación anatómica con el esfínter urinario externo. La uretra membranosa forma la parte intermedia de la uretra, estando delimitada superiormente por el veru montanum e inferiormente por el bulbo peneano. Discurre a través del esfínter urinario externo (esfínter voluntario o rabdoesfínter) ⁸⁵.

El esfínter urinario externo presenta dos capas musculares, denominadas interna y externa. La capa muscular interna está compuesta por fibras musculares lisas y fibras elásticas, con disposición circular y longitudinal a modo de manguito rodeando completamente la uretra. La capa muscular externa se compone de fibras musculares estriadas de activación lenta tiene forma de herradura ⁸⁵. La capa muscular externa se inserta en la superficie anterior de la próstata y en el ápex prostático, mientras que la parte media de la circunferencia posterior se une al tendón central del periné. El rabdoesfínter es inervado por ramas del nervio pudendo, perteneciente al sistema nervioso somático, y por fibras nerviosas que provienen de las bandeletas neurovasculares (figura 19). La capa muscular externa del esfínter urinario externo forma una unidad funcional junto con el músculo puboperineal (que se inserta entre la unión ano-rectal y el pubis y se compone de musculatura estriada de activación rápida). Esta unidad funcional crea un movimiento a modo de cizalla hacia arriba de la uretra membranosa, que junto a la disminución de luz creada por las contracciones concéntricas de la capa interna cierran la luz uretral ⁸⁶.

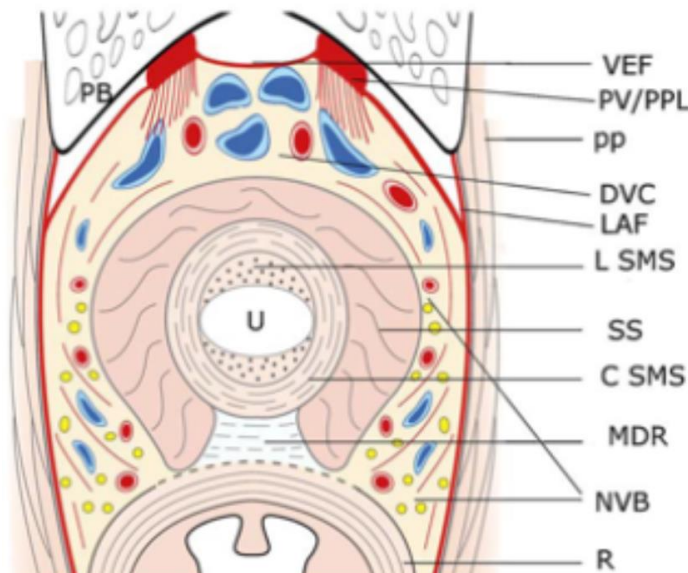


Figura 19. Dibujo esquemático axial a nivel de la sínfisis púbica. Se aprecian los ligamentos puboprostáticos (PV/PPL), cubiertos por la fascia endopélvica visceral (VEF), quedando el complejo venoso dorsal (DVC) bajo la misma. El rabdoesfinter (SS) cubre la uretra (U) y los fascículos musculares lisos (SMS, L y C) y se une posteriormente al tendón central del periné (MDR).

1.5.5. Fascias pélvicas.

Las fascias adyacentes a la próstata suponen uno de los puntos definitorios menos unánimes en lo relacionado a anatomía prostática, por lo tanto genera una gran confusión. Existe una gran variabilidad interindividual debido a la terminología diferente utilizada. Podemos optar por utilizar una división simplificada que distingue entre fascias pélvicas y fascias periprostáticas ⁸⁷.

Las fascias pélvicas podemos dividir las en dos capas, la capa parietal y la visceral. La fascia pélvica parietal consiste en una extensión de la fascia transversalis, esta cubre la musculatura pélvica incluyendo dentro de la misma el músculo coccígeo, el músculo obturador interno y la parte medial del músculo elevador del ano. Se adhiere íntimamente al periostio de los huesos de la pelvis. Comúnmente se le conoce como fascia endopélvica (aunque también se la ha denominada fascia del elevador del ano, fascia pélvica lateral, capa externa de fascia periprostática o incluso fascia parapélvica). La fascia pélvica visceral

también es conocida como fascia endopélvica visceral. Se trata de un engrosamiento de fibras colágenas de tejido conectivo que nace desde el arco tendinoso de la pelvis de la fascia endopélvica. Puede apreciarse entre la espina ciática y los ligamentos puboprostáticos. Esta fascia cubre la próstata, el recto y la vejiga (órganos pélvicos) así como las capas perineurales y periprostáticas. A nivel de la próstata se la conoce como fascia prostática ^{88,86}.

Las fascias periprostáticas, suponen un conjunto de capas ubicadas dentro de la fascia endopélvica visceral y fuera de la cápsula prostática. Están compuestas por un número variable de capas de fibras colágenas, fibras musculares lisas y tejido adiposo. Se puede dividir en fascia periprostática anterior, lateral y posterior, esta última también conocida como fascia de Denonvilliers ⁸⁶.

La fascia periprostática anterior cubre el delantal del detrusor (esta última es una extensión anterior y periprostática de músculo liso longitudinal del detrusor) y el complejo venoso de Santorini, fusionándose con el estroma fibromuscular prostático. Lateralmente se fusionará con las fibras anteriores del arco tendinoso pélvico ⁸⁶.

La fascia periprostática lateral cubrirá a modo de múltiples capas la superficie lateroposterior prostática, cubriendo por tanto las bandeletas neurovasculares de Walsh. Va desde la parte posterior del arco tendinoso de la pelvis hasta la fascia de Denonvilliers ⁸⁶.

La fascia periprostática posterior es conocida como fascia de Denonvilliers o tabique recto vesical ⁸⁵. Corresponde a una fascia con múltiples capas, las cuales no pueden distinguirse quirúrgicamente, que separan las estructuras pélvicas del recto. Está fusionada la mayor parte de las veces con la superficie posterior de la cápsula prostática. En la zona lateroposterior está separada por tejido adiposo ⁸⁹. En el punto más caudal del fondo de saco rectovesical se encuentra el origen craneal de esta fascia. Aquí es donde presenta una mayor condensación fibrilar y se extenderá caudalmente hasta cubrir la cara posterior de las vesículas seminales hasta el ápex prostático (en su unión con la uretra membranosa). Aquí es donde se fusiona con el tendón central del periné ⁸⁶. La embriología de la fascia de Denonvilliers es controvertida. Algunos estudios apuntan a un origen mesenquimatoso y otros apuntan a una obliteración del receso rectovesical peritoneal ^{88,87}.

1.5.6. Vascularización y drenaje linfático.

La arteria prostática nace en la mayoría de las ocasiones de la arteria vesical inferior, esta última se origina del tronco anterior de la arteria ilíaca interna. A medida que se aproxima a la glándula prostática se divide en dos ramas, formando las arterias uretrales y las arterias capsulares. Las arterias uretrales se introducen a nivel de la unión vesicoprostática en la glándula, coincidiendo con las posiciones horarias 1-5 y 7-11. Una vez dentro, discurren en dirección hacia dentro perpendiculares a la uretra, posteriormente girar en sentido caudal paralelas a la misma y provocando la irrigación de esta, de las glándulas periuretrales y también de la zona transicional prostática. El segundo ramo arterial lo forman las arterias capsulares. Estas originan múltiples ramas de pequeño tamaño sobre la cápsula. Estas irán perforándola en ángulos rectos. La mayor parte de estas se sitúan en posición postero-lateral, junto a las fibras nerviosas prostáticas formando parte de la bandeletas neurovasculares de Walsh^{86,85}. (Figura 20).

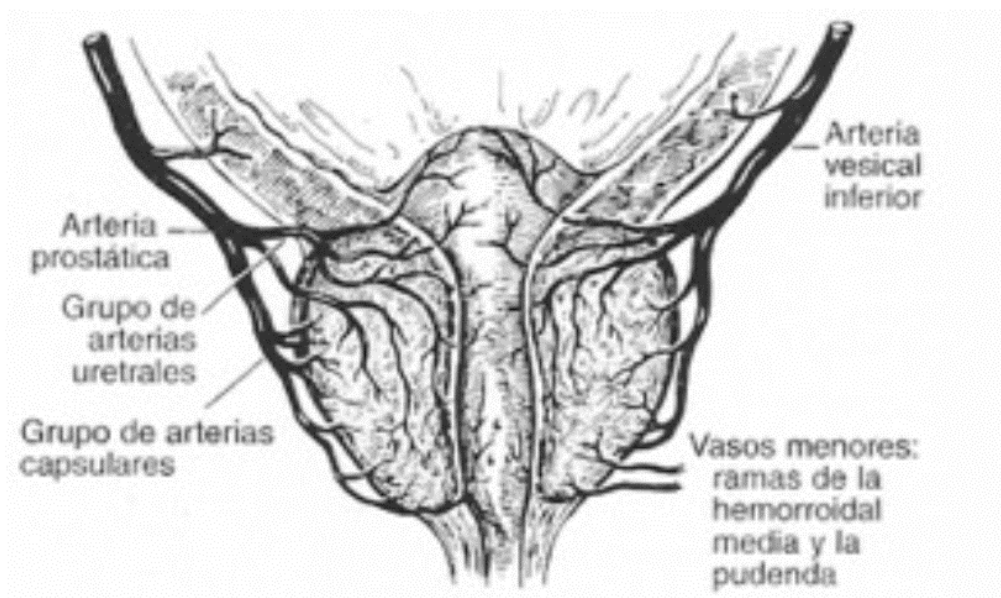


Figura 20. Dibujo esquemático que muestra la vascularización prostática. Se objetivan los dos grupos principales arteriales que surgen de la arteria vesical inferior: las arterias uretrales y las capsulares.

La vena dorsal del pene discurre a nivel entre el arco pubiano inferior y el esfínter urinario estriado, alcanza la pelvis y, una vez que cruza a través de los ligamentos puboprostáticos, se divide en una rama superficial central y dos ramas laterales sobre la cara anterior del ápex prostático. Este complejo venoso (aunque existen ramas arteriales acompañándolo) se le conoce como plexo de Santorini. Este plexo drena las venas capsulares prostáticas, uretrales y pélvicas laterales además de recoger sangre del territorio peneano. La rama superficial del plexo de Santorini, también llamada vena dorsal profunda, se introduce a través de la fascia endopélvica visceral (entre los ligamentos puboprostáticos) drenando sangre proveniente de la superficie anterior vesical, prostática y sangre proveniente de la grasa retropúbica. Está cubierta por el delantal detrusoriano. Los plexos laterales del complejo de Santorini drenan las caras lateral y posterior de la glándula prostática descendiendo por su costado. También drenan sangre del territorio rectal anterior, para más tarde comunicarse con los plexos vesicales inferiores. Estos últimos están formados por 3 a 5 venas vesicales inferiores que drenan en la vena hipogástrica, descienden por los costados prostáticos drenando las caras laterales y posterior de la misma además del territorio anterior rectal, hasta comunicarse con los plexos vesicales inferiores. Estos plexos forman de tres a cinco venas vesicales inferiores que drenan en la vena ilíaca interna o vena hipogástrica. Esta recibirá a la vena iliaca externa por detrás y formarán la vena iliaca común que a su vez drena en la vena cava inferior. La vena iliaca externa se une a la interna por detrás de la arteria iliaca interna, formando la vena iliaca primitiva que drena en la vena cava inferior ⁸⁶. Debido al origen pudiendo de este complejo venoso y su drenaje final en los vasos vesicales se le ha denominado plexo venoso pudendovesical ⁸⁵. (Figura 21).

El drenaje linfático viene a parar principalmente a los ganglios obturadores e iliacos internos, aunque existe una proporción pequeña del mismo que puede drenar en los grupos presacros o cadenas iliacas externas ⁸⁶.

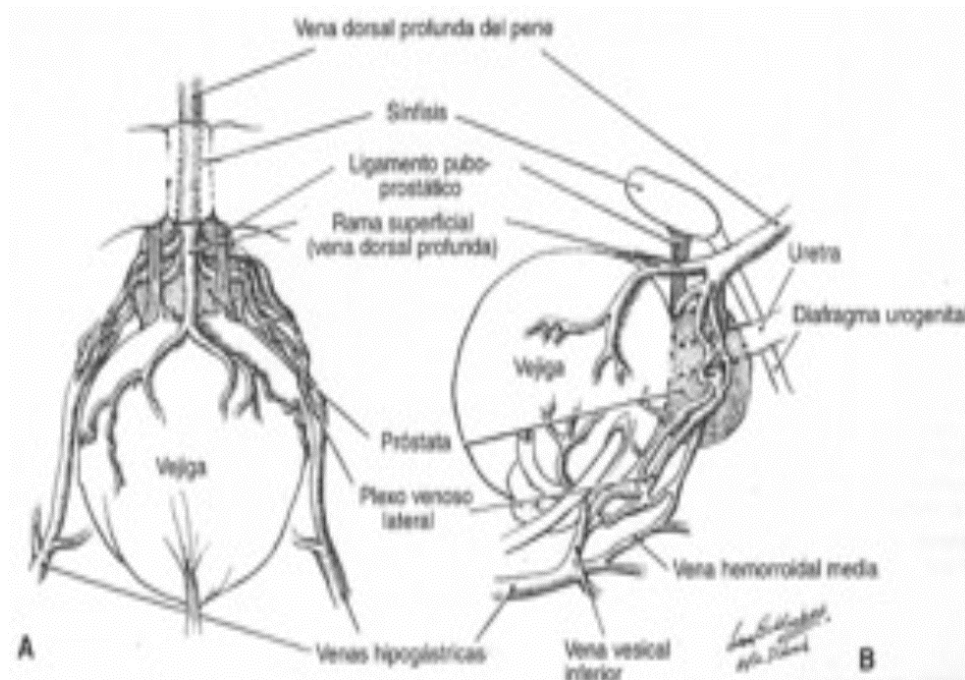


Figura 21. Dibujo esquemático anterior y lateral que muestra el drenaje venoso de la próstata. Se aprecia como la mayoría del drenaje venoso termina en la rama vesical inferior que se drenará a su vez en la vena hipogástrica

1.5.7. Bandeletas neurovasculares.

Las bandeletas neurovasculares que transcurren adyacentes a la próstata se componen de elementos vasculares y nerviosos encargados de la función eréctil del varón. Los elementos nerviosos lo conforman tanto fibras nerviosas simpáticas como parasimpáticas, provenientes del plexo hipogástrico inferior. Este último se sitúa en el interior del tejido fibroadiposo a ambos laterales sobre la superficie del recto. Se extiende ventralmente desde el sacro hasta el fondo de saco rectovesical ⁹⁰. La descripción anatómica de los nervios responsables de la función eréctil se remonta al siglo XIX ⁹¹. Walsh y sus colaboradores fueron los primeros autores en introducir el término bandeleta como referencia anatómica intraoperatoria macroscópica para poder respetar los nervios cavernosos ⁹². En la actualidad numerosos autores defienden la necesidad de no utilizar de manera indistinta nervios cavernosos y bandeletas neurovasculares, puesto que estas últimas no solo contienen nervios cavernosos sino también parte del aporte neurovascular al recto, elevador del ano, uretra próstata y vesículas seminales ⁹³.

Las fibras localizadas en el plano más anterior del plexo hipogástrico inferior están a una distancia de sólo milímetros de la superficie lateral de las vesículas seminales, el cuello vesical y la base prostática. Las fibras parasimpáticas (responsables de la función eréctil) se unen a la bandeleta neurovascular dos a tres centímetros por debajo del cuello vesical en forma de ramillete ⁹⁴. Los nervios convergen a nivel medio de la próstata y luego se vuelven a separar cuando se acercan al ápex prostático ⁹³. Numerosos estudios han demostrado una gran variación interpersonal en la distribución de las fibras nerviosas que rodean la próstata, aunque el grueso de las estructuras neurovasculares tiende a localizarse posterolateralmente en la mayoría de los pacientes.

La inervación simpática favorecerá la contracción del músculo liso estromal mientras que la parasimpática promueve la secreción acinar. Desde este plexo surgen importantes nervios que rodean la próstata y terminarán inervando estructuras eréctiles como los cuerpos cavernosos y el bulbo peneano (nervios erectores o cavernosos), pero también llevan ramas nerviosas al elevador del ano, a la próstata (nervios prostáticos), al recto, a las vesículas seminales y a la uretra ⁹⁵.

Estas fibras nerviosas se encuentran dentro del tejido adiposo que a su vez se encuentra entre las hojas de la fascia de Denonvilliers y la fascia pelviana lateral. Discurren por el borde posterolateral de la próstata, por fuera de las arterias y venas de la cápsula prostática y sobre la superficie del recto, formando bandeletas o fascículos neurovasculares. En la práctica clínica son conocidos como bandeleta neurovascular de Walsh, en honor al primer autor que las describió. Estudios actuales proponen que esta distribución de fibras concentradas tan solo aparece en el 48% de los casos, estando distribuidas por todo el lateral prostático de forma dispersa en el resto de los individuos estudiados (Figura 22) ^{89,95}.

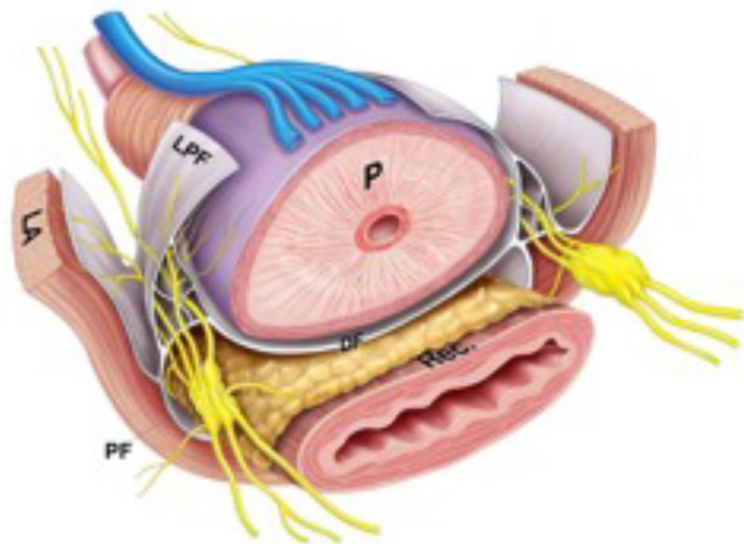


Figura 22. Dibujo esquemático que muestra el haz neurovascular en posición predominante posterolateral envuelta por la fascia de Denonvilliers y la fascia lateral pelviana.

1.6. CÁNCER DE PRÓSTATA. GENERALIDADES.

1.6.1. Datos epidemiológicos.

El cáncer de próstata es en la actualidad la neoplasia maligna más frecuente y la tercera neoplasia en mortalidad entre los varones de EE.UU. y Europa ⁹⁶. Representa, aproximadamente, el 12% de los casos de cáncer de nuevo diagnóstico en Europa ⁹⁷. Ocupa el 4º lugar en ambos sexos. 1,1 millones de varones en todo el mundo fueron diagnosticados de cáncer de próstata en 2012, representando el 15% de todos los cánceres diagnosticados en hombres, casi el 70% de los casos (759.000) ocurrieron en las regiones más desarrolladas. La incidencia de cáncer de próstata varía en todo el mundo; las tasas de incidencia más altas las encontramos en Australia, Nueva Zelanda y América del Norte (111.6, 111.6 y 97.2 por 100.000 varones respectivamente). Les siguen en incidencia Europa occidental y Europa del norte. Las tasas de incidencia son también relativamente altas en ciertas regiones menos desarrolladas como el Caribe (79,8),

Sudáfrica (61,8) y Sudamérica (60,1), pero siguen siendo bajas en poblaciones asiáticas como Asia central (10,5) y oriental (4,5) ⁸.

Con una estimación de 307,000 fallecimientos en 2012 a causa de cáncer de próstata, se convierte en la 5ª causa de muerte por cáncer en el hombre (6,6% del total de muertes en hombres) ⁸. En el mundo se produjeron más de 250.000 muertes debido a este cáncer en 2008, más de 70.000 concretamente en Europa.

En 2010 se realizó en España un registro nacional de cáncer de próstata cuyo objetivo principal fue estimar la incidencia del cáncer de próstata; también tuvo el objetivo de identificar el perfil clínico de los nuevos casos diagnosticados. Para ello se hizo uso de un registro de base hospitalaria y con un ámbito nacional. Dentro de este registro se incluyeron 25 hospitales públicos con un área de población con perfil de referencia según el Sistema Nacional de Salud. Se cubrió el 21,8 % de la población masculina española. Se diagnosticaron 4.087 nuevos casos de cáncer de próstata, por ende la tasa de incidencia estimada estandarizada a población española fue de 82,27 por 100.000 varones. En Andalucía, Cataluña y la Comunidad de Madrid se diagnosticaron 2.147 pacientes, un 52,5% de los pacientes incluidos en el estudio. La tasa de incidencia estimada en Andalucía fue de 70,38 (IC 95%: 65,33-75,36), en Cataluña de 85,70 (IC 95%: 78,95-92,88) y en la Comunidad de Madrid fue de 92,29 (IC 95%: 85,72-99,24). Por otro lado, la tasa de incidencia estimada ajustada a población estándar europea fue de 70,75 casos por 100.000 varones (IC 95%: 68,71-73,17). La mediana de PSA fue de 8 ng/ml. El 56,5% de los pacientes presentaron un Gleason total 6, el 26,7% igual a 7 y el 16,8% mayor de 7. Según la clasificación D'Amico el 90% presentaban enfermedad localizada ¹⁵.

1.6.2. Etiología y factores de riesgo.

Los factores que determinan el desarrollo del cáncer de próstata no son bien conocidos. Aunque existen tres factores de riesgo fuertemente establecidos (edad, origen racial y herencia) ⁹⁸.

La testosterona y su metabolito final más potente, dihidrotestosterona (DHT), son esenciales para el crecimiento de la próstata y tienen un papel fundamental en la génesis del cáncer de próstata. Este estímulo androgénico

permite que la célula glandular prostática lleve a cabo su función secretora y estimula la división celular.

1.6.2.1. Factores genéticos.

Se estima que el 10% de los cánceres de próstata son de origen hereditario, transmitidos por genes raros de alta penetrancia ⁹⁹ y se define como aquel cáncer que ocurre en pacientes con 3 o más familiares afectados por esta enfermedad, o al menos 2 familiares con inicio temprano de la misma (antes de 55 años). Si un familiar de primer grado tiene cáncer de próstata, el riesgo se incrementa el doble. Cuando más de dos familiares de primer grado presentan la enfermedad, el riesgo se incrementa entre 5 y 11 veces ¹⁰⁰.

Una pequeña minoría de afectados, en torno al 9%, presenta un cáncer de próstata realmente hereditario, el cual normalmente se presenta entre 6 y 7 años antes que los casos esporádicos. Los genes más destacados que producen cáncer de próstata familiar son EPAC2, RANSEL, MSR1, CHEK2 y CAPZB ¹⁰¹. Debemos destacar varones con genes de susceptibilidad para el cáncer de mama (BRCA 1 y BRCA 2, genes que producen proteínas que ayudan a la reparación de ADN dañado) tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata ¹⁰². El gen correspondiente con la 5 alfa-reductasa tipo 2 y la (SRD5A2) convierte la testosterona en DHT, la cual es más potente. Los polimorfismos SRD5A2 que conducen a un grado mayor de actividad enzimática podrían asociarse con un riesgo aumentado de cáncer de próstata ¹⁰³. El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) participa en la degradación oxidativa de la testosterona. Se ha identificado un polimorfismo correspondiente con el mismo el cual se asocia a un mayor riesgo de cáncer de próstata. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) ejerce efectos mitogénicos y antiapoptóticos sobre las células epiteliales prostáticas normales y transformadas. En numerosos estudios se ha relacionado el nivel de IGF-1 con el riesgo de cáncer de próstata ¹⁰⁴.

El receptor de andrógenos (RA) media la actividad de la testosterona y de la DHT. El gen de RA presenta dos polimorfismos que desempeñarían un papel en la iniciación y la progresión del cáncer de próstata. El exón 1 contiene una repetición trinucleótida polimorfa (CAG) que codifica la poliglutamina. La longitud de la repetición polimorfa es inversamente proporcional a la actividad

transcripcional del gen RA. Se piensa que las repeticiones CAG cortas determinarían aumento de la actividad androgénica mediada por RA e incremento de la susceptibilidad a HBP y cáncer de próstata ^{105,106}.

En algunos estudios epidemiológicos se ha sugerido que los niveles plasmáticos reducidos de vitamina D (calcitriol) podrían asociarse con un riesgo aumentado de padecer cáncer de próstata. El hecho de que los países nórdicos tengan una mayor incidencia puede estar en relación con un nivel más bajo de vitamina D por la menor exposición a la radiación ultravioleta ¹⁰⁷.

1.6.2.2. Factores raciales

El riesgo de presentar cáncer de próstata y morir por esta causa es significativamente mayor entre los varones de raza negra, entre los varones de raza blanca, este riesgo es intermedio y los varones de raza asiática (en especial los japoneses nativos) tienen el riesgo más bajo.

Existen diferencias raciales en la expresión del RA que favorecen el crecimiento de las células prostáticas. Se ha visto que la relación DHT: testosterona es más alta en afroamericanos y más baja en asiáticos (permaneciendo los varones caucásicos en una situación intermedia), esto corresponde de manera indirecta a diferencias entre grupos raciales en la actividad de 5 alfa-reductasa ¹⁰⁸.

1.6.2.3. Factores relacionados con la edad.

Constituye uno de los factores de riesgo más importantes. Existe una relación directamente proporcional entre el incremento de edad y el mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Antes de los 45 años se diagnostican menos del 0,6% de todos los casos, y a partir de los 65 años, entre el 62-85%. Con la edad aparecen proliferaciones acinares atípicas y neoplasia intraepitelial prostática (PIN). El desarrollo de PIN de bajo grado precisa de un período de latencia mínimo de 20 años. Su transformación a PIN de alto grado necesita más de 10 años adicionales, y para convertirse en un carcinoma clínicamente detectable precisa además de un período evolutivo entre 3 y 15 años ¹⁰⁹.

1.6.2.4. Vasectomía.

La relación entre vasectomía y riesgo de cáncer de próstata continúa siendo objeto de controversias. Se desconoce el mecanismo por el cual aumentaría el riesgo, aunque se han propuesto una serie de hipótesis (disminución de concentración de andrógenos en el líquido seminal, la disminución de la actividad secretoria prostática y la producción de anticuerpos antiesperma ⁹⁸).

En general no se ha logrado establecer ninguna relación consistente entre estos factores y el aumento de riesgo ⁹⁸.

1.6.2.5. *Dieta.*

El riesgo de cáncer de próstata está determinado por factores ambientales. La evidencia más fuerte de la que disponemos procede de los estudios realizados sobre la primera generación de inmigrantes de Japón y China ^{110,111}. Tras estos estudios se comenzó a plantear el factor ambiente como un aspecto determinante en el riesgo aumentado. La incidencia de cáncer de próstata histológico (latente) es similar en todo el mundo, pero la incidencia de la enfermedad clínicamente relevante varía de unas áreas geográficas a otras ⁹⁸. Aunque no debemos perder de vista que existen deficiencias en los estudios epidemiológicos que disponemos sobre la asociación entre dieta y cáncer tales como la dudosa fiabilidad de las encuestas dietéticas, la amplia variabilidad en el diseño y calidad de los estudios, determinar con precisión otros factores de riesgo constitucionales y ambientales relacionados con el cáncer de próstata, la probabilidad de que los factores de riesgo dietéticos influyan de forma diferente en cada fase de la carcinogénesis prostática (iniciación, promoción, conversión y progresión) etc.

1.6.2.6. *Grasas.*

Existen muchos estudios epidemiológicos y biológicos que apoyan la hipótesis de que dietas de alto contenido graso componen un factor de riesgo. Se ha demostrado que los alimentos con una asociación más positiva son las carnes rojas, y que el único ácido graso que confiere riesgo de cáncer de próstata es el ácido poliinsaturado linoleico ¹¹².

1.6.2.7. *Selenio.*

Su contenido más alto alimentario se acumula en cereales, legumbres, tubérculos, huevos, carne, pescado y marisco. Se le confieren propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, reguladoras del crecimiento prostático normal y del metabolismo androgénico ¹¹³. Niveles más bajos de selenio se han asociado con un riesgo más elevado de cáncer de próstata ¹¹⁴. Un metaanálisis compuesto de 16 estudios epidemiológicos en los que se comparó alto con bajo consumo, documentó una reducción del 28% en estudios de cohortes (n=16) y una reducción del 16 % en estudios de casos-controles (n=5) ¹¹⁵.

1.6.2.8. *Vitamina E.*

Las verduras, aceites vegetales, cereales, zanahorias y tomates entre otros son ricos en vit E. Se ha visto una reducción de incidencia de cáncer de próstata tras la administración prolongada de suplementes de Vit E (Alfa tocoferol) en varones fumadores. La dosis utilizada en el ensayo clínico fue 50 UI. La Vit E también ha demostrado reducir el crecimiento in vitro de células neoplásicas malignas ¹¹⁶. En el estudio de prevención del cáncer con selenio y vitamina E (SELECT), que incluyó a más de 35,000 hombres, los investigadores hallaron que tomar suplementos de selenio y vitamina E, ya sea de forma individual o combinada, durante un promedio de cinco años, no previene el cáncer de próstata ¹¹⁷.

1.6.2.9. *Vitamina C.*

Las verduras, cítricos, tomates, fresas, patatas y melones entre otros son ricos en vit C. Los estudios epidemiológicos disponibles hasta el momento actual no son concluyentes ¹¹⁸.

1.6.2.10. *Té verde.*

Este alimento contiene polifenoles (en especial epigallocatequin-3-galato, EGCG) con un importante papel antioxidante. Es conocido que EGCG induce apoptosis in vitro en líneas celulares de cáncer de próstata ¹¹⁹. El té verde constituye una diferencia alimentaria entre la dieta asiática y la occidental. Esto sugiere que pueda jugar un papel importante en la prevención.

1.6.2.11. *Carotenoides (licopeno).*

El tomate, pomelo, sandía y papaya entre otros, son ricos en licopeno. El licopeno es el carotenoide dietético más abundante. Es el que tiene mayor efecto antioxidante y su concentración predomina en tejidos hormonodependientes (en especial la próstata) ¹¹⁸. Un metaanálisis constituido por 8 ensayos clínicos randomizados en los que se comparó el consumo de licopeno con placebo, no halló diferencia significativa en la disminución de incidencia de cáncer de próstata ¹²⁰.

1.6.2.12. *Quimioprevención.*

Inhibidores de la 5 alfa-reductasa (finasterida y dutasterida) puede reducir el riesgo de que un hombre desarrolle cáncer de próstata. En estudios clínicos, ambos fármacos disminuyeron el riesgo de cáncer de próstata (solo en Gleason 6). Sin embargo las investigaciones también han demostrado que algunos hombres que recibieron estos fármacos presentaron mayor riesgo de desarrollar un tipo de cáncer de próstata más agresivo que aquellos que no los recibieron. Por tanto no existe recomendación para este propósito ^{121,122,123}.

1.6.3. **Histopatología.**

El diagnóstico de cáncer de próstata se establece mediante el estudio histopatológico microscópico obtenido mediante la biopsia de próstata u otras técnicas de extracción, bien mediante resección transuretral, cistoprostatectomía o adenomectomía.

El grado histológico es determinado según características tisulares. Aunque existen numerosos sistemas de estadificación para evaluar el adenocarcinoma prostático, el propugnado por Donald Gleason en 1966 es el más utilizado. El sistema de Gleason se basa en la diferenciación glandular del tumor. Y se establece desde 1 (diferenciado) a 5 (indiferenciado). En 2005 se produjo un gran cambio en el sistema de Gleason tras un consenso auspiciado por la International Society of Urological Pathology (ISUP) ¹²⁴. El grado 1 muestra glándulas bien diferenciadas y uniformes, pequeñas, muy similares entre sí, sin estroma interpuesto, formando lóbulos, con células de grandes nucléolos. El grado 2 está

compuesto por glándulas con formas variables, no infiltrativas. En el grado 3 existe un crecimiento microglandular infiltrante. El grado 4 implica fusión glandular y ausencia de estroma. El grado 5 es el más indiferenciado, presenta una escasa o nula diferenciación glandular ¹²⁵. (Tabla 2.)

Patrón 1	Nódulos circunscritos con acinos apretados pero separados, de tamaño medio y ovalados.	①	
Patrón 2	Similar al patrón 1, sin embargo, el borde de los nódulos es menos circunscrito. Además, las glándulas están más separadas y no son tan uniformes.	②	
Patrón 3	Discretas unidades glandulares, de menor tamaño que las observadas en el patrón con una marcada variación en tamaño y forma. Pueden aparecer infiltrados entre los acinos de próstata así como en su interior.	③	
Patrón 4	Glándulas microacinares fundidas, mal definidas, grandes glándulas cribriformes de borde irregular. Aumento de infiltrado.	④	
Patrón 5	Básicamente no hay diferenciación glandular, aparecen cordones o células individuales, comedocarcinomas con necrosis central rodeada por papilas, masas cribriformes o sólidas.	⑤	

Tabla 2. Escala histopatológica modificada de Gleason.

Cuando se observa una pieza microscópica de cáncer de próstata lo normal es encontrar diferentes patrones histológicos, lo que hace difícil definirse por un grado u otro de diferenciación. La clasificación o grado de Gleason simplifica este problema sumando el patrón predominante y el patrón más agresivo en la muestra por lo que oscila de 2 a 10 ¹²⁶. Actualmente, el patrón de Gleason mínimo que puede diagnosticarse en el cáncer de próstata es 3, por lo que el sumatorio de Gleason actual más bajo es 3+3=6.

El grado de Gleason es el parámetro clínico predictor más importante del pronóstico del cáncer de próstata. Gleason mayor o igual de 7 asocia mayor riesgo de extensión extraprostática, riesgo de recurrencia tras tratamiento curativo y mayor mortalidad cáncer específica. Estos datos se presentaron en 2011 tras 15 años de seguimiento de casi 12000 pacientes tras prostatectomía radical. Pacientes con Gleason 6 presentaron una mortalidad cáncer específica de 0,2-1,2%, los

pacientes con Gleason 3+4 de 4,2-6,5%, Gleason 4+3 de 6,6-11% y pacientes con Gleason igual o mayor de 8 de 26-37% ¹²⁷.

Existe un problema con el sistema de asignación del grado de Gleason que consiste en que la puntuación de Gleason se divide solo en tres grupos, siendo estos 6, 7, y del 8 al 10. Esto hace que la información se vuelva imprecisa debido a que la puntuación de Gleason 7 se compone de dos grados (3+4=7 y 4+3=7), teniendo este último grado un pronóstico mucho peor. De la misma manera las puntuaciones 9 o 10 tienen un pronóstico peor que la puntuación de Gleason 8.

En 2013, el doctor Jonathan I. Epstein de Johns Hopkins University lideró en EE. UU. una nueva propuesta referente al sistema de clasificación que describiría grados de grupos pronósticos, siendo estos de Grupo Gleason (GG) 1 a Grupo Gleason 5. Estaban basados en los datos de recidiva bioquímica obtenidos a partir de un estudio de 7869 pacientes con cáncer de próstata tratados entre 1982 y 2011 mediante prostatectomía radical en el Johns Hopkins Hospital de Baltimore, con un seguimiento medio de 2 años. Los datos de recidiva bioquímica a los 5 años fueron de 95 %, 83 %, 65 %, 63 % y 34 % en hombres con un GG1 a GG5, respectivamente en biopsia prostática realizada previamente, y de 97 %, 88 %, 70 %, 64 % y 34 % para los GG1 a GG5 en pacientes sometidos a prostatectomía radical ¹⁵².

En 2014, la ISUP organizó una nueva conferencia de consenso en Chicago para debatir este mismo asunto poniendo como referencia el estudio antes citado. Contó con la participación de 67 patólogos expertos en cáncer de próstata de 17 países, y 17 clínicos, incluyendo urólogos, oncólogos radioterápicos y oncólogos médicos. Se aprobó por consenso la nueva clasificación de grados de grupos pronósticos ¹⁵³.

PUNTUACIÓN DE GLEASON	GRADO ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4/3+5/5+3)	4
9-10	5

Tabla 6. Gradación ISUP. Imagen cedida por Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

En esta conferencia también se aprobaron distintas propuestas de actualización de la escala de Gleason, entre las cuales destacan la asignación de un patrón de Gleason 4 a todas las glándulas cribiformes y las estructuras glomeruloides, la gradación del carcinoma mucinoso basándose en el patrón de crecimiento subyacente, la no gradación del carcinoma intraductal, la recomendación de informar del porcentaje de patrón 4 en el puntaje de Gleason 7 y la no comunicación del patrón terciario en la biopsia de próstata.

El daño tisular seguido de la reparación celular (debido a factores ambientales, tóxicos, inflamación etc.) promueve la liberación de radicales libres de oxígeno. Se cree que estos últimos puedan estar implicados en la carcinogénesis prostática (bien por una lesión genómica o por crear un ambiente rico en citocinas y factores de crecimiento) ¹²⁸. La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) está compuesta por acinos con estructura benigna tapizados por células con atipia nuclear con mantenimiento íntegro de la capa de células basales. La mayoría de los expertos usan la clasificación PIN de bajo grado para referirse a cambios discretos (caracterizada por una complejidad arquitectural mayor que la hiperplasia) y PIN de alto grado para referirse a cambios prominentes (las glándulas muestran proyecciones papilares intraluminales, los núcleos celulares muestran aumento de tamaño, pleomorfismo e

hipercromatismo y presentan nucléolos prominentes. El PIN de bajo grado no se debe informar como diagnóstico ⁹⁸.

Se ha identificado por tanto como una lesión precursora de cáncer de próstata. El 80% de los cánceres de próstata presentan PIN asociado. Un extenso PIN (mayor o igual a 3) se ha relacionado con un incremento del 30% de cáncer de próstata ^{129,130}. Por otro lado PIN puede presentarse sola o asociada a glándulas atípicas sugestivas de adenocarcinoma, entidad conocida como proliferación acinar atípica (ASAP), la cual corresponde a glándulas atípicas sospechosas de cáncer. Se relacionan con un incremento del 40 % de cáncer de próstata ¹²⁹.

1.6.3.1. Adenocarcinoma de próstata.

La mayor parte de los cánceres prostáticos se originan en las células prostáticas, carcinomas, y de estos el adenocarcinoma corresponde al 95% de los tumores malignos del órgano. Son tumores epiteliales que se desarrollan la mayor parte de ellos en los acinos de los conductos prostáticos, muy pocos, no más del 3%, lo harán de los conductos glandulares. Los cánceres prostáticos no adenocarcinomas son raros y se producen solo en el 5% de los pacientes, incluyen carcinomas uroteliales, neoplasias escamosas, carcinomas de células basales y tumores neuroendocrinos ¹³¹.

El adenocarcinoma prostático es una lesión multifocal en el 85% de los casos ¹³². Las células malignas muestran un nucleolo eosinófilo prominente y existe ausencia de células basales en los acinos. El 60-70 % del cáncer de próstata se originan en zona periférica, el 10-20% en zona transicional y el 5-10% en zona central. El diagnóstico realizado sobre la biopsia de próstata se basa en unos criterios histológicos obtenidos tras la preparación con hematoxilina-eosina. El patólogo trata de identificar las diferencias entre las glándulas benignas y las glándulas atípicas considerando rasgos nucleares, citoplasmáticos y ciertos contenidos intraluminales. La tinción inmunohistoquímica para queratinas de alto peso molecular tales como la 34βE12 y el CK 5/6 o el p63, puede ayudar a identificar células basales correspondientes a glándulas benignas ^{133,134,135}.

1.6.4. Evolución natural y progresión.

La evolución natural del cáncer de próstata varía según el estadio del tumor, pero en general, sigue una evolución indolente que progresa en un proceso continuo desde tumor localizado hasta enfermedad metastásica. Los estudios postmortem revelan que hasta un 80% de los hombres presenta cáncer de próstata a los 80 años, el cual permanece clínicamente asintomático en vida.

Es importante también conocer aquellos factores que condicionan la agresividad tumoral, es decir que transforman un proceso inicial poco agresivo en otro más agresivo con capacidad de diseminarse a otros territorios del cuerpo. Son muchos los factores que se han estudiado, pero a continuación describimos brevemente algunos de los más conocidos.

- p27 (kip1): El Dr. Joan Massagué, director del programa de Biología Celular del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York y asesor del Parque Científico de Barcelona, junto con su equipo descubrieron la p27, a la que siguieron la p15 y la p21. Junto con la p53, constituyen los principales 'bloqueadores profesionales' de la división. La p27 (kip1) es una proteína inhibidora de las ciclinas dependientes de kinasas. Es una potente reguladora negativa del ciclo celular. Su expresión reducida también se ha encontrado asociada significativamente con cánceres vesicales papilares superficiales con un curso más agresivo ¹³⁶. Se ha encontrado relación entre la pérdida de expresión de p27 y el riesgo de recurrencia bioquímica tras la relación de prostatectomía radical. No se conocen adecuadamente los motivos de la pérdida de expresión del mismo. Se ha encontrado una relación entre los cánceres de próstata que pierden la expresión de p27 por mecanismos no bien conocidos y el riesgo de recurrencia bioquímica post-prostatectomía radical. En algunos trabajos realizados por un grupo de investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) se ha identificado de manera semi-cuantitativa la expresión de p27 en la biopsia de próstata asociándose a un aumento de probabilidad de tumor indolente, y por ende variar el pronóstico. El grupo del Dr. Cerdán-Cardó estudió el comportamiento del p27 de 130 carcinomas de próstata y relacionó los datos de la historia clínica de los enfermos con los niveles de proteína expresada en las muestras tumorales por el mencionado gen. Mientras que el 80% de los pacientes con buenos

niveles de p27 estaba vivo a los ocho años, sólo el 38% de los que tenían bajo el p27 había conseguido sobrevivir ¹³⁷.

- c-MYC: Los genes Myc son una familia de protooncogenes, de las más ampliamente estudiadas en el ámbito de la biología molecular, compuesta por varios subtipos como n-myc, c-Myc y l-Myc. Forman parte del genoma de las células normales y codifican proteínas del núcleo celular que se unen al ADN y facilitan su transcripción regulando la actividad de otros genes. La proteína c-Myc es una fosfoproteína nuclear de 439 aminoácidos que juega un papel muy importante en la regulación de la expresión génica. El protooncogén c-Myc, gen cuya baja expresión se asocia con el aumento de la proliferación celular y su sobreexpresión con el aumento de la apoptosis y senescencia. Outi Saramäki, publicó en el 2001 que la ganancia del brazo largo del cromosoma 8 (8q) es común en el cáncer de próstata avanzado por hibridación genómica comparativa. Además, evaluó su efectividad pronóstica. Los análisis se realizaron con la hibridación fluorescente in situ y la tecnología de microarrays de tejidos. Cuando se produce una ganancia del brazo largo del cromosoma 8q se relaciona con una sobreexpresión de c-Myc, y este a su vez se ha correlacionado con estadios Gleason elevados, fases avanzadas de la enfermedad y por ende con un peor pronóstico ^{138,139,140}.

Receptores androgénicos: El receptor androgénico es absolutamente necesario para la proliferación y diferenciación celular del epitelio prostático normal. Actuando como un clásico receptor de hormonas, se une a la dihidrotestosterona causando su translocación al núcleo, donde se asocia con una multitud de cofactores antes de unirse al ADN para activar la transcripción genética. Se han observado más de 660 mutaciones diferentes del gen que codifica el receptor androgénico. Muchas de ellas se han relacionado con fases de cáncer de próstata avanzado. Un fenómeno bien documentado es la amplificación genómica del gen AR que se observa hasta en 30% del cáncer de próstata avanzado ¹⁴¹. Fenómenos relacionados con la hipersensibilidad del receptor androgénico, tanto la amplificación del mismo como mutación, se han relacionado con la fase avanzada de cáncer de próstata resistente a la castración. El bloqueo

terapéutico del receptor hormonal o la depleción de los andrógenos circulantes dan como resultado la reducción del tumor y la muerte celular en las primeras etapas, pero a medida que la enfermedad avanza, esta se vuelve refractaria al tratamiento hormonal y la deprivación ya no es capaz para detener el crecimiento y la metástasis. Simultáneamente, con la pérdida de sensibilidad para los andrógenos se detectan con mayor frecuencia mutaciones en el gen RA. El tipo de alteración que se encuentra más frecuente son cambios de bases en el dominio de unión al ligando (49% de las mutaciones del receptor androgénico en cáncer de próstata avanzado), mutaciones del dominio de translocación nuclear (37%) y mutaciones del dominio de unión al ADN (7%) ¹⁴². Actualmente los receptores androgénicos y sus genes codificantes son un objetivo importante para comprender el cáncer de próstata resistente a la castración, y también un importante objetivo para estudiar nuevas moléculas que puedan interferir en este proceso ^{143,144}.

- Otras moléculas implicadas en el pronóstico y la progresión del cáncer de próstata: bcl2, p53, factor de crecimiento endotelial, metaloproteinasa, E-cadherina ¹⁴⁵. Se ha detectado una hipermetilación en la progresión del cáncer de próstata en los genes de adhesión celular como E-cadherina, permitiendo una rápida transición en la morfología y comportamiento de epitelio a mesénquima ¹⁴⁶.

La expansión del cáncer de próstata suele ser en primera instancia local, invadiendo la superficie capsular de la glándula y tras esto puede llegar a invadir las vesículas seminales y el tejido periprostático, pudiendo con esto último alcanzar el cuello de la vejiga. Posteriormente puede invadir los espacios entre los nervios, el sistema linfático y los vasos sanguíneos. Los lugares de metástasis más comunes son huesos (90%), hígado (25%), pleura (21%) y glándulas suprarrenales (34%). (Figura 23).

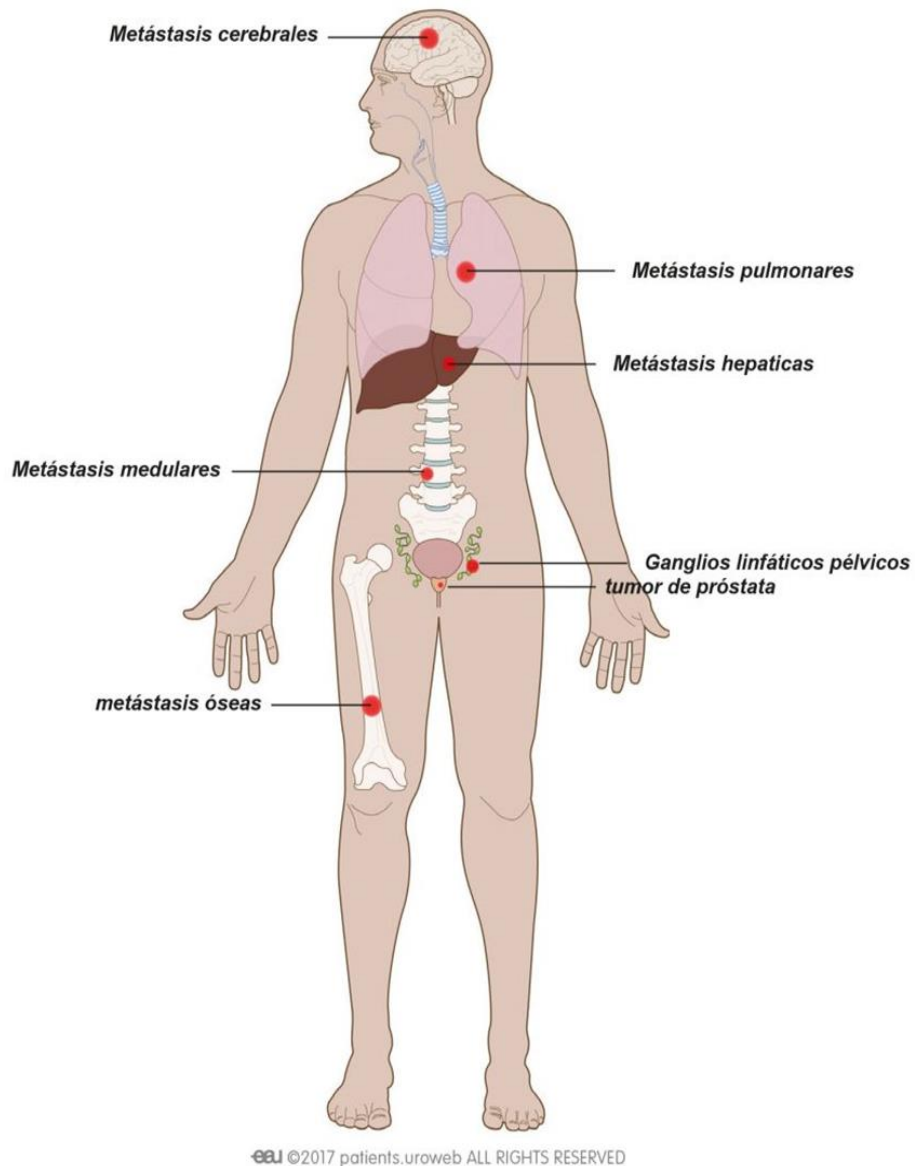


Figura 23. Áreas de diseminación con más frecuencia del cáncer de próstata metastásico.

1.6.5. Estadificación tumoral del cáncer de próstata.

Podemos clasificar el tipo de cáncer de próstata una vez obtenido el diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma prostático y una vez que hemos realizado el estudio de extensión en caso de ser indicado. Según lo anterior y

atendiendo al sistema TNM (uno de los sistemas de mayor uso aceptado por el American Joint Committee on Cancer y la International Union Against Cancer) ¹⁴⁷ basaremos la clasificación en tres grandes parámetros, la extensión del tumor o T, el grado de diseminación hacia ganglios linfáticos regionales o N y la presencia de diseminación a distancia en forma de metástasis a otros órganos diferentes a los ganglios regionales o M.

La clasificación clínica o cTNM se basa en datos obtenidos mediante exploración física, biopsia prostática, imagen u otras exploraciones relevantes. La clasificación patológica o pTNM estadifica el cáncer de próstata una vez obtenida la pieza postcirugía. (Tabla 3).

cTx	No se puede evaluar el tumor primario.
cT0	No hay evidencia de tumor primario.
cT1	Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
cT1a	Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido prostático obtenido.
cT1b	Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido prostático obtenido.
cT1c	Tumor identificado mediante biopsia prostática.
c/pT2	Tumor limitado a la próstata.
c/pT2a	El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
c/pT2b	El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
c/pT2c	El tumor abarca ambos lóbulos.
c/pT3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática. Si el tumor invade ápex o la cápsula no es perforada en todo su espesor debe catalogarse como T2.
c/pT3a	Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
c/pT3b	Tumor que invade vesículas seminales (uni o bilateralmente)
c/pT4	Tumor que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter urinario externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.
c/pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
c/pN0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
c/pN1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales, considerándose éstos los ganglios iliopélvicos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas.
cM0	No hay metástasis a distancia.
cM1	Metástasis a distancia.
cM1a	Ganglios linfáticos no regionales.
cM1b	Huesos.
cM1c	Otras localizaciones.

Tabla 3. Clasificación clínica o cTNM.

Los condicionantes específicos del cáncer asignarán un número específico a cada parámetro con el fin de indicar la extensión o tamaño del tumor y el grado

de diseminación. Las condiciones del cáncer adjudican un número específico a cada parámetro para indicar el tamaño o extensión del tumor y el grado de diseminación del cáncer. Se establecerán 4 grupos añadiendo al TNM los valores séricos del PSA total y el grado de Gleason de la pieza sobre la que se realiza el diagnóstico histológico (tabla 4) ¹⁴⁸.

	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gleason
Grupo I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
Grupo IIa	T1a-c	N0	M0	≥10 y <20	≤6
	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T2a	N0	M0	>10 y <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
Grupo IIb	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	≥20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	≥8
Grupo III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Grupo IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

Tabla 4. Grupos pronósticos de cáncer de próstata.

Por último, existe una clasificación que contempla el estadio T de la clasificación TNM, EL grado Gleason y el nivel PSA donde se establecerá una diferenciación de diferentes situaciones que determinarán el riesgo global de recurrencia después de recibir un tratamiento con intención curativa. Es una clasificación de suma importancia en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

El primer autor en describirlos fue D'Amico fue el primera autor en describirlos. Diferenció 3 grupos denominados bajo, intermedio y alto riesgo.

Actualmente las guías europeas contemplan un cuarto grupo, el de muy alto riesgo (tabla 5) ¹⁴⁸. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) propone un quinto grupo, denominado de muy bajo riesgo. Este último incluye pacientes solo T1c (con <2 cilindros positivos y $\leq 50\%$ de afectación en cada cilindro) con el resto de características de los de bajo riesgo asociado a una densidad de PSA menor de 0,15 ng-cc/mg.

	PSA (ng/ml)	T	Gleason
Riesgo Bajo	<10	$\leq T2a$	≤ 6
Riesgo Intermedio	≥ 10 y <20	T2b,c	7
Riesgo Alto	≥ 20	T3a	≥ 8
Riesgo Muy Alto	-	$\geq T3b$ o N1	-

Tabla 5. Grupos de riesgo D'Amico.

1.7. SEGUIMIENTO ACTIVO Y TERAPIA FOCAL.

1.7.1. Sobrediagnóstico y sobretratamiento.

El cáncer de próstata de bajo riesgo tiene una baja probabilidad de afectar la calidad o la esperanza de vida dado su bajo potencial maligno. El sobretratamiento en esta situación es un hecho real por lo que existe una preocupación al respecto dado el impacto negativo de los tratamientos radicales en la calidad de vida de estos pacientes. Esta preocupación nos lleva a adoptar diferentes estrategias de manejo que limitan el impacto negativo de estos efectos secundarios, como pueden ser la disfunción eréctil o la incontinencia urinaria. En el cáncer de próstata de riesgo intermedio existe cierta incertidumbre en lo que respecta a su comportamiento biológico ¹⁵⁴.

El cáncer de próstata es una enfermedad con una incidencia edad-dependiente, donde el fenómeno de sobrediagnóstico ocurre condicionado al screening. El incremento del cribaje oportunista realizado tanto en las consultas de Urología como en las de Atención Primaria, y el incremento de la esperanza de vida hace que su incidencia vaya en aumento convirtiéndose en el tumor más diagnosticado en varones ¹⁵⁵.

Casi 9 de cada 10 casos son diagnosticados en estadios localizados, suponiendo el 46% de los casos cáncer de próstata de bajo riesgo y el 26% de riesgo intermedio ¹⁵⁶. Un paciente diagnosticado de cáncer de próstata de bajo riesgo o intermedio tendrá una baja probabilidad de morir por esta causa, especialmente si está bien diferenciado, Gleason 6, situación resultante ser la más frecuente ¹⁵⁷. Teniendo en consideración factores epidemiológicos de relevancia como la edad al diagnóstico, la cual es alrededor de los 70 años, una característica historia natural de la enfermedad larga y que a partir de esta edad existen otras comorbilidades que puedan llevar al fallecimiento del paciente por encima del citado cáncer de próstata, si consideramos una perspectiva poblacional un número de pacientes podrían no haber sido diagnosticados ni tratados.

El estudio de cribaje poblacional europeo (European Randomized Screening Prostate Cancer, ERSPC) demostró que necesitábamos realizar un cribaje de 1.410 varones y diagnosticar y tratar a 48 para evitar una muerte por cáncer de próstata en un intervalo de 9 años ¹⁵⁸. El sobretratamiento relacionado con el diagnóstico no supondría un problema si fuese coste-efectivo y tuviera una baja tasa de efectos secundarios. Actualmente las alternativas terapéuticas de curación radical suponen un 30-90% de disfunción eréctil, 5-20% de incontinencia y un 5-20% de toxicidad rectal como efectos secundarios ¹⁵⁹.

Otro tema diferente es el que concierne a la justificación del screening poblacional. Antes del año 2012 se solicitaba una evaluación analítica de PSA y se realizaba un tacto rectal de manera sistemática a varones por encima de los 50 años y de manera anual, esto también se hacía a varones a los 45 años o incluso antes si estos eran afroamericanos o tenían antecedentes familiares con cáncer de próstata, en tal situación se consideraban pacientes de alto riesgo. Este screening poblacional determinó un incremento en el diagnóstico. El U.S Preventive Services Task Force contradujo estas recomendaciones añadiendo que el daño

derivado a ese aumento de diagnóstico era superior al beneficio y que por tanto no se debía recomendar el screening poblacional, a partir de los resultados del estudio americano de cribado de cáncer PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) ^{160,161}. Tras esta recomendación, descendieron un 20-30 % el número de biopsias prostáticas realizadas y aumentaron el número de pacientes con enfermedad avanzada al diagnóstico ¹⁶². El estudio Randomizado Europeo de Screening para el Cáncer de Próstata (ERSPC) impulsado desde Rotterdam por Fritz Schröder, ha sido el más grande realizado a nivel Europeo, con resultado de una reducción del 21% de mortalidad cáncer específica en aquellos pacientes sometidos a screening poblacional. En el grupo sometido a cribado del estudio ERSPC se encontró un 10,1 % de casos con cáncer de próstata, de los cuales el 59,9 % fueron de bajo riesgo, el 21,9 % de riesgo intermedio y el 7,0 % de alto riesgo; además hubo un 3,4 % en estadio M1 o con PSA > 100 ng/ml (en el 7,7 % restante no se obtuvieron datos). En el grupo control del mismo estudio se encontró un 6,8 % de casos con cáncer de próstata, de los cuales el 41,6 % fueron de bajo riesgo, el 28,0 % de riesgo intermedio, el 10,9 % de riesgo alto; hubo un 9,6 % en estadio M1 o con PSA > 100 ng/ml (en el 9,8 % restante no se obtuvieron datos). Después de 13 años de seguimiento, la mortalidad por cáncer de próstata fue significativamente menor en el grupo con cribado (21 %) que en el grupo control (27 %). No obstante, el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir este beneficio permanece elevado ¹⁵⁸. Recientemente, en Mayo de 2016, se explicó en un artículo publicado en la revista *New England Journal Medicine* porqué en el estudio PLCO inicial no habían diferencias en cuanto a mortalidad e incluso obtuvieron mejores resultados el grupo control.

Existen diferencias entre el estudio PLCO y ERSPC muy importantes. Existen diferencias entre los intervalos de screening poblacional, pruebas empleadas y los niveles de PSA utilizados para decidir si el paciente requiere biopsia de próstata o no, entre otros. También las características en los participantes entre uno y otro estudio son diferentes. Al tratarse de pacientes de EE.UU., están expuestos a una elevada probabilidad de realización de determinación de PSA antes y durante el estudio. Esto es debido a las particularidades de la medicina estadounidense como el control de la práctica médica por organizaciones profesionales, atención médica de reembolso, judicialización de actos médicos etc. Estas particularidades impiden que un ensayo

clínico de esta índole sea viable. Como resultado de todo lo anterior, y considerando que un 44% de los individuos aleatorizados ya habían recibido una determinación de PSA previo (lo cual eliminó a pacientes con sospecha de tumores más agresivos) y que aproximadamente el 50% de los pacientes del grupo control había recibido una determinación de PSA durante el estudio no es de extrañar que el resultado de la reducción de mortalidad del estudio PLCO fuera inferior al del estudio ERSPC. Esta gran contaminación del grupo control de PLCO anuló las diferencias entre las ramas de un estudio aleatorizado, eliminando virtualmente las posibilidades de identificar algún efecto ¹⁶³.

El problema esencial radica es que los médicos no tratamos a poblaciones sino a pacientes concretos y es muy difícil de predecir con la certeza suficiente tanto su esperanza de vida como la agresividad real del tumor. El reto en la actualidad sigue siendo la falta de herramientas para identificar solo aquellos tumores de alto riesgo que suponen una amenaza de vida para los pacientes. Por ello, se hace imprescindible distinguir entre sobrediagnóstico y sobretratamiento, que no deben ir asociados necesariamente. Si pudiésemos evitar el tratamiento en aquellos pacientes en los que el tumor nunca comprometerá su esperanza de vida (ni la calidad de vida por el desarrollo de síntomas locales o a distancia) limitaríamos el sobretratamiento. Este es el fundamento de la vigilancia activa. Un paso más adelante supone poder tratar focalmente, de forma conservadora, con una morbilidad mínima y a un coste asumible, aquellos tumores de bajo riesgo e intermedio que puedan ser identificados y localizados de forma fiable evitando así la morbilidad asociada a los tratamientos radicales en aquellos pacientes en los que el tumor merece la pena ser tratado. En esto consiste la terapia focal que ocuparía, por tanto, un lugar entre el seguimiento activo y los tratamiento radicales ^{164,165}.

Concretamente en el cáncer de próstata, la consecuencia del sobrediagnóstico es el sobretratamiento. Estudios observacionales demuestran que esta ha sido la tendencia en los últimos años ^{166,167,168}. Según los datos del programa Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) más del 75 % de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y con un valor de PSA inferior a 4 ng/ml fueron tratados mediante prostatectomía radical o radioterapia externa ¹⁶⁶.

Pero la pregunta que nos hacemos actualmente es si ha llegado el momento de reconsiderar el screening poblacional de PSA para el cáncer de próstata. Actualmente solo el cribado de cáncer de mama, cáncer de cérvix y cancer de pulmón son apoyados por la Unión Europea (UE). El cáncer de próstata cuenta con un rendimiento y costes similares a los anteriores, pero cuenta con dos puntos clave antes mencionados que juegan en contra, el sobretratamiento y el sobrediagnóstico. Existen razones para llevarlo a cabo como evitar el sobrediagnóstico realizando un mejor uso de nuestros parámetros bioquímicos convencionales (PSA, densidad de PSA, PSA-edad, velocidad de PSA), utilizando nuevos biomarcadores moleculares y utilizando la RMN mp previo a la biopsia de próstata (con la intención de disminuir el número de biopsias o aumentar la detección de cáncer de próstata clínicamente significativa). También en la última década hemos evitado en cierta manera el sobretratamiento aumentando el número de pacientes sometidos a vigilancia activa.

En el reciente Congreso Nacional de Urología (2019) celebrado en la ciudad de Bilbao (España) se ha publicado la reciente contestación de la comisión europea de Salud y Seguridad Alimentaria, a manos del Sr. Andriukaitis a la petición por parte de las instituciones europeas Urológicas solicitando el Screening poblacional para esta enfermedad : *“ La comisión es consciente de que el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad en los Estados miembros de la UE, después de las enfermedades cardiovasculares, y representa el 26% de todas las muertes en 2013. De acuerdo con el informe “Health at a Glance: Europa 2016. El estado de salud en el ciclo de la UE” las tasas de mortalidad son más altas para los hombres que para las mujeres. Esta diferencia puede explicarse en parte por la mayor prevalencia de los factores de riesgo entre hombres, así como por la menor disponibilidad o uso de los programas de cribado de los cánceres que afectan a los hombres, lo que lleva a una menor tasa de supervivencia después del diagnóstico. Cabe recordar que la responsabilidad de la gestión de la prevención y el control del cáncer recae en los Estados miembros. Sin embargo, durante décadas, la Comisión ha trabajado en estrecha colaboración con los Estados miembros, las organizaciones de pacientes, la sociedad civil, las asociaciones no gubernamentales y los organismos internacionales para apoyar iniciativas destinadas a promover un estilo de vida saludable, políticas antitabaco y proporcionar las mejores prácticas y directrices de la UE que deben aplicarse en ámbitos de cribado del cáncer, la garantía de calidad, el control integrado del cáncer, la asistencia postoperatoria a nivel*

comunitario, y la supervivencia y rehabilitación. La Comisión apoyará, en el marco de su Programa de Salud, una Acción Común que comenzará en Marzo de 2018 con el fin de recoger pruebas adicionales para una posible inclusión de programas de cribado del cáncer de próstata en los planes nacionales de lucha contra el cáncer''.

1.7.2. Vigilancia activa (VA).

Antes de la década de 1980 la mayor parte de los cánceres de próstata eran diagnosticados en una fase avanzada de la enfermedad, y en la mayor parte de las ocasiones en una situación incurable. Con la incorporación del cribado mediante la determinación de PSA (a mediados de los años 80 en Estados Unidos y en la década de los 90 en España) se produjo un aumento de la detección de los tumores indolentes. Esto ha llevado consigo un diagnóstico precoz y por tanto que un número mayor de pacientes sean diagnosticados en una fase en la que la curación de la enfermedad es posible.

Esta modalidad consiste en identificar y ofrecer a aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con un pronóstico favorable (es decir, pacientes con una probabilidad de progresión de la enfermedad baja si no se les trata) un abordaje conservador (usado este término en un sentido relativo) y realizando un seguimiento cercano en lo referente a parámetros clínicos, psicológicos, analíticos y anatomopatológicos, procediendo a posteriori a tratar a aquellos pacientes en los cuales se produzca una reclasificación a tumores prostáticos de mayor riesgo ¹⁵⁴. El razonamiento en el que se basa la VA es que la gran mayoría de los cánceres de próstata de bajo riesgo tienen un curso indolente, un índice de crecimiento lento y por tanto una progresión lenta, esto nos permite realizar un seguimiento cercano y nos da margen para poder detectar a aquellos tumores que se van a convertir en especímenes más agresivos, dentro de un período de tiempo en el que se puede intervenir aplicando por ende un tratamiento curativo ^{169,170}. La causa más frecuente de muerte en los pacientes incluidos en programa de VA es la enfermedad cardiovascular. La muerte cáncer específica debido a neoplasia prostática es infrecuente ¹⁷¹.

La VA es cada vez más una opción más deseable debido al sobretamiento del cáncer de próstata, por tanto los resultados de un programa orientado a la

realización de vigilancia activa deben medirse teniendo en cuenta dos objetivos, por un lado evitar el sobretratamiento y por otro ofrecer los mismos resultados que la utilización de tratamiento inmediato. Para obtener una adecuada seguridad y efectividad a largo plazo es imprescindible una adecuada selección de pacientes, aplicando tratamiento cuando sea necesario y evitándolo cuando no lo sea.

1.7.2.1. Criterios de selección

Por definición, los hombres en programa de VA presentan cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio, por lo que durante su periodo de control y seguimiento se realizan pruebas diagnósticas adicionales para buscar datos que induzcan a un cambio en el manejo de la enfermedad, como es demostración de una enfermedad clínicamente significativa. Actualmente no existe una definición universalmente aceptada para definir cáncer de próstata clínicamente insignificante, algunos autores usan una combinación de ausencia del patrón de Gleason 4, enfermedad extracapsular y un tamaño de lesión de $> 0,5 \text{ cm}^3$ en la prostatectomía radical, mientras que otros utilizan los criterios de Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) o los criterios de Epstein.

Epstein y sus colegas introdujeron criterios clínicos para predecir patológicamente el cáncer de próstata "insignificante". El cáncer de próstata insignificante se identifica por estadio clínico T1c, resultado de biopsia grado I (Gleason ≤ 6 , $\leq 3 + 3$), presencia de enfermedad en menos de 3 cores obtenidos en la biopsia, y $\leq 50\%$ de compromiso de cáncer de próstata en cualquier core o no más de 3 mm, y una densidad de PSA $< 0,15 \text{ ng/ml/gr}$ obtenido en analítica^{172,173}. A pesar de la utilidad de estos criterios, se advierte en todo momento contra el uso de estos como el único arma de toma de decisiones. Los estudios han demostrado que hasta el 8% de los cánceres de próstata que habían sido calificados previamente como insignificantes con los criterios de Epstein, no lo fueron según los hallazgos postoperatorios¹⁷⁴.

Algunos autores asumen que los pacientes con Gleason 7, sobre todo en el que el patrón 4 es minoritario ($< 10\%$), y PSA < 15 en mayores de 70 años podrían ser candidatos apropiados¹⁷¹.

En este momento, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda VA para todos los hombres con cáncer de próstata de muy bajo riesgo y con una expectativa de vida < 20 años y considera que debería considerarse para hombres con cáncer de próstata de muy bajo riesgo y esperanza de vida ≥ 20 años. El panel recomienda VA para todos los hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio bajo y favorable y con una esperanza de vida < 10 años y considera que debe considerarse para hombres con riesgo intermedio y esperanza de vida favorables y bajos de ≥ 10 años ¹⁷⁸.

Pacientes con cáncer de próstata diagnosticados con las siguientes características clinicopatológicas se clasifican en el grupo de muy bajo riesgo: estadio clínico T1c, biopsia, grupo de grado 1 (Gleason ≤ 6 , $\leq 3 + 3$), PSA < 10 ng / ml, presencia de enfermedad en menos de 3 núcleos de biopsia, $\leq 50\%$ de compromiso de cáncer de próstata en cualquier núcleo, y densidad de APE < 0,15 ng/ml /g ¹⁷⁸.

Las directrices NCCN definen al grupo de bajo riesgo como pacientes con estadio clínico T1 a T2a, grupo de grado 1 (Gleason ≤ 6 , $\leq 3 + 3$) y nivel de PSA sérico < 10 ng/ml ¹⁷⁸.

Las directrices NCCN definen el grupo de riesgo intermedio como pacientes sin características de alto o muy alto riesgo y ≥ 1 IRF (T2b-T2c, grupo de grado 2 o 3, PSA 10–20 ng/ml). Los pacientes con riesgo intermedio pertenecen al grupo de riesgo intermedio favorable si no tienen más de 1 IRF, grupo de grado ≤ 2 y < 50% de los núcleos de biopsia positivos. El grupo de grado 2 corresponde a Gleason 7 (3 + 4) y el grupo de grado 3 corresponde a Gleason 7 (4 + 3) ¹⁷⁸.

Criterios de Inclusión en Programa de Seguimiento Activo	
Bioquímicos	PSA < 10 (PSA < 15) Densidad PSA < 0,15
Histopatológicos	Gleason 6. Gleason 7 (3+4) ≤ 2 cilindros afectados Ningún cilindro afecto en > 50% Ningún cilindro afecto en > de 3 mm
Estadio	T1c-T2a

Tabla 7. Criterios de inclusión en programa de Seguimiento Activo. Imagen proporcionada por NCCN.

Muy probablemente, los protocolos en el futuro incluyan la evaluación comparativa de la Resonancia Magnética Nuclear multiparamétrica (RMNmp) complementada con marcadores séricos (isoformas de PSA) o urinarios (PCA3) como criterio de selección y evaluación durante el seguimiento ¹⁷⁶.

1.7.2.2. Seguimiento.

Antes de comenzar un programa de VA, se debe considerar la realización de una RMNmp para una mayor definición en el estadiaje local de la enfermedad y una biopsia de próstata para confirmatoria de reevaluación en caso de un hallazgo sospechoso de enfermedad clínicamente significativa, de esta manera se conseguiría complementar la idoneidad de selección de pacientes candidatos a VA ¹⁷⁷.

Actualmente no contamos con un criterio uniforme sobre cómo seguir a estos pacientes. Nuestro objetivo en pacientes inmersos en protocolo de VA es detectar precozmente la progresión de la enfermedad para proponer en tal caso un tratamiento local con intención curativa. Existe cierta heterogeneidad en los criterios utilizados por los diferentes grupos para definir progresión, pero conceptualmente correspondería con un incremento de PSA en el tiempo, la detección de un mayor volumen o grado tumoral en la biopsia de próstata

realizada en el seguimiento o cambios en la exploración física, como la evolución a tumor palpable ¹⁵⁴.

La mayor parte de los grupos repiten el PSA cada 3-6 meses, recomendando tratamiento cuando el tiempo de duplicación de PSA (PSA doubling time, PSADT)) es < 2-3 años o la velocidad de PSA es > 1-2 ng/ml/año ¹⁷⁵. No obstante, en algunas series se ha observado una falta de correlación entre la cinética de PSA y los resultados histopatológicos de las biopsias de seguimiento. Ello hace que habitualmente los cambios en el PSA por si mismos conduzcan a adelantar la biopsia de seguimiento. Una progresión de PSA sin progresión de grado puede ser causa de tratamiento y viceversa. El tacto rectal se repite, en la mayor parte de los casos, cada 3-6 meses acompañando a la evaluación del PSA ¹⁷⁶. Por lo general, se suelen llevar a cabo biopsias de seguimiento anualmente los primeros dos años para, posteriormente, espaciarlas cada 2-3 años si el PSA no sugiere un adelanto ¹⁷⁷.

Las recomendaciones actuales de la NCCN para el programa de VA incluyen PSA con una frecuencia no mayor a cada 6 meses a menos que esté clínicamente indicado; la exploración prostática digitorectal con una perioricidad no superior a 12 meses a menos que esté clínicamente indicado; repetir la biopsia de próstata con una frecuencia inferior a 12 meses, a menos que esté clínicamente indicado; y repetir la RMNmp con una frecuencia inferior a 12 meses a menos que esté clínicamente indicado ¹⁷⁸.

En la tabla 8 se presentan los criterios de progresión y por ende de inicio de tratamiento en pacientes sometidos a VA según NCCN ¹⁷⁵.

Criterios de progresión y tratamiento en programas en Seguimiento Activo	
Bioquímicos	Tiempo de duplicación de PSA (TDPSA) < 2-3 años Velocidad de PSA (VPSA) > 1-2 ng/ml/año
Histopatológicos	Presencia de patrón de Gleason 4 significativo > 2 cilindros afectados Afectación de cilindro en > 50% Afectación de cilindro en > de 3 mm
Estadio	Paso de tumor no palpable a palpable

Tabla 8. Criterios de progresión y tratamiento en pacientes incluidos en programas de seguimiento activo. Imagen cedida por NCCN.

1.7.2.3. RMNmp y VA.

Existe un interés creciente en el uso de imágenes obtenidas del estudio de RMNmp en la vigilancia activa del cáncer de próstata para determinar la elegibilidad inicial y evaluar los cambios a lo largo del tiempo. La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda que se realice una RMNmp tras la decisión de inclusión del paciente en el programa de vigilancia activa, para detectar una posible enfermedad más agresiva no detectada mediante biopsia. Además, recomienda realizar una segunda biopsia a los 12 meses y, después, evaluar mediante RMNmp o biopsia los cambios encontrados en el tacto rectal o en la cinética del PSA ¹⁷⁷.

En una revisión sistemática sobre el uso de RMNmp en pacientes candidatos a VA para evaluar la evidencia disponible quisieron dar respuesta a dos preguntas realizadas. ¿Puede la RMNmp detectar lesiones cancerosas clínicamente significativas en pacientes sometidos a VA? ¿Puede reemplazar el estudio RMNmp a la biopsia de próstata estandarizada para evaluar progresión de la enfermedad? En dos tercios de los pacientes candidatos a programa de VA

se observó una lesión en la RMNmp sospechosa de cáncer de próstata. Una RMNmp positiva hace que la identificación de una enfermedad clínicamente significativa en la repetición de la biopsia sea más probable, especialmente cuando las biopsias están dirigidas a lesiones sospechosas obtenidas por la prueba de imagen. Los datos de prostatectomía radical muestran que la RMNmp positiva es más probable que se asocie con una mejoría (puntuación de Gleason > 3 + 3) que una RMNmp negativa (43% frente a 27%). Una RMNmp positiva no es significativamente más probable que se asocie con un aumento de la estadificación en la prostatectomía radical (> T2) que una RMNmp negativa (10% frente a 8%). Aunque la RMNmp es de interés en la monitorización de hombres sometidos a programa de VA, faltan datos sólidos sobre el uso de la RMNmp en repetición en la VA. Se necesitan estudios prospectivos con definiciones claras de significación radiológica y progresión antes de poder adoptar este enfoque ¹⁷⁸.

Se realizó un estudio multicéntrico de ámbito nacional en nuestro país, que cubrió todos los territorios españoles, con 33 hospitales de ámbito comarcal y universitarios participantes e incluyendo un total de 1.151 pacientes, en el que se pretendía describir la utilización actual de la vigilancia activa por parte del Urólogo identificando áreas de mejora. Como herramienta se utilizó un cuestionario con respuestas electivas dividido en 7 dominios con relación a distintos aspectos de la vigilancia activa; el primero de ellos estaba compuesto de preguntas en relación con los especialistas a cargo de la VA. El segundo incluyó 11 preguntas acerca de los criterios de inclusión. El tercer dominio se centró en la caracterización inicial del cáncer de próstata incluido, con 5 preguntas acerca de la RMNmp y de los nuevos biomarcadores. El cuarto dominio realizaba preguntas sobre el periodo de confirmación. El quinto dominio se orientó al análisis del tiempo de seguimiento, con 7 preguntas sobre tiempos y herramientas usados en la estrategia de seguimiento. El sexto dominio contemplaba la indicación de biopsias de próstata no protocolizadas o por eventos sucedidos durante el seguimiento. Y, por último, el séptimo dominio estudió los diferentes criterios y razones para abandonar la vigilancia activa mediante 10 preguntas, con una última focalizada en la edad de conversión a una estrategia de observación. Este estudio fue auspiciado por la Asociación Española de Urología (AEU) y realizado al amparo de la AEU/PIEM/2014/0001. Esta encuesta demuestra claramente cómo herramientas planteadas para mejorar la caracterización inicial

del tumor como la biopsia transperineal, la RMNmp, los softwares de fusión y los nuevos biomarcadores, están claramente infrautilizadas. Antes de la realización de la biopsia de próstata protocolizada en el seguimiento, en 13 centros siempre se usaba la RMNmp (39,4%), mientras que el resto nunca la realizaba (60,6%) ¹⁷⁹.

Existe una dificultad intrínseca a la hora de informar el estudio RMNmp prostático. Recientemente se han publicados las recomendaciones derivadas del protocolo PRECISE, en el cual se aborda el modo de informar los resultados del estudio RMNmp durante el seguimiento de pacientes sometidos a programa de vigilancia activa. Este protocolo está diseñado sobre una robusta evidencia que respalda los diferentes cambios en la próstata objetivados en el estudio RMNmp durante el tiempo en el que un paciente se somete a este programa de vigilancia activa.

Se han publicado recientemente las recomendaciones del protocolo PRECISE para el modo de informar la RMNmp durante el seguimiento en VA. Este panel de recomendaciones debería ser recogido como una manera estandarizada en la que se pueden producir variaciones en la apariencia y medición del cáncer a través del tiempo de manera que puedan ser diferenciados de cambios que indiquen progresión a tumor clínicamente significativo ¹⁸⁰.

Actualmente seguimos todavía sin conocer si el uso de RMNmp en los programas de VA es una medida costo-efectiva en nuestro país, aunque ya existen trabajos realizados en otros sistemas sanitarios que apuntan a una buena relación de costo-efectividad en este programa ¹⁸¹.

1.7.2.4. Resultados.

Los programas de VA no están unificados por lo que existe gran variabilidad en cuanto a criterios de inclusión, seguimiento y detención del programa para iniciar tratamiento activo a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los resultados de la primera biopsia confirmadora de seguimiento muestran progresión de grado en el 2,5-28% e incremento del número de cilindros afectos en el 1,5-22%. Esta circunstancia añadida a un incremento de la cinética del PSA o a la voluntad expresada del paciente hace que alrededor de uno de cada tres pacientes reciban tratamiento radical con un seguimiento medio de 2,5

años. El principal factor que determina el tratamiento en los pacientes sometidos a VA en la mayor parte de las series es el factor histopatológico ¹⁸².

El subanálisis de un subgrupo de pacientes del ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) es una de las series más grandes de pacientes, con 988, que cumplían criterios de seguimiento activo y por tanto fueron manejados de manera conservadora con una mediana de seguimiento de 3,91 años. Este subanálisis puso de manifiesto una supervivencia cáncer específica a los 10 años del 100% y una supervivencia global del 77%. A los 10 años, la probabilidad de continuar con plan seguimiento activo fue del 43% ¹⁸³.

El único que aplica un programa robusto de VA es el estudio Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) de todos los estudios observacionales llevados a cabo hasta el momento. El PRIAS es un estudio prospectivo observacional de ámbito internacional, iniciado en 2006, que aplica un protocolo de VA bien definido, que incluye criterios de inclusión y seguimiento de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. Los registros de los datos obtenidos del estudio se realizan a través de una página web (www.priasaproject.org). Los primeros resultados fueron publicados en 2009 ¹⁸⁴ y 2011 ¹⁸⁵. En la actualidad supone el estudio con mayor número de pacientes en vigilancia activa, con un total de 2.494, pero con un tiempo de seguimiento corto, de 1,3 años de mediana. Los resultados hasta el momento muestran que un 21,1 % acabó recibiendo tratamiento curativo, con una mediana de tiempo de 1,2 años, y una tasa global de supervivencia del 86,5 %, sin ningún caso de muerte causada por cáncer de próstata. La última actualización del estudio PRIAS, es actualmente la que incluye una mayor cantidad de pacientes, alrededor de 2.494, a un seguimiento medio de 1,6 años. Esta muestra un porcentaje de reclasificación de pacientes incluidos, es decir, de incorporación al paciente de criterios de tratamiento del 28%, con un 21% de pacientes tratados. El 77,3% de los pacientes quedó libre de tratamiento activo a los 2 años y el 67,7% a los 4 años ¹⁸⁶.

Para confirmar y validar verdaderamente la vigilancia activa como un plan de manejo para el cáncer de próstata clínicamente localizado, debemos esperar los resultados de los grandes ensayos aleatorios que comparan la vigilancia activa con el tratamiento activo. Se han realizado dos ensayos clínicos aleatorizados

comparando el manejo conservador frente a la prostatectomía radical, el Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCGa4) y el Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT). En ambos estudios se ha evaluado la efectividad de la espera vigilada (*watchful waiting*), estrategia que consiste en intervenir solo en caso de que aparezcan síntomas. Esta es una maniobra existente antes del uso del cribado con PSA, que consiste en mantener una actitud conservadora hasta que se produce extensión local de la enfermedad o aparecen metástasis a distancia y por tanto se aplica en ese momento tratamiento paliativo ¹⁷¹.

En el estudio SPCGa4, realizado entre 1989 y 1999, fueron reclutados 695 pacientes en 14 centros sanitarios de Finlandia, Islandia y Suecia. Este estudio se inició antes de la utilización sistemática del cribado de PSA. Asignó al azar a 695 hombres con enfermedad localizada entre prostatectomía radical y espera vigilante. Es importante enfatizar que este ensayo utilizó la espera vigilante en lugar de vigilancia activa. Los criterios de inclusión consistieron en tener una esperanza de vida superior a 10 años, edad inferior a 75 años, no presentar otro tipo de tumor y un cáncer de próstata localizado en estadio T0d (después llamado T1b), T1 o T2. A partir de 1994 también se incluyeron tumores T1c. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud los tumores prostáticos diagnosticados tenían que ser bien o moderadamente diferenciados en las muestras procedentes de la biopsia, y el PSA sérico tenía que ser inferior a 50 ng/ml y la gammagrafía ósea negativa. Con una mediana de seguimiento de 10,8 y 12 años, la asignación aleatoria a la prostatectomía radical se asoció con un beneficio tanto en términos de mortalidad específica de la enfermedad como de supervivencia general. La mortalidad específica por enfermedad a los 12 años fue del 12,5% para el grupo de cirugía y del 17,9% para el grupo de espera vigilante (índice de riesgo [HR] 0,65, intervalo de confianza del 95% [IC] = 0,45 a 0,94, $p = 0,03$). Sin embargo, los datos de resultados de este ensayo se basaron en gran medida en la enfermedad detectada clínicamente y no se pueden aplicar al cáncer de próstata detectado mediante screening. Por ejemplo, solo el 5% de los cánceres de próstata se detectaron mediante pruebas de PSA, y tres cuartas partes de los afiliados tenían tumores cT2 con extensión extracapsular observada en aproximadamente el 50% ¹⁸⁷. A posteriori del objetivo principal del estudio, se observó que durante un periodo de seguimiento de 18 años, la supervivencia era

mayor en el grupo con prostatectomía radical que en el grupo en observación. Pero una gran proporción de los pacientes del grupo en observación que sobrevivieron a largo plazo no necesitó tratamiento ¹⁸⁷.

El estudio PIVOT, realizado en Canadá entre los años 1994 y 2002, se puso en marcha al comienzo del uso de la prueba del PSA para el cribado del cáncer de próstata, lo que supuso un cambio importante en el ámbito clínico de esta patología. Se aleatorizaron 731 pacientes étnicamente diversos con cánceres de próstata localizados detectados a través de la detección de PSA, un grupo para realización de prostatectomía radical como alternativa terapéutica radical y otro grupo para observación. La mediana de seguimiento fue de 10 años. La edad media de los pacientes fue 67 años y la mediana del PSA 7,8 ng/ml. No hubo diferencia significativa en la mortalidad durante los 10 años de seguimiento: 47 % en el grupo con prostatectomía total y 49,9 % en el grupo en observación (HR: 0,88; IC 95 %: 0,77a1,08; p=0,2; reducción del riesgo absoluto: 2,9 %). Tampoco hubo una diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de próstata o por el tratamiento: 5,8 % en el grupo con prostatectomía radical y 8,4 % en el grupo en observación (HR: 0,63; IC 95 %: 0,36a1,09; p=0,09; reducción del riesgo absoluto: 2,6 %). La prostatectomía radical redujo la mortalidad por cualquier causa en los hombres con valores de PSA superiores a 10 ng/ml (p=0,04) y tal vez en los que tenían tumores de riesgo intermedio o alto (p=0,07) ¹⁸⁸

Se considera que el estudio PIVOT es el primer ensayo bien controlado de evaluación de la prostatectomía radical frente a la actitud de observación y, considerando los resultados del mismo, la idea de que el cáncer de próstata localizado debería ser “observado” más que tratado es ampliamente apoyada.

El ProtecT es un ensayo clínico aleatorizado fase 3 con pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado. Varones con edades comprendidas entre 50 y 69 años, pertenecientes a 337 centros de atención primaria (228,966 varones) de Reino Unido fueron invitados a realizarse la prueba serológica de determinación de PSA. Se realizó una biopsia de próstata con intención diagnóstica a aquellos pacientes con un nivel de PSA de 3 µg/L o superior. 2896 varones fueron diagnosticados de cáncer de próstata, de los que 2417 (83%) correspondieron a enfermedad clínica localizada (mayormente T1c, Gleason score 6). 2.664 hombres fueron elegidos para el ensayo, y de estos 1.643

(62%) aceptaron ser randomizados (545 para vigilancia activa, 545 para radioterapia y 553 para prostatectomía radical). El objetivo principal del estudio es la mortalidad cáncer específica con un seguimiento de 10 años ¹⁸⁹.

Hubo un total de 17 muertes específicas por cáncer de próstata: 8 en el grupo de VA (1,5 muertes por 1000 personas-año; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,7 a 3,0), 5 en el grupo de cirugía (0,9 por 1000 personas - años; IC del 95%, 0,4 a 2,2), y 4 en el grupo de radioterapia (0,7 por 1000 personas-años; IC del 95%, 0,3 a 2,0); la diferencia entre los grupos no fue significativa ($p = 0,48$ para la comparación global). Además, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de muertes por cualquier causa (169 muertes en general; $p = 0,87$ para la comparación entre los tres grupos). Las metástasis se desarrollaron en más hombres en el grupo de VA (33 hombres; 6.3 eventos por 1000 personas-año; IC del 95%, 4.5 a 8.8) que en el grupo de cirugía (13 hombres; 2.4 por 1000 personas-año; IC del 95% , 1.4 a 4.2) o al grupo de radioterapia (16 hombres; 3.0 por 1000 personas-año; IC del 95%, 1.9 a 4.9) ($P = 0.004$ para la comparación general). Se observaron tasas más altas de progresión de la enfermedad en el grupo de VA (112 hombres; 22.9 eventos por 1000 personas-año; IC del 95%, 19.0 a 27.5) que en el grupo de cirugía (46 hombres; 8.9 eventos por 1000 personas-año; IC del 95%, 6.7 a 11.9) o al grupo de radioterapia (46 hombres; 9.0 eventos por 1000 personas-años; IC del 95%, 6.7 a 12.0) ($P < 0.001$ para la comparación general) ¹⁹⁰.

Datos recientes del ensayo ProtecT no mostraron diferencias en la supervivencia cáncer específica a los 10 años entre la VA, la prostatectomía radical y la radioterapia de haz externo en hombres con cáncer de próstata de riesgo principalmente bajo e intermedio, pero si se encontraron diferencias considerables en los resultados funcionales tras la realización del procedimiento ¹⁹⁰.

El grupo de Toronto (una de las series más grandes que existen) publicó los hallazgos de 3 pacientes que murieron de cáncer de próstata en su experiencia con 450 hombres sometidos a programa de VA ¹⁹¹. Los 450 hombres fueron seguidos durante una mediana de 6.8 años; La supervivencia global fue de 78.6% y la supervivencia cáncer específica fue de 97.2% . El 30% ($n = 145$) de los hombres que progresaron, el 8% tuvo un aumento en el grado de Gleason, el 14% tuvo un

PSADT < 3 años, el 1% desarrolló un nódulo de próstata, y el 3% fue tratado debido a la ansiedad que le ocasionaba saber que tenía un cáncer de próstata. 135 de estos 145 hombres fueron tratados: 35 por prostatectomía radical, 90 por radioterapia externa con o sin terapia de deprivación androgénica, y 10 con terapia de deprivación androgénica como único tratamiento. El seguimiento completo estuvo disponible para 110 de estos pacientes, y la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años fue del 62% para los sometidos a prostatectomía radical y del 43% para los sometidos a radiación. El seguimiento a largo plazo de esta cohorte se informó en 2015. Las tasas de supervivencia cáncer específica a los 10 y 15 años para toda la cohorte fueron de 98.1% y 94.3%, respectivamente. Solo 15 de 993 pacientes (1,5%) habían muerto por cáncer de próstata, 13 hombres adicionales (1,3%) habían desarrollado enfermedad metastásica y solo el 36,5% de la cohorte había recibido tratamiento a los 10 años. En un análisis de 592 pacientes inscritos en esta cohorte que tuvieron ≥ 1 biopsia de próstata repetida, el 31,3% de los casos fueron reclasificados. El 15 % de los casos reclasificados se actualizó a Gleason ≥ 8 , y el 62% del total de los casos actualizados pasó al tratamiento activo ¹⁹².

1.7.2.5. Limitaciones.

En última instancia, la VA se fundamenta en la incertidumbre y la imposibilidad de predecir la progresión en un paciente en el que a priori asumimos que cumple los criterios establecidos para asumir una VA, es decir se deja sin tratar inicialmente confiando en que nunca se llegará tarde si hiciera falta aplicar en un futuro un tratamiento con intención curativa. Se trata de una incertidumbre de fondo que determina sus limitaciones.

Uno de los elementos más criticados es la carencia de métodos diagnósticos disponibles en la actualidad para clasificar con suficiente determinación y precisión a un paciente en grupos de riesgo. Se estima que en alrededor de un 30% los pacientes considerados de bajo riesgo (PSA < 10 y Gleason ≤ 6) están infragraduados, es decir son portadores realmente de tumores de mayor grado y, por tanto, de mayor agresividad. De los pacientes que se clasifican como de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico, alrededor del 40% tienen un Gleason score mayor de 6 (32% ≥ 7 y 3% > 8). Cuando se consideran los criterios de

Epstein, la infragraduación es del 34% (29% Gleason ≥ 7 , 2% ≥ 8)¹⁹³. En estudios con análisis multivariante realizados, no se ha visualizado ninguna variable clínica ni anatomopatológica que pueda predecir cuales de estos pacientes puedan estar infragraduados. Es probable que una proporción significativa de los varones que progresan a los 5 años lo hagan debido a una baja precisión de las biopsias guiadas por ecografía transrectales sistematizadas y no a una verdadera progresión, debido a una determinación errónea de la carga tumoral basal (número de cilindros afectos y longitud afectada de los mismos) y al grado tumoral Gleason¹⁹⁴.

Por ello, con los datos que disponemos actualmente, la información procedente de una biopsia sistematizada guiada por ecografía transrectal aislada podría ser insuficiente para incluir a un paciente en un programa de VA. Es posible que en un futuro próximo se establezca la necesidad de manera sistematizada de obtener la clasificación de pacientes en grupos de riesgo a partir de la información proporcionada por la RMNmp junto a biopsias de mayor calidad, bien por ser dirigidas a las áreas sospechosas en la RMNmp o bien por ser obtenidas con un mejor muestreo utilizando una plantilla transperineal de braquiterapia. Esto podría mejorar significativamente la fiabilidad de la información y, con ello, de la clasificación de los pacientes¹⁹⁵.

Otra posible limitación se relacionaría con la información proporcionada al paciente, la cual pueda incrementar el nivel de ansiedad del paciente durante el periodo de seguimiento, y por ende afectar en la toma de decisiones del mismo. Esta dependerá del Urólogo responsable del paciente y de factores psicosociales dependientes del paciente.

1.7.2.6. Vigilancia activa y biomarcadores de agresividad tumoral.

La VA brinda la oportunidad, si se recopilan muestras biológicas, de evaluar los biomarcadores candidatos que podrían usarse para orientar el tratamiento a los hombres que podrían beneficiarse de la terapia, y evitar la intervención en aquellos para quienes no es necesario. Por ejemplo, los productos de fusión del gen *TMPRSS2* regulado por andrógenos y los genes del factor de transcripción ETS, que se han identificado como una translocación común en la mayoría de los cánceres de próstata, se han asociado con características de

enfermedad de mayor riesgo en cohortes pequeñas. Sin embargo, la fusión del gen TMPRSS2-ERG no siempre está asociada con el resultado, y son necesarios más estudios en el tejido de la próstata u orina de cohortes controladas para determinar el valor pronóstico de los productos de fusión ¹⁹⁶. De los estudios de VA que se están llevando a cabo actualmente, conocemos solo dos que recolectan sangre, orina y tejido que pueden utilizarse para estudios de biomarcadores: el estudio en el Royal Marsden Hospital (RMH) en el Reino Unido ¹⁹⁷ y el El Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS), que se describe a continuación ¹⁹⁸.

1.7.2.7. Futuro de la vigilancia activa.

El Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS) es un estudio multicéntrico prospectivo de vigilancia activa que actualmente está inscribiendo participantes en la Universidad de Stanford, la Universidad de California en San Francisco, la Universidad de Columbia Británica, la Universidad de Washington y el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en San Antonio. El objetivo principal es descubrir y confirmar los biomarcadores que predicen la enfermedad agresiva según lo definido por los criterios histológicos, de PSA y clínicos preespecificados o resultados basados en esas variables. Los objetivos secundarios son determinar la proporción de pacientes en vigilancia activa que progresan según criterios definidos y determinar los factores clínicos predictivos de la progresión de la enfermedad. El estudio está reclutando pacientes con cáncer de próstata en etapa temprana no tratado previamente, independientemente de la fecha de diagnóstico, que han elegido la vigilancia activa como un plan de manejo preferido para el cáncer de próstata. Los criterios de elegibilidad se dan en la tabla 9. Un objetivo primordial de PASS es la formación de un depósito de bioespecímenes con datos clínicos asociados que servirán como un recurso rico para biomarcadores y estudios de predicción. La intención de PASS es inscribir al menos a 400 participantes ¹⁹⁸.

<p>Eligibility</p> <p>Clinical stage T1-2, NX0, MX0.</p> <p>No previous treatment for prostate cancer (including hormonal therapy *, radiation therapy, surgery, or chemotherapy).</p> <p>ECOG Performance Status 0 or 1.</p> <p>Elected Active Surveillance as preferred management plan for prostate cancer.</p> <p>If diagnosis \leq 1 year of entry, at least 1 biopsy with \geq10 cores.</p> <p>If diagnosis $>$ 1 year prior to entry, minimum of 2 biopsies, 1 \leq 2 years prior to entry</p> <p>No other malignancies except adequately treated non-melanoma skin cancer or superficial bladder cancer, or solid tumors curatively treated with no evidence of disease for $>$ 5 years.</p> <p>Progression</p> <p>PSA doubling time $<$ 3 years</p> <p>Any increase in Gleason grade</p> <p>Clinical progression</p>
--

Tabla 9. Criterios de elegibilidad de PASS para inclusión en programa de VA.

Otro estudio en marcha es el estudio PREFERE. Estudio prospectivo iniciado en Alemania en 2013 que pretende reclutar a 7.600 pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo-intermedio. Su objetivo principal es confirmar la no-inferioridad de supervivencia cáncer específica en pacientes tratados mediante radioterapia externa, braquiterapia o pacientes en programa de seguimiento con vigilancia activa en comparación con aquellos sometidos a prostatectomía radical¹⁹⁹.

El ensayo PR.11 es un ensayo fase 3 de terapia de vigilancia activa contra el tratamiento radical en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de riesgo favorable (ensayo fase 3 START) comparará la supervivencia específica de la enfermedad de pacientes con cáncer de próstata de riesgo favorable asignados al azar en el momento del diagnóstico inicial con el tratamiento radical o la vigilancia activa. Este ensayo, que se inició en 2007, es el único aleatorizado con un protocolo de vigilancia activa en el que se ofrecerá a los participantes un tratamiento basado en criterios bioquímicos, histológicos o clínicos preespecificados. Aquellos que reciben tratamiento, ya sea inmediatamente o

después de la progresión de la enfermedad, podrán elegir entre prostatectomía o radioterapia. Los resultados de este estudio deben proporcionar información valiosa sobre si la vigilancia activa es superior, igual o inferior al tratamiento activo para el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado selecto. El ensayo PR.11 es un estudio de Intergroup liderado por el National of Cancer Institute of Canada Trials Group (NCIC CTG) que compara la vigilancia activa con la terapia radical (prostatectomía o radioterapia según la elección del médico y el paciente) en el momento del diagnóstico en una fase aleatoria III ajuste. Los pacientes elegibles son aquellos con una esperanza de vida de más de 10 años y un cáncer de próstata de riesgo favorable (definido como estadio clínico T1b, T1c, T2a o T2b en el momento del diagnóstico; score Gleason clínico obtenido en la biopsia de diagnóstico de 6 o menos; PSA 10.0 ng/ml o inferior). Los pacientes asignados al azar al grupo de vigilancia activa se someterán a una intervención radical (nuevamente, la prostatectomía o la radioterapia según la elección del médico y el paciente) en el momento en que se me presente uno o más de los siguientes criterios preespecificados ²⁰⁰.

1.7.3. Terapia Focal.

Hasta la fecha las estrategias terapéuticas que se han utilizado para el tratamiento del cáncer de próstata localizado consisten en tratamientos activos como la radioterapia o la cirugía radical, estos han demostrado ser eficaces logrando altas tasas de curación completa, aunque han conllevado una alta carga de morbilidad y deterioro de calidad de vida de manera secundaria. La terapia focal consiste en una estrategia terapéutica en la cual realizaríamos una ablación selectiva del cáncer significativo, el mayor foco tumoral (lesión index) a la vez que evitamos la iatrogenia causada por los tratamientos radicales actuales, y tras el mismo se realizaría una estrecha vigilancia del tejido benigno o del cáncer insignificante no tratado. La terapia focal por ende surge como una técnica que respeta al máximo el principio de órgano-preservación.

La terapia focal, al tratar las áreas conocidas de cáncer con un margen, tiene como objetivo preservar el tejido de la próstata y minimizar el daño a los haces neurovasculares, el cuello de la vejiga, el esfínter uretral externo y el recto. El objetivo de la terapia focal es reducir los efectos secundarios y mantener el control

del cáncer apuntando a áreas de cáncer conocido en un enfoque similar al de otros cánceres de órganos sólidos.

La mayor parte de los carcinomas prostáticos se encuentran en la zona periférica, área posterior preferentemente hacia ápex ²⁰¹ y solamente un 2% aproximadamente se localizan en la zona de transición ²⁰².

El cáncer de próstata es multifocal en un alto porcentaje de casos. La multifocalidad ha sido esgrimida como un potente argumento frente a la terapia focal. La mayoría de especímenes de prostatectomía radical contienen 2 o más tumores independientes, habitualmente suele existir una lesión dominante denominada lesión index, la cual supone alrededor del 80% del volumen tumoral. La mayor parte de los focos tumorales acompañantes a la lesión index son de bajo grado y se adaptan a la definición de cáncer de próstata clínicamente insignificantes. Se ha visto que los focos de cáncer secundarios tenían de media un volumen acumulativo menor de 0,3 cc ^{203,204,205}. La mayor parte de estudios apuntan a que los focos secundarios a la lesión index corresponden a tumores clínicamente insignificantes por lo que se considera que la evolución del carcinoma viene marcada por el tumor principal ^{206,207}. La lesión index relacionada con el cáncer de próstata es la condicionante del volumen tumoral de la próstata, del score Gleason tumoral así como de su agresividad biológica y por ende de sus consecuencias pronósticas. Acorde a esta definición y a estudios previos, aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad organoconfinada en especímenes obtenidos tras realización de prostatectomía radical, un volumen tumoral inferior a 0,5 cc y un patrón Gleason igual o inferior a 3 tenía muy poca probabilidad de progresión futura, y por tanto pueden considerarse clínicamente insignificantes. El 90% de los casos de extensión extracapsular vienen de la lesión index ^{208,209}.

Por tanto existe una pregunta de investigación importante, si todos los focos de cáncer identificados requieren tratamiento o solo si con tratar el foco mayor bastaría (lesión índice), monitorizando aquellas lesiones insignificantes que no reciban tratamiento. Para ello, la biopsia transperineal guiada por rejilla, sola o sectorizada en diferentes variantes (asociada a RMN y/o fusión de imágenes con ecografía) parece el método de selección más adecuado para definir pacientes candidatos a terapia focal y realizar posteriormente un seguimiento adecuado del resto del parénquima prostático.

El cáncer de próstata clínicamente insignificante puede ser definido como aquel que no afectará al paciente de manera clínica durante su curso natural a lo largo de su vida. Sin embargo, actualmente no existe un claro consenso acerca de la definición de enfermedad clínicamente significativa. Existen muchas definiciones basadas en el examen anatomopatológico de especímenes obtenidos tras prostatectomía radical y el análisis de la tasa de recurrencia de estos, la mayoría de estas se han formulado respondiendo a la propuesta realizada por Epstein ¹⁷². Epstein y sus colegas introdujeron criterios clínicos para predecir patológicamente el cáncer de próstata "insignificante". El cáncer de próstata insignificante se identifica por: estadio clínico T1c, biopsia, grado I (Gleason ≤ 6 , $\leq 3 + 3$), presencia de enfermedad en menos de 3 núcleos de biopsia, $\leq 50\%$ de compromiso de cáncer de próstata en cualquier núcleo o no más de 3 mm, y densidad de PSA $< 0,15$ ng/ml/gr Algunos autores utilizan una combinación de ausencia del patrón de Gleason 4, enfermedad extracapsular y un tamaño de la lesión de $> 0,5$ cm³ en la prostatectomía radical, mientras que otros utilizan los criterios PRIAS de biopsia para elegibilidad de pacientes candidatos a VA o los criterios de Epstein ^{172,173}.

A pesar de la utilidad de estos criterios, se advierte a los médicos contra el uso de estos como el único que toma las decisiones. Los estudios han demostrado que hasta el 8% de los cánceres que calificaron como insignificantes con los criterios de Epstein no se limitaron a los órganos según los hallazgos postoperatorios ¹⁷⁴.

Algunos autores asumen que los pacientes con Gleason 7, sobre todo en el que el patrón 4 es minoritario ($< 10\%$), y PSA < 15 en mayores de 70 años podrían ser candidatos apropiados ¹⁷¹. Según Stamey et al (1993) identificaron como tumores organoconfinados con un volumen tumoral inferior a 0,5 cc y patrón Gleason igual o inferior a 3 como tumores insignificantes ²¹⁰. Wolters et al (2011) analizaron los datos obtenidos del estudio European Randomised Study of screening for PC (ERSPC) ¹⁵⁸ para redefinir el significado de tumor insignificante como localización organoconfinado, patrón Gleason igual o inferior a 3, el volumen del tumor más grande localizado de 1,3 cc siendo el volumen tumoral total de 2,5 cc ²¹¹.

La definición aceptada de carcinoma mínimo en tejido obtenido tras realización de biopsia prostática consiste en un tumor con tamaño de 1 mm en su dimensión mayor de longitud. Otra definición de carcinoma mínimo es aquel que afecta al 5% del tejido obtenido en la aguja de biopsia ²¹².

Pueden distinguirse dos posicionamientos en lo referente al lugar teórico de la terapia focal: la terapia focal como alternativa a la VA en pacientes de bajo riesgo y la terapia focal como alternativa a los tratamientos radicales en pacientes de riesgo intermedio (figura 24) ¹⁵⁴.

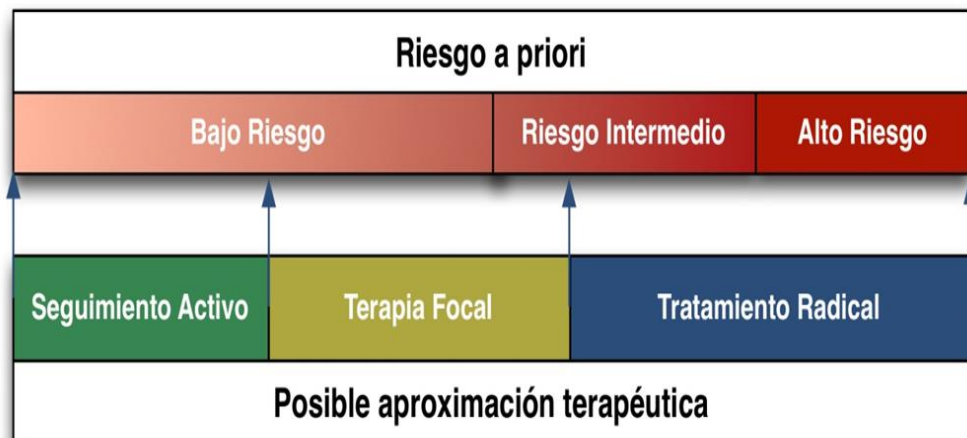


Figura 24. Aproximación terapéutica según riesgo de cáncer de próstata.

1.7.3.1. Resultados.

Dentro de la variedad de técnicas de terapia focal, HIFU (High Intensity Focus Ultrasound) y crioterapia son las más estudiadas. HIFU tiene además la ventaja de tener más número de ensayos prospectivos.

El único estudio aleatorizado para evaluar la efectividad de terapia focal fue el CLIN1001 PCM301, el cual reclutó pacientes con enfermedad de cáncer de próstata de bajo riesgo comparando los resultados obtenidos derivados de pacientes sometidos a terapia fotodinámica vascular sobre aquellos sometidos a VA. Es un ensayo clínico aleatorizado fase 3 multicéntrico que incluyó a 47 centros hospitalarios europeos. Los hombres diagnosticados de cáncer de próstata

localizado de bajo riesgo (patrón de Gleason 3) que no habían recibido tratamiento previo fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a terapia fotodinámica dirigida vascular (4 mg / kg de padeliporfin por vía intravenosa durante 10 min junto con la inserción de fibras ópticas en el Practique para cubrir la zona de tratamiento deseada y la posterior activación con luz láser de 753 nm con una potencia fija de 150 mW / cm durante 22 min 15 s) o VA. Para el seguimiento de pacientes incluidos en el grupo de VA se realizaron biopsia a intervalos de 12 meses y medición de antígeno prostático específico y examen rectal digital a intervalos de 3 meses. Los endpoints principales fueron el fracaso del tratamiento, considerando esto progresión histológica de cáncer de riesgo bajo a moderado o alto o muerte durante los 24 meses de seguimiento, y la ausencia de resultados histológicos positivos para cáncer en el mes 24. En la fecha comprendida entre el 8 de marzo de 2011 y el 30 de abril de 2013, se asignaron al azar 206 pacientes a terapia fotodinámica dirigida vascular y 207 pacientes a VA. La mediana de seguimiento fue de 24 meses, la proporción de participantes que tuvieron progresión de la enfermedad en el mes 24 fue 58 (28%) de 206 en el grupo de terapia fotodinámica dirigida vascular, en comparación con 120 (58%) de 207 en el grupo de vigilancia activa. 101 (49%) hombres en el grupo de terapia fotodinámica dirigida vascular tuvieron un resultado negativo para cáncer en la biopsia de próstata realizada a los 24 meses posteriores al tratamiento en comparación con 28 (14%) hombres en el grupo de VA. La terapia fotodinámica dirigida vascular fue bien tolerada. Los eventos adversos grado 3-4 más comunes fueron la prostatitis (tres pacientes, 2%, en el grupo de terapia fotodinámica dirigida vascular versus un paciente, <1%, en el grupo de VA), la retención urinaria aguda (tres pacientes, 2%, versus uno, <1%) y disfunción eréctil (dos pacientes, 1%, versus tres pacientes, 1%). El evento adverso grave más común en el grupo de terapia fotodinámica dirigida vascular fue la retención aguda de orina (15 pacientes en total siendo grave en tres de ellos). Este evento se resolvió en 2 meses en todos los pacientes. El evento adverso grave más frecuente en el grupo de VA fue el infarto de miocardio (tres pacientes). Los autores concluyen que la terapia fotodinámica dirigida es un tratamiento seguro y eficaz para el cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. Los autores concluyen con que este tratamiento podría permitir que más hombres consideren un enfoque de preservación de tejidos y aplacen o eviten la terapia radical ²¹³.

Un estudio prospectivo, multiinstitucional, utilizó HIFU para la hemiablación como tratamiento primario en 111 pacientes con cáncer de próstata localizado unilateral. El objetivo principal fue la ausencia de cáncer clínicamente significativo en la biopsia de control a 1 año, considerando este como una puntuación de Gleason ≥ 7 o longitud del núcleo del cáncer > 3 mm independientemente del grado o > 2 núcleos positivos. Se incluyeron en el estudio un total de 111 pacientes con una edad media de 64,8 años; PSA medio 6.2 ng / ml. El 68% de los pacientes presentaban cáncer de próstata de riesgo bajo, y el 32% riesgo intermedio. De los 101 pacientes con biopsia de control al año, 96 (95%) y 94 (93%) no tenían cáncer de próstata clínicamente significativo en los lóbulos tratados y contralaterales, respectivamente. La media de PSA a los 2 años fue de 2,3 ng / ml. La tasa de supervivencia libre de tratamiento radical a los 2 años fue del 89% (tratamientos radicales: seis prostatectomías radicales, tres radioterapias y dos HIFU). Los eventos adversos fueron de grado 3 en el 13%. A los 12 meses, la continencia y la función eréctil se conservaron en el 97% y 78% de los tratados respectivamente. La morbilidad fue aceptable, con una tasa de complicaciones de grado III del 13%. La resonancia magnética multiparamétrica y la biopsia se utilizaron para el diagnóstico y control de cáncer unilateral. Una limitación de este estudio es la cantidad de pacientes de bajo riesgo incluidos en este estudio ²¹⁴.

En otro estudio prospectivo a 5 años multiinstitucional, se incluyeron 625 hombres con cáncer de próstata localizado clínicamente significativo para tratamiento con HIFU (Sonoblate) en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2006 y el 31 de Diciembre de 2015. Se realizó un mínimo de 6 meses de seguimiento para 599 pacientes. 505 pacientes (84%) presentaron cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto. El tratamiento con HIFU focal se ofreció a pacientes diagnosticados con cáncer de próstata no metastásico de Gleason 6–9 y estadio T1c–3bN0M0 y PSA hasta 30 ng/ml. La enfermedad Gleason 6 requería un mínimo de 4 mm de cáncer. Los pacientes se clasificaron en el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto de D'Amico. La enfermedad se localizó mediante imágenes obtenidas con RMNmp combinadas con biopsias de próstata dirigidas y sistemáticas, o biopsias de mapeo transperineal. El mapeo sistematizado de las biopsias se realizó mediante la toma de cores de biopsia cada 5 mm. Se trataron mediante HIFU las áreas correspondientes a enfermedad significativa. El

seguimiento de los pacientes incluyó la medición de PSA, RMNmp y biopsias de próstata sistematizadas y dirigidas por imagen. El endpoint principal, la supervivencia libre de fallo terapéutico, se definió como la ausencia de terapia radical o sistémica, metástasis y mortalidad específica por cáncer. Se permitieron hasta dos retratamientos con HIFU focal. Se recomendó a todos los pacientes que se sometieran a una prueba de PSA de 3 a 6 meses, y RMNmp se realizó de forma rutinaria a 1 año y cada 1 o 2 años. Dos aumentos consecutivos en el PSA después del nadir, sin predefinir la magnitud del aumento, se investigaron mediante biopsia de próstata o RMN mp seguida de biopsia de próstata si la imagen obtenida previamente era sospechosa. La mediana de seguimiento fue de 56 meses. La mediana de edad fue de 65 años y la mediana del PSA preoperatorio fue de 7,2 ng/ml. Supervivencia libre de fallo terapéutico fue del 99% (IC 95% 98–100%) a 1 año, 92% (IC del 95% 90 a 95%) a los 3 años y 88% (95% a 85–91%) a los 5 años. Para toda la cohorte de pacientes, libre de metástasis, cáncer específico y supervivencia general a los 5 años fue del 98% (IC 95% 97-99%), 100% y 99% (IC 95% 97-100%) respectivamente. En ambos análisis realizados, univariante y multivariante, los factores pretratamiento relacionados con el fallo terapéutico fueron los niveles de PSA y el estadio clínico T3, con hazard ratios de 1.04 (95% CI 1.01–1.07; $p = 0.004$) y 3.06 (95% CI 1.11–8.44; $p = 0.03$)²¹⁵.

No hubo pacientes que presentaran episodios de sangrado urinario ni rectal tras el procedimiento que requirieran posteriormente intervención o transfusión. En los 6 primeros meses tras el tratamiento, episodios de infección urinaria y orqui epididimitis ocurrieron en el 8,5% y el 1,9% respectivamente de los pacientes tras la intervención. El 9,6% de los pacientes requirieron intervenciones endoscópicas para solventar sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) postoperatorio. Hubo 2 casos de fístulas recto-uretrales postoperatorias. Al año y a los 2 años tras realización de terapia focal, el 97% y el 98% de los pacientes presentaron continencia urinaria total²¹⁵.

Los autores concluyen con que la terapia focal utilizando HIFU puede ser ofrecida con seguridad a pacientes seleccionados con cáncer de próstata clínicamente significativo no metastásico como una técnica efectiva de tratamiento con bajo riesgo de efectos secundarios urinarios y rectales. Los autores también validan el rol de RMNmp como técnica para el seguimiento tras

realización de HIFU en comparación con la biopsia prostática sistematizada. Las limitaciones incluyen la falta de seguimiento a largo plazo ²¹⁵.

Se han informado también resultados a medio plazo tras realización de HIFU de glándula prostática entera para pacientes con cáncer de próstata localizado no metastásico. 569 pacientes de ocho centros hospitalarios diferentes fueron incluidos en el estudio. El procedimiento se realizó con el aparato Sonablate 500. Pacientes que recibieron retratamientos con HIFU fueron también incluidos en el estudio. La edad media fue de 65 años. La mediana de PSA fue de 7.0 ng/ml. La enfermedad de riesgo alto, intermedio y alto según criterios de National Comprehensive Cancer Network fue de 161 (28%), 321 (56%) y 81 (14%), respectivamente. 163 pacientes de 569 (29%) requirieron un total de 185 procedimientos re-HIFU. La mediana de seguimiento fue de 46 meses. La supervivencia libre de fallo terapéutico a los 5 años después del primer HIFU fue del 70% (IC del 95%: 64–74). Fue del 87% (IC del 95%: 78-93), 63% (IC del 95%: 56-70) y 58% (IC del 95%: 32-77) para grupos de riesgo bajo, intermedio y de alto riesgo, respectivamente. En lo referente a efectos secundarios tras el procedimiento, un 7,7% de los pacientes tuvo un episodio de infección del tracto urinario, un 3% tuvo un episodio de orquiepididimitis, un 30% de los pacientes precisaron intervenciones endoscópicas para solucionar STUI tras el procedimiento, 1 paciente presentó fístula recto-uretral, y 1 paciente presentó osteitis del pubis. De 206 pacientes pre-HIFU que presentaban continencia urinaria total, el 88% de los pacientes post-HIFU mantuvieron continencia urinaria total. De 263 pacientes sin disfunción eréctil asociada pre-HIFU, el 39% no presentó deterioro en la funcionalidad eréctil ²¹⁶.

HIFU también se ha estudiado para el tratamiento de rescate tras la recurrencia tras haber recibido tratamiento local con intención curativa con radioterapia externa. El análisis de un registro retrospectivo de 150 hombres tratados con HIFU (Sonoblate 500) para la recurrencia de la radiación entre Noviembre de 2006 y Agosto de 2015. Fueron excluidos pacientes con enfermedad metastásica. El objetivo primario fue "fallo compuesto" incluyendo fallo bioquímico y/o imagen positiva de enfermedad local o a distancia y/o biopsia prostática de control positiva y/o necesidad de terapia de deprivación androgénica y/o mortalidad cáncer específica. El objetivo secundario fue la

presencia de fallo bioquímico usando la definición de Phoenix-ASTRO (PSA nadir + 2 ng/ml). La media de edad de pacientes sometidos a HIFU de rescate fue 69,8 años. La mediana de PSA pre-HIFU fue 5,5. La mediana de seguimiento fueron 35 meses. Según los grupos de riesgo D'Amico el 2,7% de los pacientes eran de bajo riesgo, el 39,3% de riesgo intermedio y el 41,3% de alto riesgo. Fallo compuesto ocurrió en el 61% de los pacientes. El fallo bioquímico ocurrió en el 51,3%. La curva de supervivencia de Kaplan Meier libre de fallo compuesto reveló un 40% a los 3 años para todo el grupo (IC 95%, 31-50). A los 3 años fue del 100%, 49% y del 24% para grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. La curva de supervivencia de Kaplan Meier para fallo bioquímico reveló un 48% a los 3 años para el grupo completo (IC 95%, 39-59). A los 3 años fue del 100%, 61% y 32% en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. La morbilidad fue aceptable, con una tasa de complicaciones grado III / IV del 3,6% ²¹⁷. El análisis de otro registro prospectivo diferente mostró que el 48% de los hombres que recibieron HIFU después del fracaso de la radioterapia pudieron evitar el tratamiento de terapia de deprivación androgénica con una mediana de seguimiento de 64 meses ²¹⁸.

Para proporcionar una revisión actualizada de la literatura disponible sobre HIFU como tratamiento definitivo del cáncer de próstata, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura. Fueron aceptados solo manuscritos completos en inglés y basados en pacientes humanos con series de casos con más de 50 participantes. No se identificaron ensayos controlados aleatorios. Se identificaron 31 estudios no controlados que examinaron la eficacia de HIFU como tratamiento primario (17 con Ablatherm y 14 con los dispositivos Sonablate) y dos estudios que examinaron la eficacia de HIFU como tratamiento de rescate. Los principales resultados informados en la serie fueron tasas de biopsia negativas postprocedimiento, niveles de PSA (nadir, porcentaje de pacientes con un nivel de PSA de 0,5 ng/ml) y tasas de supervivencia libre de enfermedad. Entre 0-66% de los hombres recibieron terapia neoadyuvante de deprivación de androgénica, y 13-100% de los pacientes se sometieron a RTU antes o en combinación con HIFU. Los pacientes recibieron entre uno y tres tratamientos HIFU; la mayoría de los pacientes se sometieron a una sola modalidad de tratamiento. La mayoría de los pacientes tratados tenían cáncer de próstata localizado (estadio T1-T2); Las puntuaciones de Gleason de 2 a 10 y los valores medios de PSA fueron de 4,6 a

12,7 ng/ml. El rango de edad promedio de los pacientes fue de 64,1 a 72 años. El seguimiento medio osciló entre 6,4 y 76,8 meses. Las biopsias de seguimiento generalmente se tomaron 3 y 6 meses después de la terapia con HIFU. Las tasas de biopsia negativas oscilaron entre 35 y 95%. Los niveles de PSA oscilaron entre 0,04 y 1,8 ng/ml. Las tasas de supervivencia sin enfermedad a los 5 años oscilaron entre 61,2 y 95%; Las tasas de supervivencia sin enfermedad de 7 y 8 años oscilaron entre 69 y 84%. Las complicaciones más comunes asociadas con el procedimiento HIFU como tratamiento primario incluyeron: retención urinaria (< 1-20%); infecciones del tracto urinario (1.8-47.9%); estrés o incontinencia urinaria (< 1-34,3%); y disfunción eréctil (20-81.6%). La fístula rectouretral se informó en < 2% de los pacientes ²¹⁹.

La supervivencia libre de enfermedad se informó en 20 estudios, mientras que no se definió bien o no se informó en 11 series. La definición más común incluyó una biopsia positiva o tres aumentos consecutivos de PSA después del nadir de PSA. Algunas definiciones eran estrictamente bioquímicas, mientras que otras también incluían el inicio del tratamiento de rescate. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años oscilaron entre 61,2 y 95%. Tres series también informaron tasas de supervivencia sin enfermedad de 7 y 8 años que variaron de 69 a 84%. Muchas series informaron sus resultados al estratificar sus series en grupos de riesgo; En general, entre esas series, hubo tasas de biopsia negativas más altas y tasas de supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes con características de bajo riesgo en comparación con los pacientes con características de mayor riesgo ²¹⁹.

Recientes revisiones sistemáticas han demostrado que la terapia focal tiene un impacto mínimo en la calidad de vida, y aunque la efectividad oncológica aún no se ha establecido, la función genitourinaria está bien preservada ²²⁰. Si bien se esperan datos a largo plazo, actualmente se están probando estudios comparativos aleatorios entre pacientes con cánceres de riesgo intermedio ²²¹.

1.7.3.2. Selección de pacientes para terapia focal.

En la terapia focal la determinación precisa topográfica de la lesión es fundamental para una adecuada selección del paciente. La función de la biopsia de próstata es llegar a un diagnóstico de cáncer de próstata y ayudar en la toma

de decisiones terapéuticas. En la actualidad podemos definir mejor las lesiones neoplásicas prostáticas con el apoyo combinado de técnicas de imagen, fundamentalmente el estudio por RMNmp. Esto nos lleva a una mejor caracterización topográfica e histopatológica de la próstata y a una mayor definición de las lesiones index ²²².

La biopsia sistemática guiada por ecografía transrectal resulta ineficiente para seleccionar de manera adecuada a pacientes candidatos a terapia focal. El cáncer de próstata es visto generalmente como una enfermedad multifocal. Sin embargo, varios estudios, basándose en las piezas de prostatectomía radical, han encontrado una proporción significativa de hombres que tienen enfermedad unifocal o unilateral. Se ha comunicado que el cáncer de próstata es unilateral del 16% al 63% ^{223,224,225} y unifocal entre el 13% y el 26% ^{226,227}. Este argumento conduce a la proposición de que en un número sustancial de hombres podría hacerse un abordaje de hemiablação de su enfermedad. Es interesante que un estudio reciente haya encontrado que los cánceres unifocales tienen un comportamiento más agresivo que la enfermedad multifocal.

Pero ¿cómo de fiable es la unilateralidad del tumor establecida con la biopsia? Solo un 35% de los pacientes considerados unilaterales con la biopsia sextante, y un 40,4% con la biopsia extendida a 12 cilindros son realmente unilaterales ²²⁸, por lo que aún se ha de determinar cuál es el mejor esquema de biopsias, a la vez que posiblemente también deben tenerse en cuenta otras variables. Con los datos que disponemos, la biopsia de próstata convencional por sí sola no es una herramienta útil para determinar la unilateralidad del tumor, y por tanto realizar una adecuada caracterización topográfica del cáncer de próstata ²²⁹. En cambio, la biopsia transperineal utilizando una plantilla de braquiterapia permite un muestreo tridimensional fiable y es capaz de descartar la presencia de tumores significativos de más de 0,5 cc con un 95% de seguridad ^{222,230}. Por ende la localización del tumor y una adecuada caracterización histopatológica de la glándula prostática debe basarse en la combinación de técnicas de imágenes morfológicas y biopsias más precisas. La RMNmp es la técnica actualmente considerada de elección por todos los grupos que están llevando a cabo estos programas ²³¹.

En 2007, se formó un panel internacional (International Task Force on Prostate Cancer Criteria) dedicado al cáncer de próstata y sus controversias actuales, formado por oncólogos urólogos, radioterapeutas, oncólogos médicos, epidemiólogos y patólogos. Se abordaron los criterios de selección para pacientes candidatos a terapia focal en cáncer de próstata ²³². La declaración resultante, presentada en la tabla 9, definió al candidato apropiado como aquel que cumple los "criterios de paciente de bajo riesgo".

		Reference
Clinical	Clinical stage T1 or T2a	Moore et al. [2013]
	PSA <10 ng/ml	Hoeks et al. [2012]
	PSA density <0.15 ng/ml/ml	Ukimura et al. [2012b]
	PSA velocity <2 ng/ml yearly in the year prior to diagnosis	Hoeks et al. [2012]
Biopsy	Minimum 12 cores	De Silva et al. [2011]
	No Gleason 4 or 5	Moore et al. [2013]
	Maximum percentage of cancer in each core (e.g. 20%)	Tsuzuki et al. [2005]
	Maximum length of cancer in each core (e.g. 7 mm)	Naya et al. [2004]
	Maximum percentage of total cores with cancer (e.g. 33%)	Kestin et al. [2002]
Imaging	Single lesion with a maximum size (e.g. 12 mm)	
	Maximum length of capsular contact (e.g. 10 mm)	
	No evidence of extraprostatic extension or seminal vesicle invasion	
PSA, prostate-specific antigen.		

Tabla 9. International Task Force on Prostate Cancer criteria (Eggerer et al. 2007).

En 2009, se celebró una segunda reunión constituyendo un panel de expertos de consenso con una organización multidisciplinaria e internacional similar (International Workshop on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer Consensus Panel). (Tabla 10.) El objetivo de la terapia focal cambió ligeramente en este último panel ampliando los criterios de selección de candidatos. Reconocieron que el primer panel limitó los criterios de selección de pacientes a aquellos que también podía haber tenido una adecuada evolución en programas sin tratamiento como la vigilancia activa. El segundo panel consideró la presencia de la enfermedad del patrón de Gleason 4 no excluyente ²³³.

1. Candidates for focal therapy should ideally undergo transperineal template mapping biopsies, although a state-of-the-art multifunctional MRI with TRUS biopsy at expert centers may be acceptable.
 2. Candidates for focal therapy should have a life expectancy of 10 or more years.
 3. Patients with previous prostate surgery should be counseled with caution.
 4. Patients with previous radiotherapy to the prostate or pelvis should not be treated until more data are available, although the panel accepts that focal salvage therapy may be a possibility in the future.
 5. The effects of focal therapy on men with lower urinary tract symptoms are not well known. These men should be counseled with caution.
 6. There will be specific attributes that are more related to the energy source than to focal therapy in general. Issues such as prostate size, presence of prostatic calcification, cysts, TUR cavity, access to rectum, and concurrent inflammation of rectal mucosa may need to be taken into consideration when selecting the optimal therapy.
 7. Focal therapy should be limited to patients of low to moderate risk.
 8. Focal therapy should be limited to men with clinical T2a or less NOMO disease.
 9. Focal therapy should be limited to men with radiologic \leq T2b NOMO disease.
 10. Defining the topography of the cancer is important. Disease that is predominantly apical or anterior in disposition may be technically difficult to manage with existing treatment modalities.
 11. The long-term effects of focal therapy on potency/erectile functions are not known. Men should be counseled in this regard before therapy.
- MRI, magnetic resonance imaging; TRUS, transrectal ultrasound; TUR, transurethral resection.

Tabla 10. International Workshop on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer Consensus Panel [de la Rosette, 2010].

Para desarrollar una declaración de consenso contemporáneo sobre la selección de pacientes para la realización de terapia focal en pacientes con cáncer de próstata en la era de la VA, se sintetizaron los conocimientos actuales sobre la selección de pacientes con una revisión de la literatura y se logró el consenso entre expertos internacionales en terapia focal utilizando el método Delphi con cuatro rondas iterativas de Retroalimentación y Discusión. El 30 de febrero de 2016, se realizó una búsqueda sistemática en la literatura de la base de datos PubMed para revisar la evidencia actual para la selección de pacientes en terapia focal ²³⁴.

En la figura 25 se puede observar el gráfico demográfico de la composición de expertos que formaron el comité. En la figura 26 se puede observar el tipo de energía utilizado por ellos.

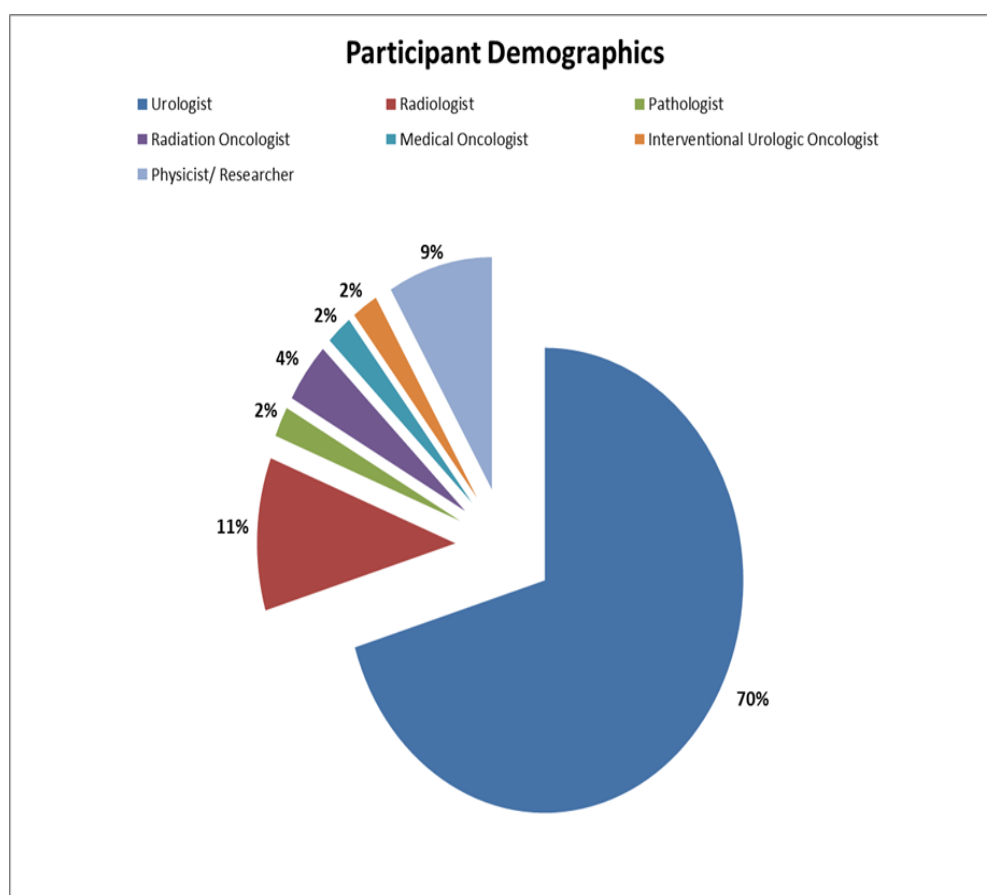


Figura 25. Mapa demográfico de expertos que compusieron el comité (Tay JK. 2017)

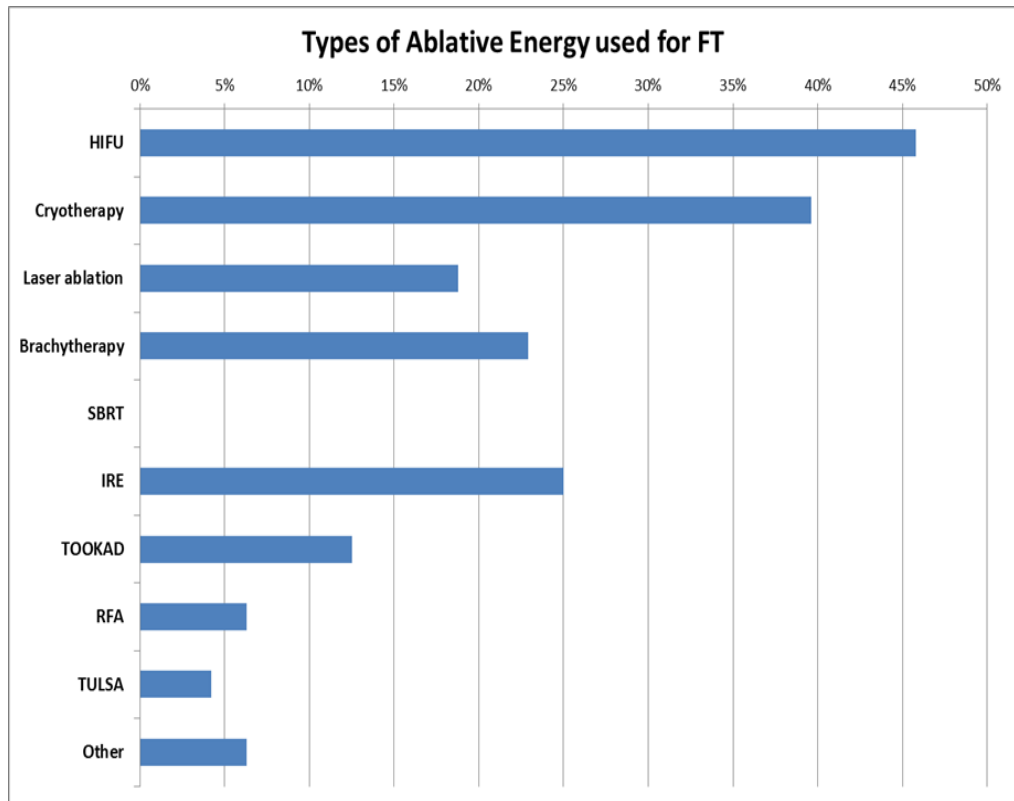


Figura 26. SBRT – Stereotactic Body Radiation; IRE – irreversible electroporation; RFA – radiofrequency ablation; TULSA – transurethral ultrasound ablation. (Tay JK. 2017).

El panel acordó que se puede recomendar terapia focal para el cáncer de próstata de riesgo intermedio e intermedio D'Amico (84% y 87% respectivamente) sin consenso sobre el cáncer de próstata de alto riesgo. Dada una situación de enfermedad clínicamente localizada, buena esperanza de vida, lesión única con ubicación / tamaño favorable para terapia focal, el 80% del panel estuvo de acuerdo en que la terapia focal sería la estrategia más adecuada para una lesión de Gleason 3 + 4. La interpretación del grupo central a esta respuesta fue que una lesión única de Gleason 3 + 4, localizada clínicamente en una ubicación / tamaño favorable para terapia focal en un paciente con buena esperanza de vida, representa el "punto óptimo" ²³⁴.

En presencia de enfermedad clínicamente localizada probada por RMNmp, el panel acordó que la terapia focal es razonable para PSA dentro de 10 ng/ml (93%) pero no hubo consenso sobre los umbrales de PSA entre 10 y 20 ng/ml ni los umbrales de densidad de PSA ²³⁴.

El panel acordó que los focos de cáncer de menos de 1,5 ml se consideran adecuados para terapia focal (89 - 96%). El nivel de acuerdo en el panel sobre el tratamiento de los focos tumorales confinados en una hemi-glándula de hasta 3 ml de tamaño cambió de 51% a 90% y luego a 72% en las rondas 1, 2 y 3, respectivamente. El grupo central estuvo de acuerdo en que los focos de cáncer de hasta 3 ml localizados en un lóbulo pueden ser adecuados para terapia focal, dependiendo del tamaño de la próstata y la capacidad de la fuente de energía para extirparlo completamente con un margen negativo. No se llegó a un consenso sobre las lesiones más grandes o las que cruzan la línea media ²³⁴. El panel acordó que una lesión que comprende < 20% del volumen de la próstata es adecuada para terapia focal (91-93%). En las rondas 2 y 3 (81% y 79%, respectivamente), el panel acordó que la terapia focal de un tumor que ocupaba hasta el 25% de la próstata localizada en un lóbulo era razonable y que fue adoptada por consenso por el grupo central ²³⁴.

El panel acordó que la terapia focal es una estrategia aceptable para tumores de hasta Gleason 4 + 3 (80%). Sin embargo, no hubo un acuerdo claro sobre los umbrales de volumen: > 80% de los expertos trataría una lesión 3 + 3 hasta 2 ml, 67% trataría 3 + 3 hasta 5 ml, > 80% trataría 3 + 4 hasta 2 ml. El 52% trataría 3 + 4 hasta 5 ml y el 80% trataría 4 + 3 hasta 0,5 ml. No se alcanzó consenso sobre tumores de ningún tamaño con una puntuación de Gleason $\geq 4 + 4$ ²³⁴.

En la zona no tratada fuera de donde se planeó la terapia focal, el panel acordó que el cáncer Gleason 3 + 3 no tratado es aceptable, aunque no hubo un acuerdo claro sobre los umbrales de carga de la enfermedad: el 46% de los expertos aceptaría hasta 3 núcleos de cáncer, mientras que el 96% lo haría. acepta hasta 1 núcleo de 1mm de cáncer. El panel acordó que el cáncer de Gleason 4 + 3 no tratado no es aceptable en ninguna carga de enfermedad (87%) ²³⁴.

El panel acordó que el potencial para la preservación de la función eréctil es una razón importante para elegir terapia focal sobre el tratamiento radical (93%). Sin embargo, no hubo acuerdo sobre un umbral internacional significativo para el

Índice de Función Eréctil (IIEF), por debajo del cual no valdría la pena seguir con la terapia focal. Además, el consenso del panel indica que la falta de función eréctil en la línea de base no debería excluir a un paciente de terapia focal: el 83% de los expertos no elegiría la ablación de la glándula entera en lugar de la terapia focal y el 72% no elegiría la prostatectomía / radiación sobre la terapia focal en un ataque, joven que es impotente, pero tiene una lesión susceptible a terapia focal ²³⁴.

A continuación, en la tabla 11, exponemos el sumario original de los puntos consensuados.

Definition	FT can be defined as treatment of a specific focus (targeted ablation), or limited defined region (quadrant-ablation or hemi-ablation)
Role of Biopsy/ Imaging	<p>mpMRI is a standard imaging tool to select patients for FT</p> <ul style="list-style-type: none"> • mpMRI is essential particularly in the setting of targeted/lesional ablation • <i>mpMRI is preferred whenever possible when FT is planned (core group)</i> <p>In the presence of an mpMRI-suspicious lesion (PIRADSv2 4/5), histological confirmation is necessary prior to treatment with FT</p> <p>MRI-TRUS fusion biopsy is adequate in assessing an mpMRI lesion prior to FT</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>VET/ cognitive fusion biopsy can be considered adequate in expert hands (core group)</i> <p>Systematic biopsies remain necessary to assess mpMRI negative areas prior to treating a histologically confirmed mpMRI lesion</p>

	Where mpMRI is unavailable or contraindicated, 12 core TRUS biopsy alone is insufficient for patient selection for FT
Disease Factors	FT can be recommended in D'Amico low and intermediate risk cancer
	In clinically localized cancer, with good life expectancy and a single favorable lesion/size, FT is an appropriate strategy for Gleason 3+4 cancer <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gleason 3+4 cancer represents the "sweet spot" for FT in this scenario (core group)</i>
	Men with PSA \leq 10ng/ml are suitable for FT
	Cancer foci $<$ 1.5 ml are suitable for FT <ul style="list-style-type: none"> • <i>Foci $<$ 3ml but localized to one hemi-gland are suitable for FT depending on gland volume and the ability of energy source to ablate with a good margin (core group)</i>
	Cancer foci occupying 20% of the prostate are suitable for FT <ul style="list-style-type: none"> • <i>Foci up to 25% but localized to one hemi-gland are suitable for FT (core group)</i>
	FT is an acceptable strategy up to and including Gleason 4+3
	Gleason 3+3 at 1 core, 1mm, is acceptable in the untreated area
Patient Factors	<i>Life expectancy considerations are similar to those stated in major guidelines (core group)</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>There is no upper or lower boundary beyond which FT is contraindicated (core group)</i>
	The potential for preservation of sexual function is an important reason for choosing FT over other whole gland treatments.

	<ul style="list-style-type: none"> Lack of erectile function should not exclude a patient from FT
	Mild to moderate LUTS is not a contraindication to FT
	Men with prostate volumes <50ml are suitable for FT
	<ul style="list-style-type: none"> For those with prostate volumes >50 ml, candidacy depends on location, amount of tissue requiring ablation and type of ablative energy used

Tabla 11. Sumario original de los puntos consensuados. (FT International Delphi Consensus Project. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017).

La terapia focal, por tanto, tendría las mismas indicaciones que el seguimiento activo y podría extenderse a aquellos de riesgo intermedio con PSA < 15 y Gleason 7 (3+4) en los que las pruebas de localización (RMNmp) pudiesen delimitar el tumor a tratar, preferentemente unilateral ¹⁵⁴.

1.7.3.3. Técnicas ablativas.

La terapia focal se compone de distintas modalidades que producen ablación en el tejido a tratar que incluyen HIFU, crioterapia, terapia fotodinámica, braquiterapia, radiofrecuencia, láseres térmicos, electroporación irreversible u otras ²³⁵. Aunque no se hayan podido llevar a cabo estudios comparativos entre las distintas técnicas de ablación dada la heterogeneidad de las series actualmente disponibles, es altamente probable que el método de ablación no sea lo importante. Por tanto, el papel principal recaería en el método de visualización o localización de las lesiones sobre el que aplicar el método ablativo del que se disponga de más experiencia personal o el que provoque menos lesiones en tejido normal circundante al área a tratar.

A principios de la década de 1900, Paul Langevin y sus colegas utilizaron las propiedades piezoeléctricas del cristal de cuarzo para construir el primer transductor de EE. UU. como sónar submarino. Varios años después, Wood y Loomis informaron de los efectos biológicos de los ultrasonidos de alta

intensidad, lo que llevó a la exploración de su uso terapéutico. Se propusieron por tanto las aplicaciones iniciales de HIFU en tejidos biológicos ²³⁶.

No fue hasta la década de los 90 cuando esta tecnología tuvo una aplicación clínica en la glándula prostática ²³⁷. HIFU es un método de ablación tisular que consiste en aplicar ondas de ultrasonido de alta intensidad ocasionando la muerte celular. Los ultrasonidos se originan a partir de vibraciones de alta frecuencia generadas en un transductor. La muerte celular tiene lugar a temperaturas entre 80-100 °C producidas en el punto de enfoque, mediante procesos de necrosis coagulativa y cavitación ²³⁸. Al enfocar las ondas de ultrasonido con un transductor esférico de alta potencia, se crea un rayo de alta intensidad que ablaiona de manera no específica el tejido mediante hipertermia y cavitación. Para causar necrosis coagulativa, se deben alcanzar temperaturas focales entre 60 y 90 ° C. Este proceso se combina con la cavitación, cuando las microburbujas se forman en el tejido e implosionan, causando daños mecánicos por la ruptura de la membrana celular (figura 27). A 3–4 MHz, las lesiones HIFU son visibles en el ultrasonido como áreas hipo-ecoicas, aunque el ultrasonido no siempre muestra con precisión su tamaño real. La RM ha mejorado la visualización del objetivo.

Se dispone de 2 sistemas HIFU actualmente comercializados: Ablatherm® (Edap-Technomed, Francia) y Sonablate® 500 (Focus Surgery, EEUU) ²³⁹.

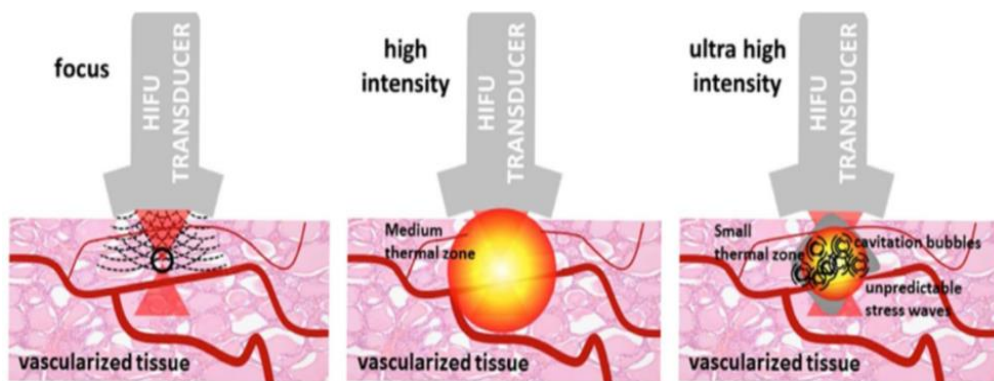


Figura 27. Demostración de daño vascular y cavitación mediante alta intensidad y ultra alta intensidad respectivamente con HIFU.

Los dispositivos HIFU modernos se usan de manera transrectal o transuretral y están guiados por RMN o ecografía transrectal. El tratamiento es en posición supina o lateral, según el dispositivo. Durante el procedimiento la mucosa rectal se enfría activamente para evitar el daño térmico y tras la realización del procedimiento se coloca una sonda vesical durante 1 a 2 semanas para evitar la retención de orina debido a la inflamación de la próstata. El procedimiento se lleva a cabo bajo anestesia general o espinal y dura de 1 a 3 h, según el tamaño de la próstata. No todos los tamaños prostáticos permiten que se trate toda la glándula prostática en un tiempo por completo, por lo que la próstata se divide en zonas, pero una próstata de 40 cc se puede tratar por completo en una sesión ²³⁹. La distancia a tratar máxima desde el sitio de emisión suele ser 4 cm.

La razón detrás de la crioterapia como alternativa terapéutica se deriva de los experimentos de Thomson y Joule ²⁴⁰. La naturaleza "pegajosa" o "repelente" de los gases puede usarse para disminuir y aumentar la temperatura. Un gas "pegajoso" en un volumen pequeño tiene energía interna relativamente baja. Una vez liberada en un volumen mayor a través de una válvula de orificio, la energía interna aumenta debido a una menor interacción entre las moléculas. Esta energía se consume del medio ambiente, provocando una caída de la temperatura. Lo contrario se aplica para repeler gases. Este concepto se utiliza para el ciclo de congelación y descongelación, con una congelación rápida y una descongelación lenta que generan un proceso de ablación más eficiente ²⁴⁰. El daño celular resultante es inmediato, pero el daño vascular tardío se considera el mecanismo principal de la muerte celular. La muerte celular se produce a -40 °C. La congelación inicial del tejido provoca estasis en los vasos sanguíneos, vasoconstricción e hipoxia. La posterior descongelación restaura el flujo sanguíneo. Sin embargo, el daño que ocurre en la capa endotelial continúa por distensión y desgarro. La vascularización disminuye progresivamente a través de la permeabilidad de las paredes capilares, el edema, la agregación plaquetaria y la formación de microtromos ²⁴¹. La crioterapia como técnica terapéutica consiste en la congelación y calentamiento de la célula, condicionando por ende un proceso de citólisis, tanto por la creación de cristales intracelulares como por la deshidratación intracelular, también produce cambios en el pH y alteraciones endoteliales a nivel microvascular. Las técnicas de tratamiento mediante

congelación comienzan ya en el siglo XIX, pero es fundamentalmente a partir de la década de los 90 cuando se comprueba que la tecnología es suficientemente segura para su expansión en el tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado. Con este desarrollo tecnológico el urólogo, utilizando 2 ciclos de congelación y 2 de calentamiento, consigue conservar, sin lesionarlos, los tejidos adyacentes. Con estos principios, y basados en la posibilidad de tratar únicamente las áreas prostáticas donde se demuestra la existencia de tumor, en 2006 se publican los primeros resultados de crioterapia focal ²⁴². (Figura 28.)

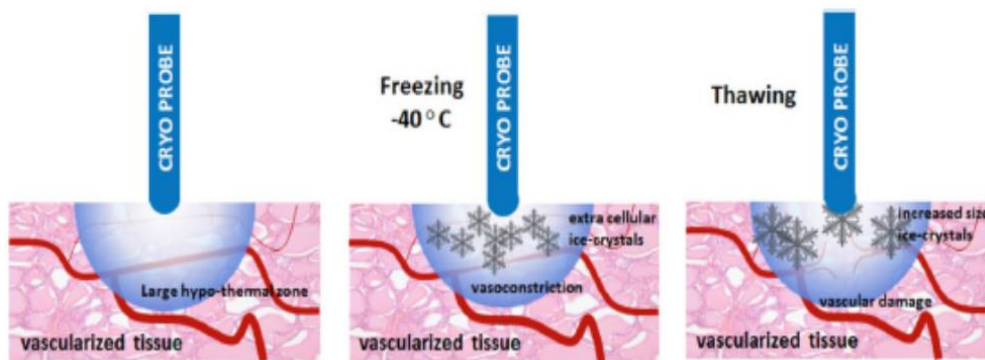


Figura 28. La crioterapia causa daño tisular y vascular alrededor del área de tratamiento por congelación y descongelación.

La terapia vascular fotodinámica de manera inicial fue utilizada para el tratamiento de lesiones cutáneas hace más de 100 años. La dificultad técnica que había entonces de hacer llegar la luz a órganos más profundos limitó esta alternativa terapéutica al tratamiento de lesiones cutáneas. La evolución de la técnica y el desarrollo de fibras ópticas hicieron posible uso para órganos más profundos como tumores de cabeza, páncreas o cuello. También se hizo posible su uso para patología relacionada con la retina. Para la terapia vascular fotodinámica se necesita la reacción conjunta de 3 componentes el fármaco fotosensible, la luz con una longitud de onda específica para cada fármaco y el oxígeno tisular o vascular. El fármaco, en su forma inactiva, se administra al paciente por vía endovenosa u oral (hay que tomar precauciones para evitar el contacto con la luz) ²⁴³. Mediante la estimulación lumínica el fármaco cambia sus propiedades bioquímicas pasando por ende a una forma activa, este proceso

genera la aparición de radicales superóxido e hidróxido. Los radicales libres provocan daño tisular y endotelial con trombosis y oclusión vascular rápida y posterior necrosis de la lesión a tratar ²⁴⁴. En la necrosis tisular creada también existe una participación de la propia inmunidad del paciente. La técnica actual utiliza para la punción agujas transparentes a través del periné, pudiéndose utilizar una rejilla de braquiterapia ²⁴⁵. En el interior de las agujas se introducen las fibras ópticas de tamaños predeterminados que emiten luz con una longitud de onda específica. La penetración tisular desde la fibra es de menos de 5 mm ²⁴⁶.

El procedimiento se realiza bajo anestesia general en posición supina; Se aconseja la relajación muscular completa. Los catéteres de inserción de fibra se colocan por vía transperineal bajo guía con ayuda de ecografía transrectal. Para evitar la fototoxicidad, los pacientes deben estar protegidos de la luz. Antes del procedimiento se realiza sondaje vesical y se mantiene la sonda tras este durante una semana aproximadamente para evitar episodios de retención aguda de orina. Una vez que se colocan los catéteres de inserción de fibra, con un margen de seguridad de 5 mm desde la uretra, la pared rectal, el esfínter y la cápsula, las fibras ópticas se calibran para ajustar la energía suministrada y se insertan en los catéteres de inserción de fibra (figura 29) ²³⁹.

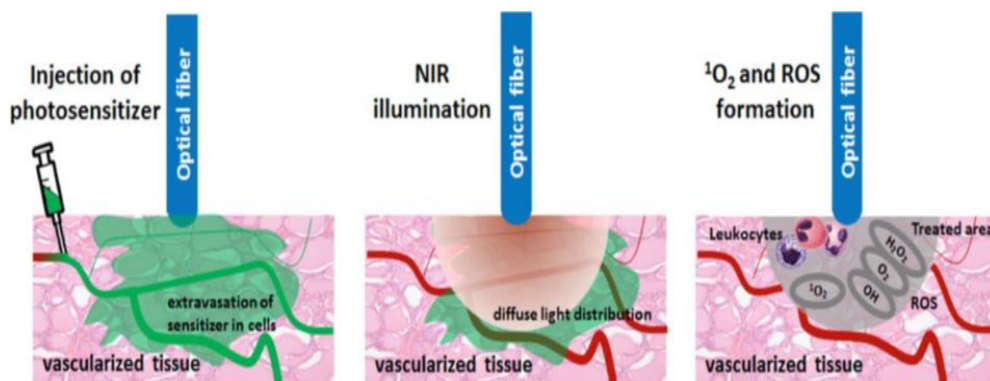


Figura 29. Los radicales de oxígeno causan oclusión vascular sobre la iluminación creada alrededor de las fibras ópticas.

La electroporación irreversible utiliza pulsos eléctricos de bajo voltaje y alta tensión que causan la muerte celular. Estos pulsos viajan entre dos o más

electrodos, causando una fuga en la membrana celular, formada por la creación de nanoporos ²⁴⁷. Dependiendo de la amplitud de campo, la duración y el número de impulsos eléctricos, este proceso puede ser temporal (electroporación reversible) o permanente. En el caso de cambios permanentes en la membrana, la célula se volverá incapaz de aferrarse a su homeostasis y se producirá apoptosis ²⁴⁸.

El dispositivo de electroporación irreversible consiste en un generador de corriente continua de baja energía y sondas de electrodos con forma de aguja. Bajo la guía del ecógrafo transrectal, hasta seis de estas sondas se pueden colocar paralelas a una distancia fija utilizando una rejilla colocada en el perineo. La distancia entre sonda y sonda debe estar entre 10 y 20 mm. Hay una aguja que activa las otras, cuyo tamaño de punta varía de 5 a 20 mm, dependiendo de la cantidad de retracción de la tapa protectora. Esto se debe tener en cuenta al decidir el área de ablación objetivo. Las sondas deben colocarse al menos a 5 mm de la uretra, el recto y el esfínter para evitar daños. El procedimiento se realiza bajo anestesia general en posición supina (figura 30) ²³⁹.

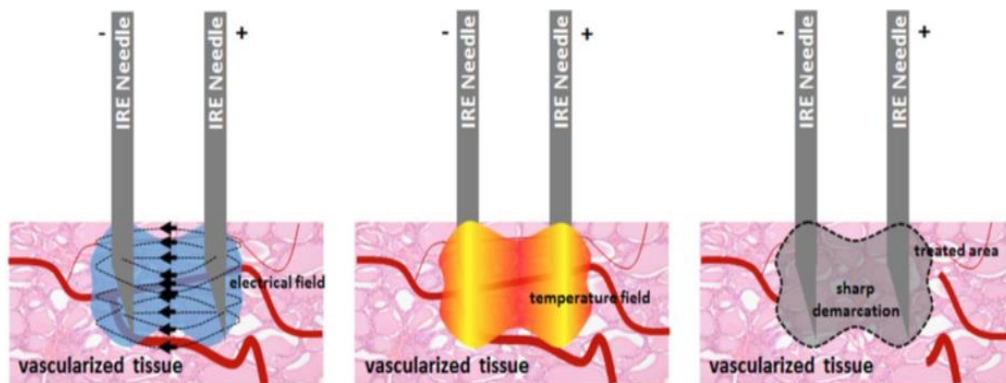


Figura 30. La electroporación irreversible causa la muerte celular del tejido celular presente entre las agujas.

La termoterapia intersticial con láser elimina el tejido mediante daño térmico. Hay dos modos principales de operación: onda continua y pulsada. La

onda continua proporciona una respuesta térmica considerable con menos control sobre el área de tratamiento, mientras que un láser pulsado proporciona una respuesta térmica controlada con posible inducción de daño mecánico por ondas de choque (figura 31) ²³⁹.

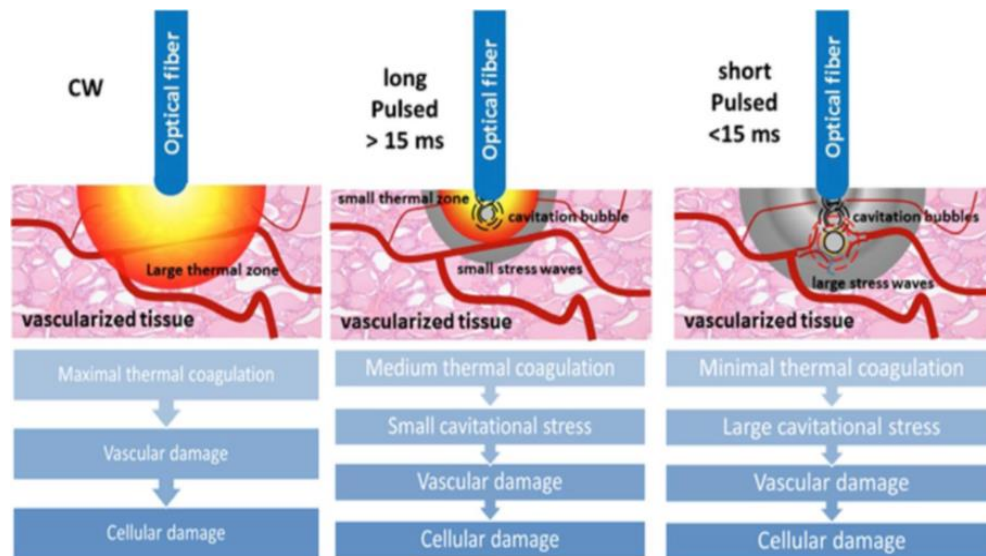


Figura 31. La termoterapia intersticial con láser causa daño térmico y estrés cavitacional, ambos resultantes en un daño celular.

1.7.3.4. Limitaciones.

Las principales limitaciones a las que nos enfrentamos asociadas a la terapia focal vienen de la mano de la precisión diagnóstico-terapéutica, la infraestadificación de la enfermedad y la habitual multifocalidad del cáncer de próstata. Esta modalidad se encuentra actualmente en fase de desarrollo conceptual y operativo, por lo que es considerada como experimental en las Guías de Práctica Clínica de la Asociación Europea de Urología ²⁴⁹.

Si bien existe evidencia de que existe una lesión índice que dicta el potencial metastásico y, por lo tanto, la lesión focalizada en la terapia focal, aún no existe una prueba definitiva de este supuesto. Podría ser útil si los estudios también informaran sobre resultados oncológicos fuera del área tratada de la próstata.

Aunque a corto plazo ya se disponen de estudios confirmatorios, es necesario disponer de más ensayos randomizados aleatorizados y resultados

oncológicos y funcionales comparativos con el seguimiento activo y prostatectomía radical a medio o largo plazo servirán como prueba para validar esta aproximación terapéutica ^{250,251}.

La heterogeneidad en los ensayos ha sido una limitación importante para comparar diferentes modalidades ablativas. Estas limitaciones incluyen, por ejemplo, la heterogeneidad en la selección de pacientes, el método de biopsias antes y después del procedimiento, los cuestionarios sobre resultados funcionales y la obtención de imágenes.

1.7.3.5. Seguimiento.

En lo referente al seguimiento tras realización de terapia focal, el Grupo de Consenso Europeo para terapias focales en cáncer de próstata determinó que la mejor forma para evaluar la eficacia oncológica es la realización de una biopsia prostática transperineal en template a los 6 y 12 meses del tratamiento, aceptándose como alternativa válida la biopsia prostática guiada por ecografía transrectal ambulatoria con el fin de disminuir costes y morbilidad. Por lo que se refiere al seguimiento, el mismo grupo de expertos recomienda el uso del PSA con mediciones cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses. La dificultad del uso de la cinética de PSA para el seguimiento de próstatas parcialmente tratadas hace pensar que en un futuro próximo las técnicas de imagen, como la RMN multiparamétrica o la ecografía con contraste y los nuevos biomarcadores, puedan ser una mejor alternativa para el seguimiento de estos pacientes ²³⁴.

1.8. EVOLUCIÓN DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.

1.8.1. Historia de la biopsia de próstata.

El cáncer de próstata ha sido diagnosticado durante más de 50 años mediante biopsia de próstata realizada con aguja y dirigida mediante ecografía transrectal. Hasta la introducción de la prueba de PSA a finales de los años 80, las indicaciones de la mayoría de las biopsias se realizaban por la detección de anomalías en la exploración de la glándula prostática a la hora de realizar un tacto rectal. Desde entonces, la razón más común por la que se realiza una biopsia de

próstata es el hallazgo de PSA alterado. En la era del PSA, las muertes por cáncer de próstata han descendido más del 40% hasta las 29.740 muertes en 2014 ²⁵². Los nuevos casos de cáncer de próstata metastásico también han descendido drásticamente ²⁵³.

En la actualidad continua la controversia en lo referente al diagnóstico precoz de cáncer de próstata a través de la medición de PSA y realización de tacto rectal. Los principales argumentos en contra son la ausencia de resultados de ensayo que hayan demostrado su eficacia en la reducción de mortalidad y la existencia de datos que apoyan al sobrediagnóstico del mismo que a su vez va asociado a comorbilidades derivadas de la realización de biopsia de próstata.

Es importante diferenciar cribado poblacional y cribado oportunista. En el primero implica la exploración a todos los hombres en edad de riesgo y en el segundo es aquel que el médico realiza de forma individualizada en su consulta en aquellos pacientes que cumplen unas determinadas características.

En el gran estudio de cribado sistemático de cáncer, el Prostate, Lung, Colorrectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) realizado en EEUU y publicado en 2012 por el grupo Andriole, tras 13 años de seguimiento no se observó a que el cribado sistemático produjera una mayor reducción de la mortalidad que el oportunista. Este estudio recibió muchas críticas, algunas de ellas fueron que el 50% de los varones del grupo control se hizo alguna determinación de PSA (cribado oportunista) y que el 40% de los pacientes que entraron dentro del estudio ya tenían una determinación de PSA previo a iniciar el estudio ²⁵⁴.

El gran estudio de cribado sistemático realizado en Europa por el grupo del Dr. Schroder fue el estudio ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer). Se realizó a principios de los años noventa evaluando el efecto del criado mediante la utilización del PSA en la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en 182.000 hombres pertenecientes a más de 8 países. En la primera publicación del estudio realizada en 2009 con un seguimiento medio de 9 años se observó una reducción absoluta del riesgo de muerte de 0,71 por cada 1.000 hombres, ello significaba la necesidad de hacer el cribado en 1.410 varones y tratar a 48 para prevenir una muerte. La disminución del riesgo relativo de muerte fue del 20% ²⁵⁵. Una actualización publicada en 2012 de este mismo

estudio, tras 11 años de seguimiento, la reducción del riesgo relativo de muerte por cáncer de próstata fue del 21%. El número de varones necesarios que requerían ser sometidos a cribado para evitar una muerte fue de 979 ²⁵⁶. En 2014 se publicó un nuevo análisis del estudio ERSPC, con un periodo de seguimiento de 13 años. La reducción del riesgo relativo de muerte fue del 21%, siendo necesario un número de cribado de 781 varones para evitar una muerte ²⁵⁷. Es importante destacar que los autores del estudio concluyeron que a pesar de los beneficios claros que tenía el cribado en cuanto a la reducción de mortalidad, antes de recomendar un cribado sistemático era necesario encontrar otras estrategias para evitar el sobretratamiento y el sobrediagnóstico.

Un estudio realizado por el grupo del Dr. Bocharly, publicado en 2008, analizó la mortalidad por cáncer de próstata en 38 países utilizando la base de datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer-Organización Mundial de la Salud (IARC-WHO). Los autores llegaron a la conclusión de que en Estados Unidos y en menor medida Francia, Alemania, Canadá, Italia, España, y Suiza la mortalidad específica por cáncer disminuyó respecto a antes de la introducción del cribado mediante PSA. Sin embargo, en Dinamarca, Irlanda, Bélgica, Bulgaria, República Checa, Ucrania y Bielorrusia la mortalidad cáncer específica iba en aumento ²⁵⁸.

Los beneficios de la prueba del PSA se han visto contrarrestados debido a daños colaterales considerables, señalados en las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EEUU (United States Preventive Services Task Force) contra el PSA. A partir de los resultados del estudio americano de cribado de cáncer PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian), este grupo se definió en su informe absolutamente en contra del cribado sistemático con un grado de recomendación D, postura que también reiteró en la actualización del documento en Mayo de 2012. Este informe afirma que muchos pacientes experimentarán los efectos adversos del diagnóstico y del tratamiento de una enfermedad que no les habría causado repercusión clínica a lo largo de sus vidas, en relación al sobrediagnóstico y sobretratamiento del cáncer de próstata y centrándonos en el cáncer de próstata de bajo riesgo. Esta crítica impulsaría un nuevo enfoque diagnóstico y terapéutico, orientándonos a darle únicamente importancia al cáncer de próstata clínicamente significativo ^{259,260}.

El Dr. Astraldi propuso la realización de biopsia de próstata por vía transrectal en 1937. La biopsia prostática ecodirigida usando la vía transperineal se describió en 1981 ²⁶¹. En 1981 se describiría la utilización de la vía ecográfica transrectal para la realización de la biopsia y fue en 1989 cuando el Dr. Torp-Pedersen comunicó sus resultados atendiendo a esta última vía de actuación. En la actualidad es la vía de acceso a la próstata más utilizada ²⁶².

Hodge et al. publicaron en 1989 su técnica de toma de biopsia prostática mediante ecografía transrectal basada en biopsia por sextante (figura 32) en una serie de 136 pacientes con tacto rectal anormal, obteniendo un aumento del rendimiento en el diagnóstico de cáncer de próstata, al compararlo con lo estándar hasta entonces, que consistía en la biopsia dirigida a imágenes prostáticas compatibles con nodulaciones hipoecoicas. Estos autores consideraron como medida longitudinal de la próstata 4 cm, por tanto sugirieron la toma de 3 cilindros en cada lóbulo con 1 cm de separación, por lo que contaba con diagnosticar tumores de 1cc de volumen o superiores ²⁶³. Más tarde, en 1995, Stamey propuso un desplazamiento lateral en las punciones (figura 32) con el objetivo de incluir más zona periférica y zona anterior ²⁶⁴. En un estudio posterior se comprobó el aumento de rendimiento en un 14,6% lateralizando las tomas ²⁶⁵.

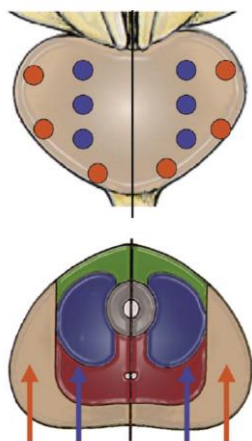


Figura 32. Técnica de biopsia sextante. En color azul la técnica parasagital de Hodge. En color rojo la técnica de biopsia sextante periférica propuesta por Stamey. Imagen obtenida del artículo Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. Arch. Esp. Urol., 59, 4 (385-396), 2006.

Bott et al. demostraron un diagnóstico de hasta un 73% de tumores de tumores > de 0,5 cc, pero solo un 18% de tumores con un volumen inferior. Con esto justificarían la realización de tomas adicionales (biopsia extensa) ²⁶⁶.

La biopsia de próstata ha sido un procedimiento utilizado para detectar anomalías advertidas en el tacto rectal con anterioridad a 1950, se realizaba mediante técnica abierta. En los años 60 se introdujo la ecografía transrectal, lo cual permitió el desarrollo de biopsia guiada por esta última. En este contexto, la ecografía transrectal cuenta con una especificidad baja para la detección de nodulaciones hipoecoicas, Las imágenes típicas de cáncer de próstata son zonas hipoecoicas, generalmente en la zona periférica con bordes irregulares y anfractuados. Estas imágenes clásicas tan solo se observan en cerca del 50% de los cánceres de próstata no palpables al tacto rectal y en el 70% de los palpables. Esta inespecificidad deriva de la posibilidad tanto el tejido prostático sano como otras lesiones prostáticas benignas pueden aparecer como hipoecoicas (atrofia glandular, inflamación, hiperplasia benigna de próstata).

El cáncer de próstata puede presentarse ecográficamente como nódulos isoecoicos en un 30-50% en zona periférica y en un 80% en zona transicional. Menos del 2% de los cánceres de próstata detectados mediante ecografía transrectal han sido descritos como hiperecoicos, por este motivo diferentes autores han sugerido la necesidad de biopsiar no solo nódulos, sino también un sistema sextante aleatorizado ^{263,267,268}. Hodge et.al. a finales de los 80, fueron los primeros en realizar la descripción de biopsia sistemática, obteniendo 6 cilindros guiados por ecografía transrectal. Los resultados de sus estudios concluyeron con una identificación de un 9% más de cánceres que con la biopsia dirigida a imágenes ecográficas sospechosas ²⁶³. Tras esto existieron dudas acerca de un muestreo insuficiente con el modelo de 6 cilindros, por lo que Presti et al. comunicaron un aumento de rentabilidad en el diagnóstico de cáncer de próstata incluyendo un modelo ampliado consistente en la toma de 10 a 12 cilindros e incluyendo tejido del área lateral prostática ²⁶⁹.

1.8.2. Limitaciones de la biopsia convencional.

Se realizan más de un millón de biopsias al año guiadas por ecografía transrectal (contando con la población de Medicare) ²⁷⁰. En la actualidad contamos

en nuestra práctica clínica tradicional con los instrumentos diagnósticos para obtener indicios del cáncer de próstata son examen físico digitorectal, la concentración sérica del antígeno prostático específico (PSA) y sus derivados como densidad de PSA y fracción de PSA libre/total, y la ecografía transrectal. No obstante, el diagnóstico definitivo se basa en la presencia de datos compatibles con degeneración cancerosa en la biopsia prostática. A pesar del uso generalizado de la misma, su técnica está limitada por una infradetección de cánceres con significación clínica importante, detección excesiva de cánceres de bajo riesgo y complicaciones infecciosas. El análisis de los datos del SEER y Medicare reveló un aumento de probabilidad 2,26 veces mayor de hospitalización por infección en los 30 días posteriores en comparación al grupo control. También advirtió que ha aumentado el número de infecciones postbiopsia, probablemente esto debido a una mayor resistencia bacteriana a los antibióticos profilácticos utilizados en la práctica clínica habitual)²⁷⁰. Un estudio sueco reciente que se realizó de ámbito nacional en 2014 se basó en un registro de 51.321 varones que habían sido sometidos a biopsia de próstata ecodirigida transrectal en el período comprendido entre 2006 y 2011. En los primeros 30 días tras la realización de la biopsia de próstata el 6% de los pacientes necesitaron tratamiento antibiótico por sospecha clínica de ITU tras procedimiento y el 1% requirió ingreso hospitalario por cuadro séptico. Se observó un incremento del riesgo de ingreso hospitalario multiplicándose por dos en 5 años, a este efecto tiene que ver que exista una creciente resistencia bacteriana a quinolonas. Los factores de riesgo de infección tras biopsia de próstata detectados fueron ITU previa, múltiples enfermedades de base concomitantes y diabetes²⁷¹.

La realización de biopsias de próstata sistemáticas dirigidas por ecografía transrectal, de acuerdo a los protocolos tradicionales, se extraen de 6 a 12 muestras, asumiendo por tanto de una manera generalizada que se trata de un muestreo "a ciegas" para la detección de cáncer. Actualmente la elección de dichas áreas sistematizadas para la realización de la punción supone en la mayoría de las ocasiones un procedimiento Urólogo-dependiente. La evidencia disponible actualmente apunta a una asociación significativa de falsos negativos^{272,273}. La tasa falsos negativos varía entre estudios diferentes, pudiendo llegar en ocasiones al 50%. Según los datos que disponemos, la biopsia de próstata sistematizada por sextantes ha demostrado la existencia de cáncer en 20-30% de

los pacientes con niveles de PSA entre 4,1 y 10 ng/ml y en 50-60% en pacientes con PSA superior a 10 ng/ml ^{274,275}. Esta tendencia de la biopsia sistemática aleatoria a no identificar cáncer con una sospecha clínica previa, da lugar a una situación clínica frecuente de observar una tendencia ascendente de PSA, con una biopsia previa negativa. A menudo, esta situación se aborda realizando una nueva biopsia sistemática aleatorizada, o incluso aumentando el número de cores obtenidos (biopsia prostática de saturación). Se ha observado en estudios de biopsias sistemáticas aleatorias de repetición ante la sospecha de cáncer de próstata, que el rendimiento diagnóstico desciende con cada nueva biopsia ²⁷⁶. En un estudio realizado a pacientes, sometidos previamente a una biopsia sistemática aleatorizada por sextantes por elevación de PSA o tacto rectal sospechoso y resultado posterior negativo, fueron sometidos de nuevo a una biopsia transperineal de mapeo guiado por plantilla, obteniendo un promedio de 54 cores. La tasa de detección de cáncer de próstata fue del 55%. Un 43 % de los mismos tuvo un score Gleason 7 y el 17% tuvo un score Gleason 8-10. Por ende, la utilidad clínica de la biopsia sistemática aleatoria por sextante tiene una utilidad clínica comprometida por un valor predictivo positivo insatisfactorio ²⁷⁷.

Otro de los elementos más criticados en la biopsia de próstata convencional es la carencia para clasificar con suficiente determinación y precisión a un paciente en grupos de riesgo. Se estima que en alrededor de un 30% los pacientes considerados de bajo riesgo (PSA < 10 y Gleason ≤ 6) están infragraduados, es decir son portadores realmente de tumores de mayor grado y, por tanto, de mayor agresividad. De los pacientes que se clasifican como de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico, alrededor del 40% tienen un Gleason score mayor de 6 (32% ≥ 7 y 3% > 8). Cuando se consideran los criterios de Epstein, la infragraduación es del 34% (29% Gleason ≥ 7, 2% ≥ 8) ¹⁹³. Es probable que una proporción significativa de los varones que progresan a los 5 años lo hagan debido a una baja precisión de las biopsias guiadas por ecografía transrectales sistematizadas y no a una verdadera progresión, debido a una determinación errónea de la carga tumoral basal (número de cilindros afectados y longitud afectada de los mismos) y al grado tumoral Gleason ¹⁹⁴.

Epstein y col. realizaron un estudio donde un total de 7.643 pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata fueron incluidos, las

biopsias de próstata guiadas por ecografía transrectal realizadas al diagnóstico correspondientes a los años 2004-2010 fueron analizadas. En el 36.3% de los casos con score Gleason en la biopsia previa de 5-6 se produjo una supragradación a un score Gleason superior tras el análisis de la pieza final. En el análisis multivariable, el aumento de la edad ($p < 0.0001$), el aumento del nivel de antígeno específico de la próstata sérica ($p < 0.0001$) y el aumento del porcentaje máximo de cáncer/núcleo ($p < 0.0001$) predijeron la supragradación de la biopsia Gleason 5-6 a un score Gleason superior en el análisis de la pieza final ³²⁰.

Las áreas hipoeoicas prostáticas visualizadas en ecografía transrectal presentan una probabilidad aumentada de ser debido a cáncer de próstata, pero si solo biopsiamos áreas ecográficas hipoeoicas sospechosas, dejaríamos sin diagnosticar hasta el 50% de los cánceres de próstata de manera aproximada. Por ello actualmente realizamos biopsias sistematizadas atendiendo a diferentes protocolos. Los protocolos ampliados toman de 10 a 18 cilindros, técnica realizada en régimen ambulatorio y mediante anestesia local. Los protocolos de saturación toman más de 20 cilindros prostáticos, técnica que suele necesitar anestesia raquídea o sedación. El número de cilindros a obtener no está claramente definido. El British Prostate Testing for Cancer Study recomienda la toma de 10 cilindros, mientras que el nomograma de Viena (tabla 12) atiende a la edad del paciente y el volumen prostático a la hora de contabilizar la obtención de cilindros, tomando por tanto de 6 a 18 cilindros ²⁷⁸.

Volumen (cc)	Edad (años)			
	< 50	50-60	60-70	>70
20-29	8	8	8	6
30-39	12	10	8	6
40-49	14	12	10	8
50-59	16	14	12	10
60-69	-	16	14	12
>70	-	18	16	14

Tabla 12. Nomograma de Viena.

Otra de las limitaciones actuales de la biopsia de próstata convencional consiste en que, según estudios realizados sobre piezas de prostatectomía radical,

el 25-33% de los cánceres prostáticos se distribuyen a lo largo de la zona anterior prostática, una zona de difícil acceso mediante la sistematización de la biopsia de próstata convencional ²⁸⁰.

Es difícil encontrar una metodología ideal mejorar la rentabilidad de este procedimiento. Sin embargo, se han ideado varios regímenes para aumentar el rendimiento diagnóstico de las biopsias de próstata, que van tratando de aumentar el número de muestras hasta llegar a las biopsias por saturación con obtención desde 21 a 45 cores ²⁸¹. Las biopsias por saturación son una alternativa a la repetición de biopsia convencional cuando tenemos delante un paciente con sospecha bioquímica de cáncer de próstata. Algunos estudios han demostrado aumentar la tasa de detección de cáncer de próstata ^{282,283}. En contra también se ha observado en diferentes estudios que las técnicas de biopsia extendida aumentan la tasa de morbilidad del procedimiento, aumentando de manera específica las tasas de sangrado postprocedimiento, dolor durante el procedimiento e infección urinaria ²⁸⁴. Algunos autores han preconizado la combinación de métodos aleatorizados por sextantes y biopsias dirigidas a áreas ecográficamente sospechosas, maximizando la sensibilidad de la biopsia ^{285,286}. Otros grupos de trabajo se han apoyado en avanzadas técnicas como la utilización de doppler y power doppler para aumentar la rentabilidad en la identificación de imágenes ecográficas sospechosas candidatas a dirigir la biopsia.

Estas estrategias diagnósticas comentadas anteriormente están destinadas a errores en la detección, estadificación y también a errores en la caracterización topográfica de la enfermedad. El más importante de las limitaciones, en lo que a pronóstico clínico atañe, es la detección de cáncer clínicamente significativo atendiendo a los criterios de Epstein. El cáncer de próstata de alto riesgo puede ser impropriamente clasificado como bajo riesgo, provocando también un error en estadificación. Esta incertidumbre en el diagnóstico puede conducir a retraso en la detección de enfermedad clínicamente significativa, sobretratamiento de la enfermedad o llevarnos a realizar repetidas biopsias ²⁷⁹.

Según los datos aportados por el Registro Nacional de Cáncer de Próstata realizado en nuestro país, en el 17,99% de los casos recogidos el número de cilindros que se tomaron de la biopsia de próstata fue insuficiente, siendo en número menos de 8 cilindros. Únicamente en el 60,49 % de los casos se biopsiaron

un número adecuado (de 8 a 12). Otro dato aportado en dicho registro sirvió para demostrar la heterogeneidad existente entre los clínicos en cuanto a la optimización del rendimiento diagnóstico, ya que el 49,97 % de los especialistas tomaron entre 8-10 cilindros en la primera biopsia de próstata, el 44,07 % mantuvo la misma cifra en la segunda biopsia y el 36,99 % en la tercera. Aunque las guías clínicas no hagan referencia, en biopsias repetidas existe una tendencia en cuanto a aumentar el número de cilindros obtenidos para aumentar el rendimiento diagnóstico (biopsias extendidas o de saturación) ¹⁵.

En la Guía Clínica sobre el Cáncer de Próstata de la Asociación Europea de Urología (EAU guidelines), se establece la recomendación de obtener de 10 a 12 cilindros en la realización de la primera biopsia de próstata. Si la próstata es inferior a 30 cc pueden ser suficientes 8 cilindros. Ya no se considera adecuada la biopsia por sextante dada la alta tasa de falsos negativos asociados. Se recomienda en la primera biopsia optimizar la zona de periférica de la glándula, lateralizando ampliamente el transductor. En caso de áreas sospechosas en la realización del tacto rectal o ecográficas se obtendrán cilindros adicionales al margen de la aleatorización. En cuanto a las indicaciones establecidas para repetir la biopsia, establecen realizarla en caso de que el PSA siga manteniendo un patrón creciente o se mantenga persistentemente elevado, el tacto rectal siga siendo sospechoso, exista proliferación de acinos pequeños atípicos (atypical small acinar proliferation, ASAP) o existan varios focos de neoplasia intraepitelial prostática (prostatic intraepithelial neoplasia, PIN) de alto grado (PINAG). Las alternativas para realizar una rebiopsia son la realización de una biopsia extendida o por saturación, transperineal guiada mediante plantilla (template) extendida o por saturación o por RMNmp ¹⁴⁸.

Sin embargo, este escenario está cambiando progresivamente. La técnica de la biopsia de próstata es un campo potencial para la investigación intensiva y la improvisación. Lo principal es diseñar una estrategia en la que obtengamos imágenes precisas del cáncer de próstata seguido de una toma de muestra exacta de la lesión usando para ello el mínimo número de cores posibles. Referente a lo anterior, gracias a la utilización de la RMN y a la utilización de biopsias por fusión en la detección del cáncer de próstata, logramos un diagnóstico por imagen fiable y preciso, ya que este tipo de técnicas permiten que centremos nuestra

atención en áreas sospechosas. Estas técnicas diagnósticas implican grandes ventajas en este campo, tanto para pacientes como desde el punto de vista economicista para entidades sanitarias, ya que una de estas ventajas supone reducir el número de biopsias innecesarias.

En vista a las limitaciones de la biopsia convencional, también se han introducido en los últimos tiempos distintos biomarcadores que intentan mejorar el rendimiento en la toma de decisiones. Estos incluyen los medidos en sangre (índice de salud prostática 4K), orina (PCA3, Select MDx) y tejido (confirm MDx). Para evitar innecesarias biopsias de próstata repetidas, la asociación europea de Urología en su Guideline recomienda utilizar herramientas adicionales en pacientes con examen físico prostático dentro de la normalidad y PSA entre 2 y 10 ng/ml ²⁸⁷.

El PCA 3 (prostate carcinoma gen 3) corresponde a un gen expresado únicamente en el tejido prostático humano. Manifiesta una alta sobreexpresión en casos relacionados con cáncer de próstata, por lo que es muy útil como marcador tumoral. Su detección consiste en un análisis genético en orina que detecta la presencia de células cancerígenas en orina. El método diagnóstico está basado en la reacción en cadena de la polimerasa. Su determinación es independiente del volumen prostático y por ende adquiere una especificidad superior a la del PSA ²⁸⁸. Un estudio de cohorte prospectivo publicado en *JAMA Oncology*, McKiernan et al. demostraron la potencial utilidad de la detección de la expresión del exosoma del gen 3 (ExoDx Prostate IntelliScore [EPI], Exosome Diagnostics) para discriminar pacientes con cáncer de próstata en biopsia inicial igual o superior a Gleason 2 en hombres con PSA entre 2 y 10 ng/ml. Ellos publicaron que EPI añadía una discriminación mejorada al diagnóstico comparado con los métodos estándar (edad, PSA, Raza, historia familiar) con un área bajo la curva (AUC) DE 0.73 en comparación con 0.63 ²⁸⁹. La Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía (AETSA) realizó un metaanálisis y revisión sistemática en 2010. Se eligieron como criterio de inclusión aquellos estudios con población formada por pacientes que se iban a someter a prueba de cribado de detección de cáncer de próstata. Se realizaría la detección cuantitativa del gen PCA3 a partir de muestras de orina mediante métodos de biología molecular. A todos los pacientes se realizó biopsia de próstata como prueba de referencia para realizar la

comparación. Los estudios recogieron 3400 pacientes con edad media comprendida entre 62 y 65 años. Presentaron niveles medios de PSA comprendidos entre 2,5 y 8,7 ng/ml. La especificidad estuvo comprendida entre 56,3-89%. La sensibilidad osciló entre 46,9 y 82,3%; el valor predictivo negativo estuvo entre 87,8-98% y el valor predictivo positivo entre 59,4 y 97,4%. Los resultados de este trabajo demostraron validez diagnóstica para poder utilizar esta herramienta en el diagnóstico precoz de cáncer de próstata ²⁹⁰. Sin embargo, su relación con la agresividad del tumor y el pronóstico sigue siendo controvertida ²⁹¹.

El Test Select MDx se realiza en la orina tras obtener una muestra de la misma tras un tacto rectal realizado al paciente. Se determinará en orina dos m-ARN correspondientes a genes biomarcadores tumorales como son el HOXC6 y el DLX19. Estos han demostrado tener un valor independiente adicional para predecir el diagnóstico de carcinoma de próstata de alto grado en la biopsia ²⁹². El resultado de estos biomarcadores se combinará con parámetros clínicos como PSA total, edad, tacto rectal, volumen prostático y antecedentes familiares relacionados con el cáncer de próstata. Este modelo ha demostrado que permite identificar con una adecuada fiabilidad a varones con riesgo de padecer cáncer de próstata de alto riesgo, los cuales pueden finalmente beneficiarse de una biopsia de próstata o un estudio multiparamétrico con resonancia magnética. Ha demostrado tener un valor predictivo negativo del 99,6% en diagnóstico de carcinoma de próstata Gleason igual o mayor a 8 y un valor predictivo negativo del 98% para Gleason igual o mayor a 7 ²⁹³.

Está claro que nuestro enorme esfuerzo sigue siendo focalizado a la detección temprana de la enfermedad y a una correcta caracterización de la misma, y a evitar en la medida de lo posible, un número de biopsias de próstata innecesarias.

1.8.3. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) multiparamétrica (mp) de próstata.

A mediados de la década de 1980 se inició la utilización de la RMN para captar imágenes de la próstata. Se basaba fundamentalmente en imágenes potenciadas en T2. A partir de entonces ha mantenido una evolución constante

más allá de las imágenes T1 y T2. En la actualidad, la RMNmp utiliza las secuencias anatómicas (T1 y T2), funcionales de difusión formadas por secuencia de difusión (DWI) y coeficiente de difusión aparente (ADC) y secuencias dinámicas a través de la administración de gadolínico como contraste ²⁹⁴.

1.8.3.1. Secuencias T1 y T2.

Las secuencias T1 y T2 forman parte de las secuencias anatómicas y son útiles para valoración de la morfología prostática, la estadificación local, infiltración regional o del paquete neurovascular y detección de hemorragias secundarias a biopsia prostática ²⁹⁵.

- Secuencia T1. Consiste en una secuencia fast SE (FSE) o secuencias con doble pulso de inversión ponderada en T1 desde la bifurcación aórtica hasta la sínfisis púbica, valorada en plano axial (figura 33.A). Esta secuencia se utiliza para valorar pelvis ósea en busca de metástasis, posibles adenopatías pelvianas y descartar sangrado postbiopsia prostática que pudiera condicionar errores de lectura en las otras secuencias. No permite una discriminación zonal de la glándula ²⁹⁵.
- Secuencia T2. Consiste en una secuencia fast SE (FSE) o secuencias con doble pulso de inversión ponderada en T2. Engloba próstata y vesículas seminales (figuras 33 B y 34 A), los cuales serán valorados en los 3 planos espaciales. Esta secuencia nos da una visión anatómica detallada de la glándula prostática, pudiendo distinguir anatómicamente la zona periférica, la glándula central (zona transicional y central), la zona fibromuscular anterior, el plexo neurovascular, la seudocápsula quirúrgica y la cápsula prostática (figura 33 B). La zona periférica podemos apreciarla como una imagen hiperintensa. El cáncer de próstata se traducirá como una imagen nodular o un área hipointenso respecto al resto de la zona de morfología lenticular (figura 34 A). La glándula central en el adulto es de señal heterogénea, con presencia de múltiples nódulos hiperplásicos de aspecto variable, lo que suele dificultar el diagnóstico en esta zona, sin embargo, los cánceres de próstata con imágenes nodulares tienen márgenes peor definidos que los nódulos hiperplásicos ²⁹⁵.

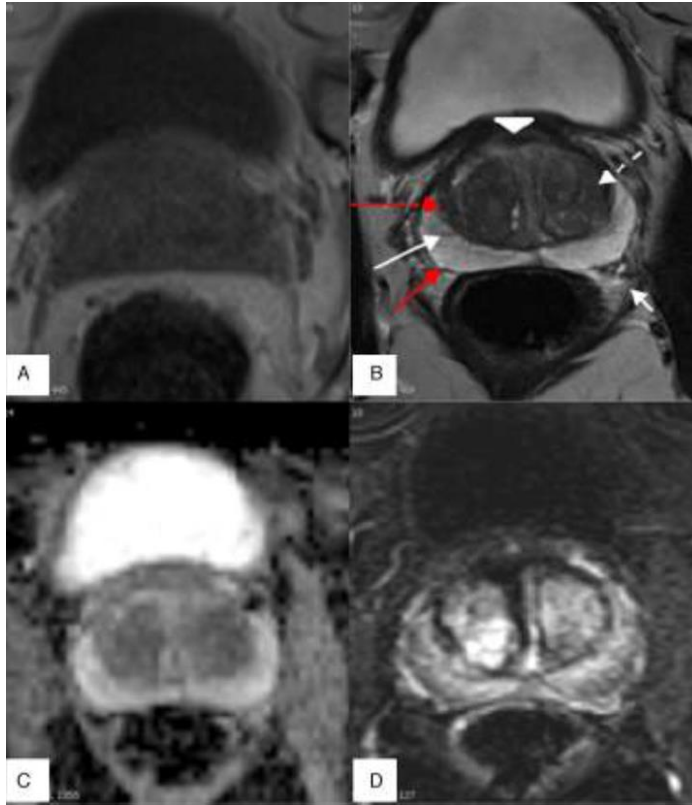


Figura 33. A) Secuencia T1, donde no puede discriminar anatomía zonal. B) Secuencia T2 donde se observa zona periférica, hiperintensa (flecha 1), zona transicional de señal heterogénea (flecha 2), zona fibromuscular anterior (flecha 3), plexo neurovascular (flecha 4), pseudocápsula (flecha 5), cápsula (flecha 6). C) Secuencia de difusión ADC. D) Secuencia dinámica tras la administración de gadolinio. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339---352.

1.8.3.2. Secuencia de difusión.

Las secuencias de difusión (DWI) valoran el movimiento libre de las moléculas de agua a través de la membrana celular en el espacio intersticial. Es un complemento decisivo de datos estructurales de la imagen potenciada en T2. Aporta información sobre la integridad de membranas celulares, el grado de

organización glandular y la densidad celular. Este es menor en el tejido prostático afecto por neoplasia que en el tejido prostático normal. La secuencia de difusión engloba a próstata y vesículas seminales, y se realiza en el plano axial. (figuras 33 C y 34 B y C). En general, el tejido neoplásico tiene más restricción a la difusión que el tejido normal. A mayor grado de agresividad tumoral, los cambios arquitecturales anteriormente comentados son más pronunciados y la densidad celular aumenta. Esto último conlleva una mayor restricción a la difusión ²⁹⁵.

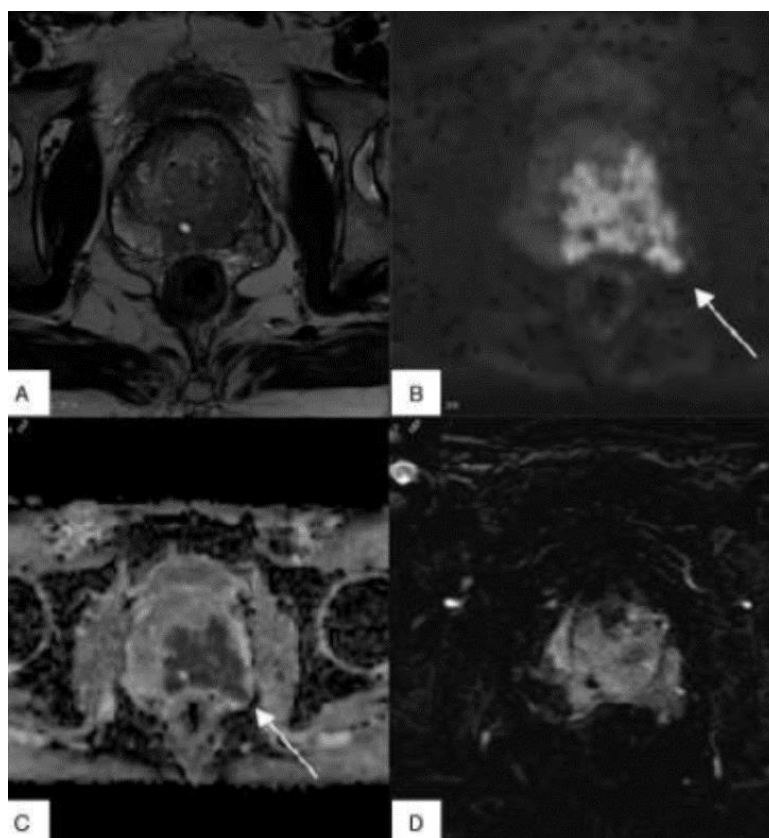


Figura 34. Secuencia T2 (A): se observa extensa hipointensidad que ocupa la zona periférica del lóbulo izquierdo y parte del derecho, así como gran parte de la zona transicional adyacente. Secuencia de difusión DWI (B) y secuencia ADCD (C) quemuestran una severa restricción a la difusión del agua. Puede observarse compromiso del plexo neurovascular izquierdo (flecha). (D) Secuencia dinámica tras la administración de gadolinio, donde se observa una captación precoz respecto al resto de la glándula. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339---352.

1.8.3.3. Estudio dinámico con contraste.

El estudio dinámico con contraste o perfusión (DCE) se realiza tras la inyección de gadolinio intravenoso, y en el cual se valora el lavado y la captación de contraste mediante un software específico. Utiliza la información de cambios de fase en los protones en movimiento causados por la aplicación de gradientes de codificación de movimiento para el medio ambiente molecular de los tejidos biológicos, y la facilidad con la que los protones se pueden difundir se expresa como coeficiente de difusión aparente. La arquitectura glandular normal presenta una amplia difusión lo cual supone un mayor coeficiente de difusión; en tejidos con cáncer existe una destrucción de la arquitectura glandular y una mayor densidad celular, por lo que supone una disminución de volumen intersticial lo que conlleva a un volumen de difusión aparente menor. Los tumores prostáticos llevan asociado un aumento de vascularización, el cual provoca un mayor grado de captación de contraste durante el primer minuto y un lavado más precoz del mismo, existiendo al mismo tiempo una correlación entre la agresividad del tumor y el grado de perfusión. La RMN con contraste dinámico ha mostrado una alta precisión para la detección del cáncer, aunque situaciones clínicas como la prostatitis y nódulos de HBP con importante vascularización pueden inducir a falsos negativos ²⁹⁶.

La espectroscopia es una técnica empleada en RMN que aporta información sobre la concentración relativa sobre diferentes metabolitos como colina, creatina y citrato. Ratios más altos de colina + creatina/citrato son indicativos de tejido canceroso y existe una relación directa con la agresividad tumoral ²⁹⁷.

1.8.3.4. PIRAD.

La valoración de los estudios de RMNmp prostática, hasta hace algunos años, se realizaban con el modelo subjetivo de Likert. Se realizaba una valoración de manera «intuitiva», en una escala del 1 al 5 la probabilidad de cáncer clínicamente significativo ²⁹⁵.

En 2012 se propone un modelo de lectura denominado Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) por parte de un panel de expertos de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (European Society of Urogenital

Radiology. ESUR). Los criterios evaluados estaban formados por imagen en T2, DCE y DWI permitieron clasificar las lesiones según el sistema PI-RADS. Este sistema estratifica a los pacientes según categorías de riesgo ²⁹⁸. El sistema PIRADS permite establecer una clasificación y homogeneización en la descripción de las lesiones vistas en la RMN, pero la complejidad y los hallazgos, en ocasiones contradictorios entre las diferentes técnicas, puede llevar a resultados heterogéneos entre los diferentes evaluadores ²⁹⁹ debido a esto un factor determinante para un adecuado diagnóstico, una adecuada interpretación y una adecuada clasificación de la lesión es la experiencia del radiólogo. Se ha demostrado un aumento significativo del rendimiento diagnóstico en relación con la curva de aprendizaje del radiólogo. De manera reciente, la ESUR, el American College of Radiology y la AdMeTech Foundation han revisado y modificado alguno de los parámetros propuestos en la versión PI-RADS 1. Este consenso de actualización se ha denominado PI-RADS versión 2. En las tablas 13 y 14 se detallan los criterios utilizados para la puntuación PI-RADS versión 2.

Difusión	T2	Captación	PI-RADS
1	Indistinto	Indistinto	1
2	Indistinto	Indistinto	2
3	Indistinto	-	3
		+	4
4	Indistinto	Indistinto	4
5	Indistinto	Indistinto	5

Tabla 13. Resume los criterios para la clasificación PI-RADS V2 en la zona periférica, según la puntuación en las secuencias de difusión, T2 y dinámicas contrastadas. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339---352. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339---352.

T2	Difusión	Captación	PI-RADS
1	Indistinto	Indistinto	1
2	Indistinto	Indistinto	2
3	≤ 4	Indistinto	3
	5		4
4	Indistinto	Indistinto	4
5	Indistinto	Indistinto	5

Tabla 14. Resume los criterios para la clasificación PI-RADS V2 en la zona transicional, según la puntuación en las secuencias de difusión, T2 y dinámicas contrastadas. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339---352. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(6):339---352.

1.8.3.5. Papel en el diagnóstico.

Como hemos mencionado anteriormente, la RMN permite una caracterización morfológica prostática de alta resolución (secuencia T2). Esto nos permite dirigir la aguja de punción de la biopsia con mayor precisión mediante ecografía transrectal o transperineal. Con esto conseguimos aumentar significativamente el rendimiento diagnóstico y reducir por ende el número de biopsias innecesarias y el de los cilindros. Además, puede aportar también información funcional mediante estudio multiparamétrico, aumentando por ende la identificación de áreas sospechosas. Esto ha permitido demostrar a través de numerosos estudios realizados que la biopsia de próstata guiada por imagen RMmp o la biopsia de próstata por fusión permiten detectar con más precisión tumores de próstata significativos, por tanto, aumenta el rendimiento diagnóstico en cáncer de próstata clínicamente significativo ³⁰⁰.

En la actualidad la técnica de elección para establecer el diagnóstico continúa siendo la biopsia prostática sistemática mediada con ecografía transrectal, en base a valores como ofrecidos por los niveles de PSA o tacto rectal. Esta técnica tiene limitaciones en relación con la localización, zonas como ápex y cara anterior son mal valoradas por lo que en ocasiones quedan sin diagnóstico tumores localizados en estas áreas, los tumores de pequeño tamaño y clínicamente significativos pueden no ser diagnosticados. Existe una discrepancia

importante en el Gleason según la pieza de prostatectomía en aproximadamente el 30% de los casos ³⁰¹. En la mayor parte de las ocasiones, el cáncer de próstata no puede ser visualizado mediante la ecografía transrectal convencional, así la biopsia de próstata transrectal sistematizada conlleva a un sobrediagnóstico de enfermedad insignificante hasta en un 50% de los varones ³⁰², y una pérdida de diagnóstico de la enfermedad significativa en un 18% de los varones, especialmente si el cáncer está localizado en la región anterior y apical de la próstata ³⁰³. La estrategia ideal para identificar pacientes con cáncer de próstata consistiría únicamente en la detección de lesiones significativas y minimizar la detección de lesiones insignificantes, y por ende evitar el sobretratamiento y sobrediagnóstico consecuente. La RMNmp de la próstata y la biopsia de próstata guiada por imagen pueden ofrecer esta estrategia y por tanto puede mejorar la precisión en el diagnóstico del cáncer en comparación con la biopsia guiada por ecografía transrectal sistémica tradicional.

Han existido numerosas definiciones sobre cáncer de próstata insignificante realizadas en base a exámenes anatomopatológicos de los especímenes prostáticos obtenidos tras realización de prostatectomía radical, y análisis de recurrencia de dichos tumores. Trabajos como los de Stamey et al (1993) ²¹⁰ identificaron tumores organoconfinados de 0,5 cc Gleason 3+3 como insignificantes. Posteriormente, Wolters et al (2011) ²¹¹ tras un análisis de los datos aportados por el estudio European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), redefinieron tumores prostáticos insignificantes como aquellos Gleason 3+3, teniendo el tumor más grande un volumen de 1,3 cc y un volumen total tumoral $\leq 2,5\text{cc}$ ²⁵⁵. Mientras otros usan los criterios de Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) o criterios de Epstein ³⁰⁴.

El cáncer de próstata clínicamente significativo ha sido definido en estudios más recientes mediante el modelo de biopsia transperineal con mapeo mediante plantilla y la correlación con el análisis anatomopatológico obtenido de la pieza prostática tras la realización de prostatectomía, de modo que es posible diferenciar entre tumores significantes e insignificantes con la realización de la biopsia prostática, previo al tratamiento definitivo. Es una clasificación anatomopatológica definida por la longitud del cilindro afecto y la estadificación mediante score Gleason, esto a su vez tiene implicaciones pronósticas. Se define

cáncer de próstata significativo a una carga de \geq a 0,5 ml, correspondiente a un patrón Gleason \geq a 4+3 y/o una longitud de cilindro afecto de \geq 6 mm. También se define cáncer de próstata significativo a una carga tumoral de \geq 0,2 ml correspondiente a un patrón Gleason \geq a 3+4 y/o una longitud de cilindro afecto de 4 mm ³⁰⁵. Existe una importante correlación entre la imagen sospechosa de cáncer de próstata obtenida en RMNmp junto con el diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata clínicamente significativo ³⁰⁶.

La biopsia directa guiada por imágenes previas de RMN hacia lesiones sospechosas se describió por primera vez en el año 2000. Y posteriormente numerosas series con tasas de éxito en la identificación de lesiones sospechosas ³⁰⁷. La mejora obtenida de imágenes por la RMN permite realización de biopsia guiada por imagen. Esta biopsia puede ser realizada por un Urólogo o por un Radiólogo. Esta biopsia puede realizarse utilizando las imágenes obtenidas por RMN y apoyándose en la ecografía transrectal o de manera transperineal apollándose del uso de plantilla (template) llamándose biopsias de tipo cognitivo, o utilizando un software de fusión que integre ambos sistemas de imagen, RMN y ecografía. Pueden también realizarse de manera sistemática, siendo estas extendidas o por saturación, además de obtener muestras de las áreas sospechosas. Esta modalidad de biopsia cognitiva, sin la utilización de ningún software de integración, dependerá de la capacidad del Urólogo para conceptualizar la ubicación la lesión indicada previamente en una RMN en la imagen tridimensional de la próstata. Existen diferentes esquemas creados para realizar una correlación entre las imágenes obtenidas en la RMNmp y las obtenidas por la ecografía transrectal para localizar aquellas lesiones sospechosas, uno de los más extendidos es el creado por el grupo del University Colleague Hospital London (figura 35).

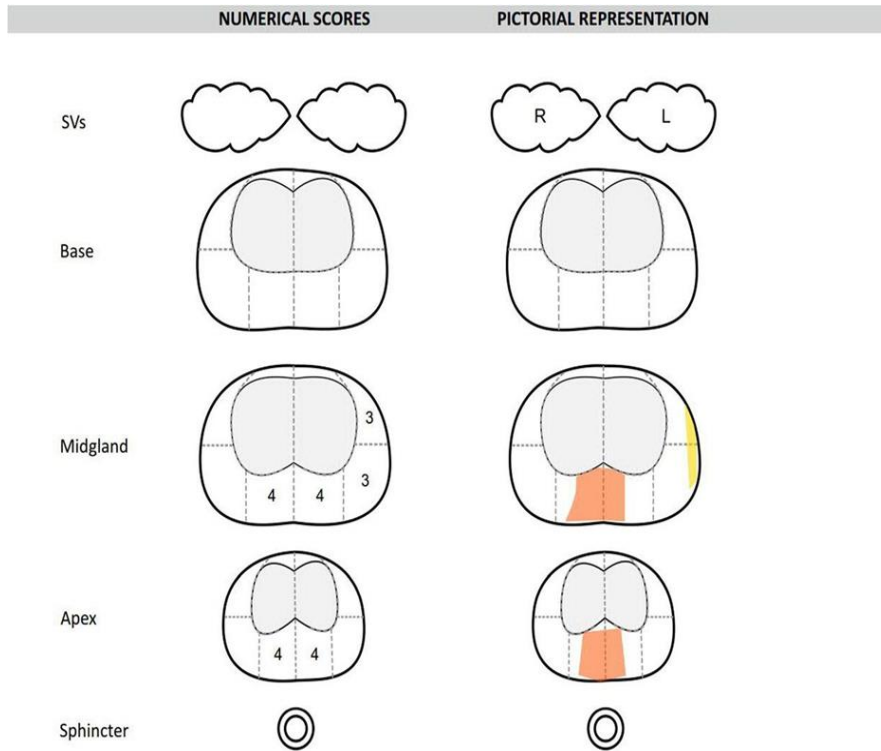


Figura 35. Esquema de localización topográfica de biopsias de próstata guiadas por imagen de RMNmp. Imagen cedida por University College Hospital London.

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2015 se evaluó como objetivo primario el rendimiento diagnóstico de cáncer de próstata de la biopsia prostática transrectal asistida por imagen de RMNmp en comparación a la biopsia de próstata sistemática (8-12 cores) guiada por ecografía transrectal. Como objetivo secundario se evaluó el rendimiento diagnóstico de cáncer de próstata significativo y no significativo entre ambas. Se analizaron finalmente 16 estudios que incluían pacientes con estudio RMNmp positivo para sospecha de lesión cancerosa (PIRAD ≥ 3) y esos mismos pacientes se realizaban ambas técnicas diagnósticas para realizar la comparación. En se incluyeron 1926 varones. Hubo

una prevalencia total de cáncer de próstata del 59%. No hubo diferencia significativa en cuanto a las tasas de detección total de cáncer entre una técnica y otra (sensibilidad 0.85, IC 95% 0.80–0.89, y 0.81, 95% IC 0.70–0.88, respectivamente). La biopsia guiada por RMNmp tuvo una tasa de detección más alta de cáncer de próstata significativo comparada con la biopsia estándar (sensibilidad 0.91, IC 95% 0.87–0.94 vs 0.76, IC 95% 0.64–0.84) y una tasa más baja de detección de cáncer de próstata insignificante (sensibilidad 0.44, 95% IC 0.26–0.64 vs 0.83, IC 95% 0.77–0.87). Los autores concluyen en la gran heterogeneidad de los estudios incluidos, sobre todo a la hora de definir cáncer de próstata significativo, por lo que supone una limitación importante a la hora de sacar conclusiones. Debemos destacar también en este metaanálisis un rendimiento diagnóstico global en la detección de cáncer de próstata con la utilización de la biopsia de próstata tradicional superiores a las series tradicionales realizadas sin estudio de RMNmp previo ³⁰⁸.

El estudio PROMIS es un estudio multicéntrico publicado en 2017. El objetivo primario del estudio fue establecer la proporción de varones que podrían evitar la realización de una biopsia de próstata con seguridad y la proporción de hombres correctamente diagnosticados de cáncer de próstata significativo mediante RMNmp. También se llevó una comparación head to head en términos de precisión diagnóstica entre la biopsia de próstata guiada por imagen RMNmp y la biopsia de próstata tradicional sistémica guiada por ecografía transrectal, usando la biopsia de próstata transperineal con uso de plantilla (template) como referencia, dado que esta última puede realizar un mapeo más completo de toda la glándula. Se incluyeron varones sin biopsia previa, con PSA alterado hasta un valor de 15 ng/ml o tacto rectal alterado. En total 576 varones completaron el estudio, realizándose en ellos RMNmp (imágenes sospechosas según escala Likert, con una puntuación ≥ 3) y posteriormente los 3 test diagnósticos. El test de referencia (biopsia de próstata transperineal mediante uso de plantilla) se realizó tomando muestras de próstata según esquema creado en University College London Hospital, cada 5 mm. La biopsia de próstata tradicional se realizó obteniendo 10-12 cores. Cáncer de próstata significativo se definió como un score Gleason primario 4 o superior y/o una longitud de cilindro afecto predictivo para la presencia de un volumen tumoral de 0,5 l o superior (6 mm o más). En biopsia de próstata transperineal, 408 pacientes (71%) tuvieron cáncer, 230 pacientes

(40%) tuvieron cáncer de próstata clínicamente significativo. La prevalencia para cáncer de próstata significativo según la definición fue 230 (40%). La prevalencia de Gleason score $\geq 4+3$ fue 56 (10%) y la de Gleason score $\geq 3+4$ fue 220 (38%). La biopsia de próstata guiada por RMNmp fue más sensible que la biopsia tradicional para el diagnóstico del cáncer de próstata significativo (93 % vs 48%, $p < 0,0001$) pero menos específico que la biopsia de próstata tradicional (41 % vs 96%, $p < 0,0001$). Realizando un estudio RMNmp como primera prueba diagnóstica (a modo de triage) permitiría evitar un 27% de primeras biopsias innecesarias, y se realizaría un diagnóstico de un 5% menos de cáncer de próstata clínicamente insignificante. Si tras la realización de RMNmp se realiza una biopsia de próstata sistemática guiada por ecografía transrectal, se realizaría un diagnóstico hasta del 18% más de casos de cáncer de próstata clínicamente significativos comparado con la biopsia de próstata tradicional sin la realización previa de RMNmp ³⁰⁹.

Existen argumentos convincentes de que los hombres de < 70 años de edad con biopsias negativas previas para los que persisten las sospechas respecto a la presencia de enfermedad clínicamente significativa, existe beneficio apoyándose en el enfoque proporcionado por la RMNmp. Un metanálisis sugirió que la RMNmp incrementó en gran medida las tasas de detección de cánceres significativos (+ 54%) y redujo la detección de cáncer insignificante (18%) en el subgrupo de pacientes con biopsia negativa previa. Por lo tanto, tanto las directrices de la Asociación Europea de Urología, ya en 2015, como las directrices obtenidas en 2014 del Instituto Nacional de Excelencia Clínica y Atención del Reino Unido (NICE) recomendaron el uso de RMNmp antes de la realización de una biopsia repetida ³¹⁰.

En un estudio realizado sobre 755 varones sometidos a biopsia transperineal y transrectal por sistema ecográfico y RMNmp de fusión, se seleccionaron 120 pacientes sometidos a prostatectomía radical para realización de estudio retrospectivo. Todos recibieron biopsia por saturación además de la biopsia realizada por fusión sobre las imágenes sospechosas aportadas en RMNmp según el sistema de clasificación PI-RAD. La combinación de la biopsia por saturación y la biopsia por fusión detectó en el 97% de los casos todas las lesiones existentes de cáncer de próstata, fue superior a la detección por imagen de RMNmp (85%) y la biopsia por saturación (79%) y la biopsia por saturación (88%) solas ³¹¹.

La mayoría de los estudios han basado sus análisis en la lesión index en la RMNmp y la lesión index en el análisis anatomopatológico de la pieza prostática obtenida tras la realización de prostatectomía radical, sin embargo dada la multifocalidad y la heterogeneidad tumoral asociada al cáncer de próstata la RMNmp puede ser imprecisa a la hora de realizar una adecuada medición del volumen tumoral de cara a realizar un tratamiento mediante terapia focal. En un análisis de 84 pacientes con cáncer de próstata y análisis del espécimen de la próstata obtenido tras prostatectomía, se observó que la secuencia de difusión provocó una subestimación del volumen tumoral en el 49% de los casos con una media de 0,56 cm³. El estudio multiparamétrico sobreestimó el volumen tumoral en el espécimen en el 16% y lo subestimó en el 32 % de los casos. Finalmente, el área más grande sospechosa localizada en ambas secuencias de imagen anteriormente mencionadas se usó para calcular el volumen tumoral atendiendo al volumen tumoral del cilindro obtenido mediante biopsia, esto último provocó una sobreestimación en el 44% de los casos y una subestimación de volumen en en 17% de los casos. Este inconveniente puede influir en la planificación de la terapia ³¹². La detección de tumores en la zona de transición continúa siendo un problema. En dos estudios, la RMNmp no mejoró el rendimiento diagnóstico ni la localización de cánceres localizados en la zona de transición comparados con imagen axial potenciada en T2, debido a la alta tasa de falsos positivos ocasionados por la dificultad de diferenciar entre nódulos benignos y cáncer de próstata ³¹³.

Jan P. et al correlacionaron la precisión diagnóstica de la imagen obtenida por RMNmp y la biopsia por fusión de imagen de ecografía transrectal y RMNmp con la pieza obtenida tras prostatectomía radical. El primer objetivo consistió en la evaluación de la detección de la lesión index y cáncer de próstata significativo correlacionándolo con el estudio de la glándula completa tras la exéresis. El segundo objetivo fue realizar la caracterización de los focos tumorales no diagnosticados. Una cohorte de 755 varones fueron sometidos a fueron sometidos a biopsia transperineal por fusión de lesiones sospechosas por estudio previo con RMmp (PIRAD \geq 2), se tomaron una mediana de 2 cores por lesión. Tras esto se realizó biopsia transperineal por saturación, tomando 24 cores de la próstata. De manera retrospectiva se analizaron 120 pacientes que habían sido sometidos posteriormente a realización de prostatectomía radical, y de los cuales existía un

espécimen para realizar un análisis completo. La lesión index en la pieza tras prostatecomía radical fue definida como aquella lesión tumoral con extensión extraprostática, Gleason score más alto, o el volumen tumoral mayor en caso de tener varias lesiones con el mismo Gleason, en orden de prioridad. Gleason 3 + 3 y volumen tumoral > 1.3 ml o Gleason \geq 4+3 y volumen tumoral > 0,55 ml fueron considerados como lesiones cancerosas clínicamente significativas. De manera global, fueron detectadas 120 lesiones index tumorales y 71 lesiones no index, 107 (89%) lesiones index y 51 (72%) lesiones no index albergaban cánceres de próstata no significativos. Las imágenes obtenidas por RMNmp detectaron 110 de 120 (92%) lesiones index, la biopsia guiada por fusión de imagen diagnóstico 96 de 120 (80%) lesiones index y la biopsia por saturación sola diagnosticó 110 de 120 (92%) lesiones index. La técnica combinada de biopsia por saturación y biopsias por fusión diagnosticaron 115 de 120 (96%) lesiones index. La combinación de biopsia por fusión y biopsia transperineal por saturación detectaron el 97% de todos los cánceres de próstata significativos, siendo superior al diagnóstico por imagen RMNmp (85%), biopsia por fusión (79%) y biopsia por saturación (88%) solos ($p < 0,001$). El coeficiente de correlación de concordancia entre la RMNmp y la pieza final tras prostatectomía radical fue $r = 0,87$ ($p < 0,001$) y $r = 0,78$ ($p < 0,001$) para la detección de la lesión index usando PI-RADS ≥ 2 y PI-RADS ≥ 3 respectivamente. Para todas las lesiones significativas, el coeficiente de correlación fue $r = 0,89$ ($p < 0,001$) usando PI-RADS ≥ 2 ³¹¹.

El reciente estudio realizado por V. Kasivisvanathan et al (PRECISION) es un ensayo clínico randomizado multicéntrico ³¹⁴ ha demostrado con rotundidad la superioridad diagnóstica en la detección de cáncer de próstata significativa y la reducción de las tasas de detección de cáncer de próstata insignificante en comparación con la biopsia sistematizada guiada por ecografía transectal. Un total de 500 varones fueron randomizados en proporción 1:1. Los pacientes con lesiones sospechosas en RMNmp (PI-RAD ≥ 3) fueron sometidos a biopsia guiada por imagen ($n=181$). $N=248$ pacientes fueron sometidos a biopsia tradicional. Se detectó cáncer de próstata significativa en 95 varones (38%) del grupo de pacientes sometidos a biopsia guiada por imagen RMNmp. En el grupo de pacientes de biopsia tradicional se detectaron 64 casos de 248 (26%) casos de cáncer clínicamente significativo (IC 95%, $p=0,005$). El diagnóstico derivado del estudio con RMNmp (con o sin biopsia añadida) fue no inferior al proporcionado por la

biopsia estándar. Los varones del grupo de la biopsia guiada por RMN tuvieron menos diagnóstico de cáncer de próstata no significativo, 23 varones, 9%, en comparación con los varones del grupo de la biopsia tradicional 55 varones, 22% (IC 95%, $p < 0,001$). Un mayor porcentaje de cores obtenidos por biopsia guiada por RMNmp fueron positivos (422 de 967 cores, 44%) en comparación con el número de cores obtenidos por biopsia tradicional (515 de 2788 cores, 18%)³¹⁴.

La biopsia cognitiva guiada por RMN y la biopsia por fusión a tiempo real continuarán mejorando la precisión en la detección global del cáncer de próstata, por lo que tienen un recorrido prometedor, aunque todavía existe mucho espacio para la mejora y validación de resultados. La idea de realizar una biopsia únicamente en aquellos pacientes con imagen sospechosa en RMN de forma guiada es muy atractiva y las series proporcionadas por centros especializados nos orientan a que es una alternativa razonable. Este cambio de paradigma supondría un método de reducción del sobrediagnóstico y por ende del sobretratamiento en cáncer de próstata. No obstante a día de hoy no se disponen de datos suficientes para respaldar este cambio de paradigma. A pesar de los excelentes resultados obtenidos en manos experimentadas, el uso de esta técnica no se ha extendido debido a su coste, tiempo de realización y la necesidad de un equipo de radiólogos experimentados en la lectura de RMNmp.

1.8.3.6. Papel en la estadificación.

En la estadificación local la determinación de la extensión del cáncer prostático es de utilidad para definir la modalidad terapéutica. El uso de RMN convencional y de TC como métodos de evaluación de extensión tumoral conlleva baja sensibilidad y elevado coste desaconsejando su uso rutinario. Sin embargo, el empleo de distintas secuencias asociadas a RMN con antena endorrectal han mostrado resultados prometedores. Actualmente la estadificación clínica del cáncer de próstata utilizando para ello RMN con bobina endorrectal es el método más preciso que disponemos para poder discernir enfermedad órgano confinada o no³¹⁵. Su indicación sistemática continúa siendo controvertida a pesar de la información clínica que aporta. Todavía contamos en estudios realizados con una tasa de falsos positivos del 21% de tumor organoconfinado³¹⁶. Es razonable pensar que aportando datos surgidos por el estudio RMN a los datos clínicos de

la clasificación D'Amico podamos mejorar la previsión pronóstica. Todavía son necesarios más trabajos que evalúen el factor pronóstico de esta técnica de imagen.

D'Amico evidenció que los datos aportados en la RMN fueron un factor independiente en la previsión de afectación capsular y vesículas seminales, así como de progresión bioquímica ³¹⁷. En 2004 Poulakis et al. describen un modelo de optimización utilizando los datos aportados por la RMN y el modelo de D'Amico, capaz de predecir mejor y de manera significativa la supervivencia libre de progresión biológica (SLPB). Para ello usaron valores como PSA preoperatorio, Gleason de biopsia y estadificación con RMN y estadificación clínica TNM, estos fueron factores predictores pronósticos independientes en su modelo multivariante.

El estudio por imagen mediante RMNmp prostática cobra relevancia dada la discrepancia existente entre el resultado de la puntuación Gleason y la correlación topográfica obtenida tras la realización de la biopsia de próstata diagnóstica y la obtenida tras realización de estudio anatomopatológico de la pieza obtenida de prostatectomía radical. Para evaluar los aumentos la graduación Gleason debido al sesgo de la muestra después de la re-biopsia inmediata o la prostatectomía en pacientes considerados candidatos de VA por protocolo institucional, se realizó una búsqueda de literatura médica contemporánea utilizando PubMed. Las series que se incluyeron debía reunir que los pacientes no tuvieran un score Gleason más elevado a 6 en la biopsia inicial y que se sometieron a una prostatectomía o rebiopsia dentro de los 6 meses. Se excluyeron los grupos de pacientes que utilizaron terapia hormonal neoadyuvante o tratamiento focal de la próstata. En los pacientes que habrían caído en el grupo de cáncer de próstata de bajo riesgo D'Amico con la biopsia inicial, se encontró que el 42% tenía un aumento en la puntuación de Gleason: 32% que resultó en enfermedad de grado 7 y 3% grado 8. Para las series que limitaron a los pacientes a los criterios de Epstein, las actualizaciones de Gleason fueron del 34%, 29% y 2%, respectivamente. De los 139 pacientes cuya segunda muestra de tejido procedía de una rebiopsia, se encontró que el 17% tenía enfermedad de grado 7, mientras que solo 1 paciente tenía grado 8. No hubo variables de análisis multivariable consistentes entre las series para predecir un

aumento en la puntuación de Gleason. Los autores concluyeron que más de un tercio de los pacientes se habían graduado en base a su biopsia de próstata inicial. Por lo tanto, los autores concluyeron con que una biopsia sola puede no ser suficiente para ofrecer una VA como única opción ³¹⁹.

Hambrock et al. reportaron una mejora estratificación de riesgo con la biopsia cognitiva guiada por RMN, obteniendo un 88% de concordancia tanto en estadificación patológica como topográfica con los resultados del estudio anatomopatológico obtenido tras la cirugía de exéresis prostática (prostatectomía radical) ³²¹.

En un estudio de serie de casos para determinar si las características de la biopsia se pueden usar para identificar a los hombres con cáncer de próstata unilateral en muestras patológicas de prostatectomía radical, se seleccionan candidatos para terapia focal hemi-ablativa de 1.458 hombres a los que se les había realizado prostatectomía radical de enero de 2000 a junio de 2007, se identificaron 590 de 880 pacientes evaluables con enfermedad unilateral en su biopsia preoperatoria. De 590 hombres con enfermedad unilateral en la biopsia, 163 (27,3%) tenían enfermedad unilateral en la muestra de prostatectomía radical. Los autores concluyeron que el cáncer de próstata unilateral en la biopsia predice una enfermedad unilateral en la patología de prostatectomía radical en solo el 27,6% de los casos. La capacidad predictiva no mejora con la adición de biopsia y características clínicas ³²². Mouraviev et al. previamente evaluaron a 1.184 hombres sometidos a prostatectomía radical retropúbica por cáncer de próstata y encontraron que el 21% tenía enfermedad unilateral. En el análisis univariado, la probabilidad de cáncer de próstata unilateral disminuyó con el aumento de la puntuación Gleason, y con la presencia de un margen quirúrgico positivo. Sin embargo, los autores no intentaron correlacionar la enfermedad unilateral en la muestra final con ninguna de las características de la biopsia ³²³. Connolly et al. intentó utilizar los datos de la biopsia de próstata para predecir la idoneidad de la prostatectomía con preservación nerviosa. En su serie, el 85% de los hombres con enfermedad unilateral en la biopsia tenían cáncer de próstata bilateral, en ambos lóbulos prostáticos ³²⁴. Un grupo multiinstitucional utilizó la base de datos SEARCH para evaluar si las características de la biopsia podrían predecir una enfermedad unilateral. Evaluaron a 261 hombres con enfermedad unilateral en

uno o dos núcleos de biopsia. Al evaluar las muestras obtenidas tras prostatectomía radical de estos hombres, encontraron que el 35% tenía una enfermedad patológica unilateral y no se encontró ninguna característica clínica que predijera significativamente la enfermedad unilateral ³²⁵.

Cabe destacar el posicionamiento del nódulo principal hasta en un 15% de los casos en la mitad anterior de la próstata, motivo por el cual puede explicar en determinadas situaciones una discordancia tanto hispotaptológica como topográfica entre lo hallado en la biopsia de próstata y lo que podemos encontrar en el espécimen de la pieza de prostatectomía ³²⁶.

En la consideración de una posible extensión extra prostática, el tacto rectal muestra una discrepancia en el 40% de los casos aproximadamente respecto a la valoración anatomopatológica de la pieza final ³²⁷. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada es de suma importancia conocer la enfermedad local, dado que contribuye a la toma de decisión en cuanto a la modalidad terapéutica que tomar.

La infraestimación del score Gleason obtenido en la biopsia prostática convencional puede derivar en una clasificación errónea del grupo de riesgo y a su vez, esto puede provocar una mala evaluación de la consideración de una posible extensión extracapsular con invasión de vesículas seminales, afectación de adenopatías y aumento de la probabilidad de existencia de posibles márgenes quirúrgicos tras realización de cirugía radical. El estudio de RMNmp actualmente es la mejor técnica disponible para la estadificación local de la enfermedad. La sensibilidad y especificidad para detección de extensión extraprostática es del 50 % y del 82,6% respectivamente, y del 75% y 92% respectivamente para la detección de afectación de vesículas seminales ³²⁸.

El protocolo para la estadificación del cáncer de próstata mediante RMNmp conlleva el estudio de toda la próstata. Se emplean fármacos de efecto antiperistáltico durante la realización de la prueba, y de esta manera se mejora la calidad de las imágenes obtenidas. Según las recomendaciones de la European Society of Urogenital Radiology dicho protocolo incluye en las secuencias T2WI, DWI y DCE (Dynamic Contrast Enhanced) en cortes axial y sagital, 3 mm a 1,5 T (Tesla) y 3 T, con resolución de 0,3 × 0,3 mm a 0,7 × 0,7 mm en 1,5 T y de 0,3 × 0,3 mm a 0,5 × 0,5 mm en 3 T. Estas recomendaciones no incluyen la realización de

estudio espectroscópico en dicho protocolo, dados los escasos resultados concluyentes obtenidos por dicha prueba ³²⁹. Las imágenes obtenidas mediante secuencias T2WI aportan la mejor descripción de las diferentes zonas topográficas prostáticas, lo que permite la detección, localización y estadificación del cáncer. Su empleo conjunto al de otras secuencias disponibles proporciona un aumento de la sensibilidad y especificidad de la prueba, así definida como RMNmp. En secuencias T2WI el cáncer de próstata se muestra típicamente como focos de contorno más o menos definido, con una baja intensidad de señal asociada. La extensión extracapsular se sospecha cuando existen irregularidades, realce de la próstata y áreas de engrosamiento neurovascular. La invasión de vesículas seminales se define mediante una señal de baja intensidad en T2, realce periférico y obliteración del ángulo vesicoprostatico. Las secuencias balanceadas con difusión (DWI) han mostrado resultados prometedores respecto a la evaluación de la extensión extracapsular prostática (pT3a) y de la afectación seminal (pT3b) ³³⁰.

En nuestra práctica clínica habitual, las indicaciones principales para la realización de un estudio prostático por imagen mediante RMNmp son la evaluación de extensión extraprostática en pacientes con tumor prostático de alto riesgo según los criterios D'Amico, la evaluación preoperatoria de la proximidad tumoral a las bandeletas neurovasculares de aquellos pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical con preservación nerviosa y en la confirmación diagnóstica de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que van a ser sometidos a VA ³³¹.

La RMN es la técnica por imagen que proporcionan una mayor sensibilidad para la detección de metástasis óseas a distancia, aunque el PET/TC (tomografía por emisión de positrones / tomografía computada) proporciona mayor especificidad. En un metaanálisis referente a la estadificación a distancia para la detección de metástasis óseas se comparó la RMN, el PET/TC colina y la gammagrafía ósea para la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata. La sensibilidad obtenida fue del 97,91, y el 79%, respectivamente, mientras que la especificidad fue del 95,99, y el 82%, siendo las diferencias entre estos estadísticamente significativas ³³².

El grupo de Lecouvet et al. realizaron un estudio incluyendo a 101 pacientes con cáncer de próstata con alto riesgo de metástasis ósea y ganglionares a distancia, realizando una comparación del rendimiento diagnóstico de la RMN de cuerpo entero con técnica de difusión versus TC y gammagrafía ósea con tecnecio 99/radiología simple (Rx) para la detección de metástasis ganglionares y óseas. La sensibilidad de la gammagrafía ósea/Rx y la RM de cuerpo entero para detectar metástasis óseas fue del 86 y el 98-100% ($p < 0,05$), y la especificidad del 98 y el 98-100%, respectivamente ($p > 0,05$). La sensibilidad de la TC y la RM de cuerpo entero para detectar ganglios linfáticos patológicos no mostró diferencias estadísticamente significativas (77-82% para ambas) y la especificidad fue similar (el 95-96 y el 96-98%, respectivamente). La combinación de gammagrafía/Rx más TC versus la RM de cuerpo entero para detectar metástasis óseas y/o ganglios linfáticos aumentados de tamaño tuvo una sensibilidad del 84 y el 91-94%, respectivamente, ($p < 0,05$), siendo la especificidad del 94-97 y el 91-96%, respectivamente ($p > 0,05$). Los autores concluyen que la RM de cuerpo entero puede ser una herramienta de utilidad para valoración en un solo paso la existencia de metástasis óseas y ganglionares ³³³.

La RMN está aceptada por la ESUR (European Society of Urogenital Radiology) para la detección de metástasis óseas y ganglionares. La mayor limitación de la RMN en este sentido es el coste. Por este motivo, la mayor parte de las instituciones utiliza la gammagrafía ósea con tecnecio 99 como técnica de primera elección para valorar posibles metástasis óseas y la TC para valorar posibles metástasis ganglionares en pacientes de alto riesgo, dejando la RMN de reserva para casos seleccionados, fundamentalmente cuando existen discrepancias entre la gammagrafía ósea y la TC y/o parámetros clínicos-analíticos.

El coste es otro factor a tener en cuenta que influye en el uso de la RMN y la biopsia guiada. Actualmente contamos con pocos estudios acerca de los costes a corto y largo plazo derivados de la transición de la biopsia convencional a la biopsia por fusión o guiada por RMN. Por un lado tenemos los altos costes de las técnicas avanzadas mencionadas con anterioridad y por otro la posible reducción del sobrediagnóstico y el sobretratamiento y por ende el ahorro consecuente de costes asociados. En un estudio publicado en acerca de la costoeffectividad se

compararon la biopsia de próstata tradicional guiada con ecografía y la biopsia de próstata guiada por imagen de RMN en el diagnóstico de cáncer de próstata. Fue un estudio de modelado europeo en donde concluyeron que los costes de ambas estrategias fueron similares y que la reducción de sobrediagnóstico y sobretratamiento condujo a una mejora de la calidad de vida de los pacientes ³³⁴. Sin embargo, son necesarios más estudios que puedan definir la implicación a largo plazo, y la utilización de esta como primera prueba diagnóstica.

1.8.3.7. Papel en la vigilancia activa (VA).

La VA es una estrategia segura en el cáncer de próstata de bajo riesgo pero continua siendo una continua preocupación el déficit de diagnóstico de cáncer de alto grado en pacientes incluidos en un régimen de VA. Sabemos que un 40% de los pacientes sometidos a vigilancia activa presentan tumores de mayor riesgo sin diagnosticar ^{191,335} y que hasta un 60% de los pacientes incluidos en este régimen necesitarán finalmente tratamiento ^{336,337}.

La resonancia magnética de próstata con estudio multiparamétrico (RMNmp) ya se ha adoptado en muchos protocolos de VA para seleccionar de manera adecuada a los pacientes y para controlar su evolución. Su uso de manera sistematizada en pacientes que van a ser sometidos a VA, apoyaría al clínico de manera más fiable a introducir al paciente en programa de VA y por ende evitaría el fenómeno de sobretratamiento de aquellos tumores de próstata que no tendrían repercusión en un futuro en la supervivencia del paciente.

Actualmente la UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda la realización de estudio de RMNmp en aquellos pacientes sometidos a programa de vigilancia activa. De esta manera se puede descartar patrón de enfermedad más agresivo no diagnosticado previamente mediante biopsia de próstata con muestreo convencional ³³¹.

Se realizó un estudio multicéntrico de ámbito nacional en nuestro país, que cubrió todos los territorios españoles, con 33 hospitales de ámbito comarcal y universitarios participantes e incluyendo un total de 1.151 pacientes, en el que se pretendía describir la utilización actual de la vigilancia activa por parte del Urologo identificando áreas de mejora. Como herramienta se utilizó un cuestionario con respuestas electivas dividido en 7 dominios con relación a

distintos aspectos de la vigilancia activa; el primero fue preguntas en relación con los especialistas a cargo de la VA. El segundo incluyó 11 preguntas acerca de los criterios de inclusión. El tercer dominio se centró en la caracterización inicial del cáncer de próstata incluido, con 5 preguntas acerca de la RMNmp y de los nuevos biomarcadores. El cuarto dominio realizaba preguntas sobre el periodo de confirmación. El quinto dominio se orientó al análisis del tiempo de seguimiento, con 7 preguntas sobre tiempos y herramientas usados en la estrategia de seguimiento. El sexto dominio contemplaba la indicación de biopsias de próstata no protocolizadas o por eventos sucedidos durante el seguimiento. Y, por último, el séptimo dominio estudió los diferentes criterios y razones para abandonar la VA mediante 10 preguntas, con una última focalizada en la edad de conversión a una estrategia de observación. Este estudio fue auspiciado por la AEU (Asociación Española de Urología) y realizado al amparo de la AEU/PIEM/2014/0001. Esta encuesta demuestra claramente cómo herramientas planteadas para mejorar la caracterización inicial del tumor como la biopsia transperineal, la RMNmp, los software de fusión y los nuevos biomarcadores, están claramente infrautilizadas. Antes de la realización de la biopsia de próstata protocolizada en el seguimiento, en 13 centros siempre se usaba la RMNmp (39,4%), mientras que el resto nunca la realizaba (60,6%)³³⁸.

En una revisión sistemática sobre el uso de RMNmp en pacientes candidatos a VA para evaluar la evidencia disponible quisieron dar respuesta a dos preguntas realizadas: ¿Puede la RMNmp detectar lesiones cancerosas clínicamente significativas en pacientes sometidos a VA? ¿Puede reemplazar el estudio RMNmp a la biopsia de próstata estandarizada para evaluar progresión de la enfermedad? Se observó una lesión en la RMN sospechosa de cáncer de próstata (RMN positiva) en dos tercios de los pacientes candidatos a entrar en un programa de VA. Una RMN positiva hace que la identificación de una enfermedad clínicamente significativa en la repetición de la biopsia sea más probable, especialmente cuando las biopsias están dirigidas a lesiones sospechosas. Los datos de prostatectomía radical muestran que la RMN positiva es más probable que se asocie con una supragraduación (puntuación de Gleason > 3 + 3) que una RMN negativa (43% frente a 27%). Una RMN positiva no es significativamente más probable que se asocie con un aumento de la estadificación en la prostatectomía radical (> T2) que una RMN negativa (10%

frente a 8%). Aunque la RMN es de interés en la monitorización de hombres en VA, faltan datos sólidos sobre el uso de la RMN en repetición en la VA. Se necesitan estudios prospectivos con definiciones claras de significación radiológica y progresión antes de poder adoptar este enfoque ¹⁷⁸.

Existe una dificultad intrínseca a la hora de informar el estudio RMNmp prostático. Recientemente se han publicados las recomendaciones derivadas del protocolo PRECISE, en el cual se aborda el modo de informar los resultados del estudio RMNmp durante el seguimiento de pacientes sometidos a programa de vigilancia activa. Este protocolo está diseñado sobre una robusta evidencia que respalda los diferentes cambios en la próstata objetivados en el estudio RMNmp durante el tiempo en el que un paciente se somete a este programa de vigilancia activa.

Se han publicado recientemente las recomendaciones del protocolo PRECISE para el modo de informar la RMNmp durante el seguimiento en VA. Este panel de recomendaciones debería ser recogido como una manera estandarizada en la que se pueden producir variaciones en la apariencia y medición del cáncer a través del tiempo de manera que puedan ser diferenciados de cambios que indiquen progresión a tumor clínicamente significativo ¹⁸⁰.

Actualmente seguimos todavía sin conocer si el uso de RMNmp en los programas de vigilancia activa es una medida costo-efectiva en nuestro país, aunque ya existen trabajos realizados en otros sistemas sanitarios que apuntan a una buena relación de costo-efectividad en este programa ¹⁸¹.

1.8.4. Biopsia prostática por fusión dirigida.

Los avances en técnicas de imagen nos han dado la posibilidad de realizar a tiempo real y superponer imágenes de RMN e imágenes de ecografía transrectal. Se le realiza al paciente un estudio RMNmp de próstata localizando con esto áreas sospechosas. Tras esto se realiza un barrido ecográfico transrectal, con el que se obtiene una imagen 3D de la próstata con un software apropiado, uniendo la imagen obtenida por RMN y ecografía transrectal (figura 36) ³³⁹. Esta aplicación de fusión de imágenes ha demostrado aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia de próstata respecto a la biopsia de próstata transrectal convencional ³⁴⁰.



Figura 36. Imagen por fusión 3D. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(5):295---302

La biopsia basada en software de fusión, a diferencia de la biopsia de fusión cognitiva, su software automatiza el complejo proceso de alineación de la imagen obtenida en RMN con la imagen obtenida en ecografía, y permite que los resultados obtenidos en manos expertas puedan ser alcanzados por otros urólogos. Con el software de fusión, un dispositivo mecánico superpone las imágenes obtenidas de ambas pruebas de imagen en tiempo real, reconstruyendo imágenes bidimensionales de la ecografía y la RMN para crear modelos tridimensionales.

La alineación de RMN y ecografía se conoce como registro. Este en ocasiones resulta complicado por los cambios de la forma de la próstata debido a la introducción de la sonda transrectal o debido al movimiento de la misma o del paciente. Realizar un registro excelente es fundamental para centrarse con precisión en las lesiones observadas en la RMN. Este puede ser rígido o elástico. El registro rígido realiza la superposición de imágenes en tiempo real por medio de una rotación simple o la amplicación, pero no realiza una compensación de los

cambios de forma de la próstata antes descritos ³⁴¹. Por lo contrario, en el registro elástico se intenta ajustar los cambios de forma identificados en la próstata ³⁴².

En el momento de la biopsia, se introduce una sonda del ecógrafo a través del recto. Con ecografía captamos las imágenes de la próstata en tiempo real. El ecógrafo debe de disponer un sistema informático (software de fusión anteriormente comentado) que permita superponer las imágenes obtenidas con la RMN y las obtenidas por la ecografía. Esta fusión de imágenes nos ofrece una imagen en 3D de la próstata muy precisa y permite dirigir la aguja para puncionar las zonas sospechosas de presentar cáncer de próstata. Es decir, con la fusión de imágenes (RMN-Ecografía) se ofrece la posibilidad de tomar con mucha precisión muestra de aquellas zonas sospechosas. El procedimiento se realiza con sedación, la aguja de punción se introduce por periné y los cilindros obtenidos se remiten al patólogo para poder determinar si en las zonas sospechosas biopsiadas existe cáncer y el grado de malignidad. Además de muestrear las zonas sospechosas por imagen, se suele realizar un mapeo dirigido por toda la zona, en ocasiones utilizando una plantilla (template). Los sistemas de software actualmente aceptados para la fusión de imágenes para RMN con imágenes ecográficas son los siguientes: BiopSee (MedCom), Artemis (Eigen), UroNav (In Vivo), Urostation (Koelis), Real-Time Virtual Sonography (Hitachi) y Virtual Navigator (Esaote).

El acceso transperineal (figura 37) de la biopsia aporta ventajas frente al clásico acceso transrectal. Evita tanto el posicionamiento manual inexacto de la guía de la aguja, como la deformación de la próstata por el movimiento coronal y sagital de la sonda ecográfica transrectal, permite la mantener la integridad de la fascia de Denonvilliers (aspecto importante teniendo en cuenta posibles intervenciones futuras) y disminuye la tasa de infecciones. Además es importante resaltar que permite un acceso a todas las zonas de la próstata, incluyendo la cara anterior de la misma de difícil acceso por vía transrectal en próstatas sobre todo voluminosas, aumentando de este modo el rendimiento diagnóstico de la técnica en tumores anteriores ³⁴³. Existen diversos protocolos estandarizados para potenciar la rentabilidad diagnóstica en la realización de biopsias transperineales estandarizadas, como es el protocolo de Ginsburg ³⁴⁴.



Figura 37. Biopsia prostática con acceso transperineal. Fuente: Actas Urol Esp. 2016;40(5):295-302.

La biopsia de próstata sistemática guiada por ecografía transrectal puede perder un 20-30% de diagnósticos de cáncer de próstata clínicamente significantes. En un estudio realizado en 180 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata bajo riesgo sometidos a manejo conservador (VA) mediante biopsia sistemática guiada por ecografía transrectal se evaluó el impacto significativo de una reestadificación mediante biopsia transperineal con mapeo prostático tridimensional y utilizando rejilla usada en branquiterapia. En la biopsia de reevaluación se observó que el 61,1% de los pacientes presentó enfermedad bilateral en ambos lóbulos (no diagnosticada previamente) y el 22,7% tuvo una supragraduación Gleason ≥ 7 con respecto al Gleason Score obtenido en la biopsia inicial ³⁴⁵. En un estudio retrospectivo realizado a 373 pacientes, se evaluó la realización de biopsia de próstata transperineal sistemática guiada por plantilla (template) a 294 pacientes con ≥ 1 biopsia transrectal sistemática guiada por ecografía previa negativa y 79 pacientes como biopsia previa. Para pacientes con 1,2 y ≥ 3 biopsias previas negativas la tasa de detección de cáncer de próstata fue 55.5%, 41.7%, y 34.4% respectivamente. El 55,5 % de los cánceres identificados fueron Gleason ≥ 7 . La mayor parte de los pacientes diagnosticados por cáncer tenían una localización multifocal. Ápex y cara anterior fueron localizaciones frecuentes en cuanto a localización ³⁴⁶.

En un trabajo reciente realizado en pacientes con PSA elevado y sin biopsia previa, Mozer et al. hallaron que la biopsia prostática por fusión dirigida detectó mayor número de cáncer de próstata clínicamente significativo y menor de cáncer de próstata clínicamente no significativo cuando se la compara con la biopsia transrectal dirigida por ecografía sistemática de 12 cilindros ³⁴⁷.

Un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos tuvo como objetivo comparar el rendimiento diagnóstico de la RMNmp-biopsia dirigida por fusión frente a la biopsia prostática sistemática guiada con ecografía transrectal. Entre 2007 y 2014 se reclutaron varones que tenían alteraciones en los niveles de PSA o tacto rectal y por ende eran candidatos para realización de una biopsia de próstata. Todos ellos fueron sometidos primero a RMNmp de prostata. A todos los que presentaron alteraciones por imagen, 1.003 varones, se les realizó en una misma sesión una biopsia clásica y una biopsia dirigida a la lesión sospechosa por imagen por fusión. El objetivo principal fue comparar la detección de cáncer de próstata de alto riesgo (Gleason score $\geq 4+3$); el objetivo secundario se centró en la comparación de la detección de cáncer de próstata de bajo riesgo (Gleason score 3+3 o baja carga 3+4) y la correlación en la estadificación del riesgo en comparación con el análisis anatomopatológico de la pieza prostática tras realización de prostatectomía radical. La biopsia estándar ampliada compuesta por la obtención de 12 cilindros diagnosticó un 17% más de tumores de bajo riesgo (213 vs 258 casos, $p < 0,001$) que la biopsia dirigida por fusión de imagen. Esta última diagnosticó un 30% más de tumores de alto riesgo (173 vs 122 casos, $p < 0,001$). En el 69% de los casos se produjo la coincidencia exacta de ambas técnicas de biopsia. La combinación de ambas técnicas permitió el diagnóstico de 103 casos más (22%), aunque el 83% de ellos fueron tumores de próstata de bajo riesgo. La biopsia dirigida por fusión presentó una mayor capacidad de diferenciar tumores de alto/intermedio de los de bajo riesgo frente a la biopsia clásica y frente a ambas técnicas combinadas, con un área bajo la curva de 0,73, 0,59 y 0,67 respectivamente, $p < 0,05$ en todas las comparaciones. En 170 pacientes se analizó toda la glándula prostática mediante estudio anatomopatológico detallado tras realización de prostatectomía radical, la capacidad predictiva de la biopsia por fusión para diferenciar de pacientes de bajo riesgo de los de

alto/intermedio fue superior a la biopsia estándar ³⁴⁸. Los resultados señalan una frecuencia de diagnóstico de cáncer de próstata del 69%, muy superior a la frecuencia de detección del 33% (en los casos de mayor tasa diagnóstica) descrita para la biopsia transrectal convencional en la literatura existente ³⁴⁹ y por tanto un aumento en la rentabilidad diagnóstica. La conclusión de una revisión sistemática de 15 estudios publicada por M. Valerio et al en 2015 donde incluían a 2.293 pacientes donde se comparaba el rendimiento diagnóstico de ambas modalidades diagnósticas (biopsia estándar aplicada y RMNmp biopsia dirigida por fusión). Los autores concluyen que la biopsia por fusión diagnóstica más tumores clínicamente significativos que la biopsia estándar usando un menor número de cores. Aunque estos mismos también afirman que hubo una heterogeneidad significativa de los estudios debido a diferentes criterios de inclusión de paciente y definición de cáncer significativo ³⁵⁰.

El beneficio del rendimiento diagnóstico de la biopsia guiada utilizando cualquiera de los métodos, fusión o cognitiva, ha sido evidente en numerosas series. Delongchamps et al. publicaron una serie de 391 pacientes sometidos a RMN y biopsia sistemática de 10 a 12 cilindros, los pacientes con lesiones sospechosas visualizadas en RMN también se sometieron a biopsia de próstata guiada por software de fusión y registro rígido y software de fusión y registro elástico. No hubo diferencia en la detección de biopsia de próstata. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre fusión rígida elástica ³⁵¹. Puech et al describieron una serie de 95 pacientes sometidos a biopsia de próstata sistemática de 12 cilindros combinada con biopsia guiada de 4 cilindros, dos cilindros se realizaron de forma cognitiva guiada con imagen previa de RMN y otros dos se realizaron utilizando el software de fusión. La biopsia guiada por imagen obtuvo un mayor índice de detección que fue clínicamente significativo (67% para biopsia guiada frente a 52 % de biopsia sistemática) En cuanto al rendimiento diagnóstico, la diferencia entre la fusión cognitiva (47%) y el software de fusión (53%) no fue estadísticamente significativa ³⁰³. En el estudio PROFUS se incluyeron de manera prospectiva 125 pacientes con imágenes en estudio RMNmp sospechosas para cáncer de próstata. De estos 67 no se habían sometido previamente a biopsia con anterioridad, 34 se habían sometido a una biopsia prostática previa con resultado posterior negativo, y 24 pacientes ya estaban diagnosticados de cáncer de próstata y estaban en programa de vigilancia

activa. Un urólogo mediante sistema de biopsia por fusión realizó la biopsia de las lesiones aparentes. Un segundo urólogo, que desconocía lo que había hecho el anterior realizó biopsia sistemática de 12 cilindros y biopsia cognitiva guiada por imagen de RMN de lesiones aparentemente sospechosas. En total se detectó cáncer de próstata con un score Gleason mayor o igual a 7 en el 23% de los pacientes sometidos a biopsia por fusión y en el 19% de los pacientes sometidos a biopsia guiada de manera cognitiva, no siendo esta diferencia significativa. La toma de muestras sistemática diagnosticó más cánceres con puntuación de Gleason 6 ³⁵². Olivier Wegelin et al realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar si la utilización de biopsia de próstata guiada por RMN ha aumentado la tasa de detección de cáncer de próstata en comparación a la biopsia de próstata transrectal y cual de las técnicas por imagen existentes actualmente que utilizan imagen guiada de RMN tiene una mayor tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo y por tanto un mayor rendimiento diagnóstico. Se realiza una comparación entre la biopsia guiada por imagen de RMN in bore (utilizando bobina endorectal y guía para obtener biopsia prostática), biopsia cognitiva guiada por imagen previa de RMN y biopsia por fusión de imagen de ecografía transrectal y RMN. Entre los estudios incluidos 11 usaron biopsia guiada por RMN in bore, 17 usaron biopsia por fusión y 11 biopsia cognitiva guiada por imagen de RMN, 4 estudios incluyeron la combinación de varias técnicas diagnósticas, en 34 estudios se realizaron de manera concurrente biopsia sistematizada guiada por ecografía transrectal. No hubo diferencia entre las técnicas que incorporaron imagen por RMNmp y la biopsia de próstata tradicional en cuanto a la detección global de cáncer de próstata (riesgo relativo [RR] 0.97 [0.90–1.07]). Las técnicas diagnósticas que combinaron imagen con RMN tuvieron una tasa superior de detección de cáncer de próstata significativo en comparación con la biopsia tradicional (RR 1.16 [1.02–1.32]), y una menor tasa de detección de cáncer de próstata insignificante (RR 0.47 [0.35–0.63]). Hubo una ventaja significativa para la detección global de cáncer de próstata para la biopsia guiada por RMN in bore en comparación con la biopsia cognitiva, esta ventaja no se observó en comparación con la biopsia por fusión, ni tampoco comparando la biopsia por fusión con la biopsia cognitiva. La heterogeneidad de los estudios, sobre todo para definir cáncer de próstata significativo fue la mayor

preocupación de los investigadores en cuanto a la robustez de los datos aportados³⁵³.

Existe un debate acerca si la biopsia por fusión debe realizarse sola o en combinación con biopsia sistemática de toda la próstata. Aunque Siddigui et al.³⁵⁴ y Rastinehad et al.³⁵⁵ describieran que el uso de biopsia por fusión de imagen solo perdería un 5% de diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativos, Le et al.³⁵⁶ describieron una pérdida del 17%, sugiriendo que la biopsia por fusión combinada con biopsia sistematizada de próstata obteniendo 12 cores aumentaba el rendimiento diagnóstico mejorando su precisión. En el estudio realizado por Radtke et al, tomando como referencia mapeo completo con biopsia de saturación transperineal usando plantilla (template), la biopsia por fusión como único método diagnóstico perdía un 15 % de tumores Gleason 3+4, por ello concluyen que la biopsia por fusión junto con la biopsia por saturación transperineal consiguen el máximo rendimiento diagnóstico, aunque también afirman que dada la variabilidad metodológica que existe actualmente en los estudios existentes, el verdadero valor de la tasa de tumores de próstata significantes omitidos al diagnóstico lo deben aportar aquellos estudios que realicen un análisis correlativo entre los datos aportados por la RMNmp, la biopsia por fusión y el estudio de la glándula prostática tras la realización de prostatectomía radical³⁵⁷.

II - JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

En la introducción hemos hecho referencia a que el riesgo de sobretratamiento en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata clínicamente localizado es real y, por tanto, dado el impacto negativo potencial de los tratamientos radicales en aspectos como la calidad de vida, suscita la preocupación por adoptar estrategias de manejo que limiten al máximo el riesgo de secuelas irreversibles, fundamentalmente las relacionadas con la disfunción eréctil y la continencia urinaria.

Si pudiésemos evitar el tratamiento en aquellos pacientes en los que el tumor nunca comprometerá su esperanza de vida (ni la calidad de vida por el desarrollo de síntomas locales o a distancia) limitaríamos el sobretratamiento, esto estaría en relación con el seguimiento activo. Un paso más adelante supone poder tratar focalmente, con una morbilidad mínima y a un coste asumible, aquellos tumores de bajo riesgo e intermedio que puedan ser identificados y localizados de forma fiable y reproducible evitando así la morbilidad asociada a los tratamientos radicales. En esto consiste la terapia focal del cáncer de próstata que ocuparía, por tanto, un lugar entre el seguimiento activo y los tratamientos radicales.

Hoy día, la principal limitación que encuentra el urólogo para indicar la terapia focal en el cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo o intermedio está en la falta de precisión diagnóstica topográfica e histopatológica del cáncer de próstata con las herramientas diagnósticas de la práctica clínica habitual. Por ello es inevitable y mandatorio realizar una adecuada caracterización tumoral (tanto en grado patológico como en localización topográfica) de la glándula prostática para realizar una correcta selección de aquellos pacientes que puedan ser candidatos a tratamiento con terapia focal.

Por todo ello creemos conveniente y justificado realizar un estudio que nos aporte información y evidencia al respecto, y valorar si existen características

clínico-patológicas en el momento del diagnóstico válidas para la identificación de pacientes subsidiarios a tratamiento con terapia focal y la capacidad de nuestro modelo de biopsias de próstata guiadas por ecografía transrectal para una adecuada caracterización tumoral, tanto topográfica como histopatológica, de la glándula prostática en el momento del diagnóstico. De esta forma nos podremos preguntar si es posible predecir con los medios convencionales la localización unilateral del tumor y no hallar errores de discordancia en el grado histológico y por tanto en la estadificación patológica.

2.1.1. Aporte original que supondría en el campo correspondiente.

El médico que ofrece terapia focal, debido a su necesidad de definir la topografía de la enfermedad, necesita establecer la ubicación, extensión y riesgo (en virtud del grado y la longitud máxima del núcleo de cáncer) por adelantado, ya que estos tres parámetros informan para la realización del tratamiento. No hemos encontrado trabajos que definan predictores clínico-patológicos al diagnóstico de pacientes para reconocer tumores apropiados a realizar tratamiento con terapia focal.

Con este trabajo determinaríamos los factores clínico-patológicos predictores de tumor patológicamente órgano-confinado y apropiado para terapia focal de entre los candidatos a priori.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS

3.1.1. Objetivo primario.

Nuestro objetivo primario es hallar la proporción de varones con cáncer de próstata estadio patológico pT2a (obtenido a partir del estudio anatomopatológico de la glándula prostática obtenida tras tratamiento mediante prostatectomía radical) de aquellos cuya biopsia prostática guiada por ecografía transrectal diagnóstica previa reflejaba cáncer de próstata unilateral, Gleason ≤ 7 (3+4), T1c-T2a, 2 o menos cilindros afectados con longitud cilindro afecto < 5 mm y/o $< 50\%$ del cilindro afecto; PSA < 15 . (según el National Comprehensive Cancer Network parámetros correspondientes para el diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio con factores favorables) y por tanto determinar los factores clínico-patológicos predictores de tumor patológicamente órgano-confinado y apropiado para terapia focal (pT2a) de entre los candidatos a priori.

3.1.2. Objetivo secundario.

En el segundo objetivo valoraremos el grado de precisión de estadiaje, graduación y de localización tumoral en pacientes con cáncer de próstata diagnosticados mediante realización de biopsia prostática guiada por ecografía transrectal comparando el grado de concordancia entre la biopsia prostática y el resultado del análisis topográfico anatomopatológico de localización tumoral de la pieza final (glándula prostática) obtenida en el tratamiento mediante prostatectomía radical. También determinaremos la existencia de características encontradas en la biopsia de próstata que puedan predecir la unilateralidad tumoral en la pieza final.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

4.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

4.1.1. Tipo de estudio.

Para nuestro objetivo primario se realizó un estudio epidemiológico observacional retrospectivo multicéntrico de ámbito nacional denominado Estudio Epidemiológico Observacional de la Progresión de la Enfermedad y el Abordaje Terapéutico en Pacientes con Cáncer de Próstata en España (GESCAP, Grupo Español de Cáncer de Próstata). Desde la Asociación Española de Urología, basándose en la estructura organizativa del Sistema Nacional de Salud español, distribuido en áreas sanitarias bien definidas, se propuso llevar a cabo un registro de cáncer de próstata de base hospitalaria con la finalidad de conocer no solo la incidencia de la enfermedad, sino también el perfil clínico de los pacientes con cáncer de próstata de nuevo diagnóstico. Este fue un estudio de ámbito nacional en el contexto del Sistema Nacional de Salud, con la finalidad de recoger la totalidad de nuevos casos diagnosticados de cáncer de próstata (adenocarcinoma de próstata) en el año 2010 en áreas que cubriesen en total al menos el 20% de la población española, para a partir de los mismos estimar la incidencia a nivel nacional. Adicionalmente, se pretendía recopilar información de las variables clínicas en el momento del diagnóstico, describir las tasas de incidencia en las distintas regiones participantes y cómo analizar la heterogeneidad en los procesos diagnósticos del cáncer de próstata entre las distintas regiones participantes. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Para nuestro objetivo secundario se realizó un estudio epidemiológico observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el período comprendido entre 2008 y 2012 por el Servicio de Urología del Hospital Universitario Morales Meseguer (área VI del Servicio Murciano de Salud, Murcia)

a través de biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal realizada por elevación de PSA o por tacto rectal anómalo, y tratados a posteriori mediante prostatectomía radical como alternativa terapéutica total.

4.1.2. Período analizado.

Para nuestro objetivo primario se incluyeron, según la práctica clínica habitual, los datos de todos los pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de próstata mediante confirmación histopatológica, en cualquier estadio, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010.

Para nuestro objetivo secundario se incluyeron 100 pacientes pertenecientes al Servicio de Urología del Hospital Universitario Morales Meseguer (Área VI de salud del Servicio Murciano de Salud) diagnosticados y tratados de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical en el período comprendido entre Enero de 2008 y Enero de 2012.

4.1.3. Población y muestras del estudio.

Para esta tesis doctoral se han utilizado 2 tipos de muestras de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata.

Para nuestro objetivo primario participaron un total de 25 hospitales públicos con área sanitaria conocida seleccionados: H. Gregorio Marañón, Madrid H. Clínic i Provincial, Barcelona, H. Ramón y Cajal, Madrid, H. 12 de Octubre, Madrid, Fundación Puigvert, Barcelona, H. Univ. de Bellvitge, Barcelona, H. Puerta del Hierro, Madrid, H. Río Hortega, Valladolid, H. Clínico Universitario, Valencia, H. General, Valencia, H. Virgen del Rocío, Sevilla, H. Virgen de las Nieves, Granada, H C I H Málaga, H. General Universitario, Alicante, H. Clínico, Zaragoza, H. Carlos Haya, Málaga H d B t Bilbao, H. Virgen de la Macarena, Sevilla, H Universistario Sofía H. de Basurto, Bilbao, H. Univ. Central, Asturias, H. Univ. Reina Sofía, Córdoba, H. Morales Meseguer, Murcia, H Vall d'Hebrón Complejo Hospitalario Univ. A Coruña (CHUAC), H. Univ. de Canarias, Sta. Cruz de Tenerife, H. Vall d Hebrón, Barcelona, H. Infanta Cristina, Badajoz, H. Virgen de la Salud, Toledo, asegurándose de que la distribución por edad de la

población de referencia de cada hospital era muy similar a la media nacional. En cada centro se incluyeron, según la práctica clínica habitual, los datos de todos los pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de próstata mediante confirmación histopatológica, en cualquier estadio, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010. Se excluyeron del estudio los casos diagnosticados en el centro, pero que no pertenecían a la población de referencia de cada hospital. Así, la población de estudio incluyó 4.933.940 varones pertenecientes al área de referencia de los hospitales participantes, que representa el 21,8% de la población masculina de España.

La población del estudio derivado del objetivo secundario incluyó 100 varones diagnosticados de cáncer de próstata en el período comprendido entre 2008 y 2012 por el Servicio de Urología del Hospital Universitario Morales Meseguer (Murcia) a través de biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal realizada por elevación de PSA o por tacto rectal anómalo, y tratados a posteriori mediante prostatectomía radical como alternativa terapéutica total. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de dicha muestra.

4.1.4. Fuente de información.

Para nuestro objetivo primario los datos se obtuvieron de la historia clínica y de los registros de confirmación histopatológica de los Servicios de Anatomía Patológica de sus respectivos hospitales de referencia. Para asegurar la calidad y la homogeneidad de los datos recogidos se realizó una monitorización intensiva por una persona externa independiente en cada uno de los centros participantes.

Para complementar mi formación clínica acerca de la terapia focal, desarrollé una estancia en el Hospital University Colleague London Hospital, apoyada con la tutorización del Dr. Emberton durante el mes de Junio de 2015.

Para nuestro objetivo secundario los datos referente a los pacientes candidatos a inclusión se obtuvieron de la historia clínica, el informe urológico de biopsia de próstata realizado por el Servicio de Urología del Hospital Universitario Morales Meseguer (Murcia), el informe patológico de biopsia de próstata realizado por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Morales Meseguer (Murcia) y el informe final de pieza obtenida tras

la realización de prostatectomía radical realizado por el Servicio de Anatomía Patológica.

4.1.5. Variables del estudio.

En nuestro objetivo primario para cada paciente se recopilaron, en un cuaderno de recogida de datos específico del estudio, variables sociodemográficas (edad, etnia, área geográfica), variables clínicas (peso, talla, IMC, antecedentes familiares de cáncer de próstata, sintomatología del paciente, comorbilidades, tacto rectal, PSA total, volumen prostático medido por ecografía transrectal) y variables histopatológicas para la confirmación del diagnóstico de cáncer de próstata (número de cilindros obtenidos, número de cilindros positivos, longitud máxima de cilindro afecto, histología, unilateralidad-bilateralidad, puntuación de Gleason y estadio clínico TNM) según práctica clínica habitual de cada centro.

Para la clasificación de estadio clínico se consideró la clasificación TNM del 2009 y para la distribución según el riesgo de progresión se consideró la clasificación de D'Amico.

Para nuestro objetivo secundario las variables que se han analizado pueden dividirse en tres grandes bloques según el momento en el que se han dispuesto de ellas: pre-biopsia, post-biopsia y análisis de la pieza final tras prostatectomía radical.

Las variables pre-biopsia fueron todas aquellas variables clínicas o analíticas de las que se dispuso antes de la realización de las biopsias de próstata: edad, grupo de edad, número de biopsia, tacto rectal sospechoso, grado prostático al tacto rectal, PSA total, densidad de PSA, PSA L/T, volumen prostático ecográfico.

Las variables post-biopsia fueron todas aquellas obtenidas generalmente tras el análisis anatomopatológico de las mismas: histología, estadio clínico, puntuación Gleason total, patrón Gleason primario, grupo Gleason, patrón Gleason secundario, cN (estadio clínico ganglionar), cM (estadio clínico metastásico), nº de cilindros prostáticos (número de cilindros obtenidos en cada biopsia), nº de cilindros con cáncer (número de cilindros afectados por cáncer de próstata en cada procedimiento de biopsia de próstata), porcentaje máximo de cilindro afecto (porcentaje máximo de cilindro afecto en cada procedimiento de

biopsia de próstata), longitud mm (longitud máxima de cilindro afecto en cada procedimiento de biopsia de próstata). localización topográfica afecta (división topográfica de glándula prostática en 4 sectores de manera bilateral, siendo estos lateral, medial, base y ápex, derecho e izquierdo) y número de sectores afectos, neoplasia en lóbulo derecho (presencia de neoplasia en lóbulo derecho), neoplasia en lóbulo izquierdo (presencia de neoplasia en lóbulo izquierdo), unilateralidad, multifocalidad en biopsia (afectación de más de un sector en la biopsia), neoplasia en ápex derecho, neoplasia en ápex izquierdo, neoplasia en medial derecho, neoplasia en medial izquierdo, neoplasia en base derecha, neoplasia en base izquierda, neoplasia en lateral derecha, neoplasia en lateral izquierda, presencia de microcarcinoma.

Las variables de la pieza final fueron todas aquellas obtenidas tras el estudio de la glándula tras realización de prostatectomía radical: tipo de intervención (cirugía abierta vs cirugía laparoscópica), realización de linfadenectomía, puntuación Gleason total, Gleason primario de la pieza quirúrgica, Gleason secundario de la pieza quirúrgica, Grupo Gleason, estadio patológico, pN, histología, neoplasia lóbulo lateral derecho (pieza), neoplasia lóbulo lateral izquierdo (pieza), neoplasia ápex izquierdo (pieza), neoplasia lateral izquierdo (pieza), neoplasia base izquierda (pieza), neoplasia medial izquierda (pieza), neoplasia ápex derecho (pieza), neoplasia lateral derecho (pieza), neoplasia base derecho (pieza) y neoplasia medial derecho (pieza), unilateralidad (afectación neoplásica de la pieza de manera unilateral, afectando a lóbulo derecho o izquierdo), multifocalidad en la pieza (afectación de más de un sector en la pieza), supragradación (en relación a score Gleason obtenido con la biopsia y la pieza), infragradación (en relación a score Gleason obtenido con la biopsia y la pieza), coincidencia gradación (coincidencia entre la gradación obtenida con la biopsia y la pieza), coincidencia topográfica (coincidencia total en número y tipo de sector topográfico).

4.1.6. Análisis estadístico de los datos.

Se aplicaron sobre los datos reglas de coherencia interna y rangos para controlar las incoherencias y/o correcciones en la recogida de datos y la

tabulación. El análisis estadístico se llevará a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows.

Para nuestro primer objetivo, se ha realizado un estudio analítico descriptivo (media, desviación estándar, mediana, frecuencia porcentual) de las variables sociodemográficas, de los datos correspondientes a antecedente familiares de cáncer de próstata, de datos correspondientes a sintomatología asociado a cáncer de próstata, de variables clínicas correspondientes a comorbilidad asociada a cáncer de próstata, de variable clínica correspondiente a tacto rectal sospechoso de malignidad, de variables clínicas correspondientes a PSA y volumen prostático medido con ecografía transrectal y de variables clínicas correspondientes a Gleason y estadificación TNM.

Para la determinación de factores clínico-patológicos predictores de tumor patológicamente órgano-confinado y apropiado para terapia focal de entre los candidatos a priori se realizaron análisis descriptivos (frecuencia, porcentaje) de las variables pieza cumple criterios de terapia focal, Estadío Clínico obtenido en la biopsia de próstata, Estadío Patológico obtenido de la pieza final tras prostatectomía radical, Gleason obtenido en la biopsia de próstata, Gleason obtenido en la pieza final tras prostatectomía radical, Número de Cilindros Afectos obtenido en la biopsia de próstata y PSA. Se realizó un estudio univariante de las siguientes variables para identificar factores predictores independientes. La variable Estadío fue tratada como una variable nominal, se realizó estudio de comparación de proporciones mediante el Test Chi-Cuadrado entre Estadío Patológico de la pieza y el Estadío Clínico de la biopsia al diagnóstico, y entre Estadío Clínico y pacientes cuya pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal. La variable Gleason fue tratada como una variable nominal, se realizó estudio de comparación de proporciones mediante el Test Chi-Cuadrado entre Gleason de la pieza quirúrgica y el Gleason de la biopsia al diagnóstico, y entre Gleason diagnóstico y pacientes cuya pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal. La variable Número de Cilindros Afectos fue tratada como una variable ordinal, se realizó estudio de comparación de proporciones mediante el Test Chi-Cuadrado entre Número de Cilindros Afectos al diagnóstico y pacientes cuya pieza final tras prostatectomía radical cumple

criterios de realización de terapia focal. La variable PSA fue tratada como variable continua, tras la realización del test paramétrico Kolmogorow-Smirnov no alcanzó la normalidad, por lo que para la realización del análisis univariante se utilizó el test no paramétrico de comparación de medias Test de Mann-Whitney de los pacientes que si cumplieron criterios para terapia focal en la pieza final y aquellos que no. También utilizó un modelo multivariante realizado empleando la técnica de regresión logística para analizar la contribución de las variables Gleason al diagnóstico, PSA (transformado mediante logaritmo), Estadio Clínico y Número de Cilindros Afectos a la variable pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal.

Para nuestro objetivo secundario se ha realizado un estudio analítico descriptivo (media, desviación estándar, mediana, frecuencia porcentual) de variables sociodemográficas, exploración física, de variables clínicas correspondientes a Exploración Física, PSA y Volumen Prostático medido con ecografía transrectal, variables clínico-patológicas correspondientes biopsia de próstata, variables clínico-patológicas correspondientes a la localización topográfica de cáncer en la biopsia de próstata, variables clínico-patológicas correspondientes a pieza tras prostatectomía radical, variables clínico-patológicas correspondientes a localización topográfica de cáncer en la pieza final tras realización de prostatectomía. Se realizaron análisis de concordancia mediante el uso del test estadístico Coeficiente de Kappa entre las variables clínico-patológicas Unilateralidad en biopsia y Unilateralidad de la pieza quirúrgica, las variables clínico-patológicas Neoplasia Ápex Izquierdo en biopsia y pieza quirúrgica, las variables clínico-patológicas Neoplasia Lateral Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica, las variables clínico-patológicas Neoplasia Base Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica, las variables clínico-patológicas Neoplasia Medial Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica, las variables clínico-patológicas Neoplasia Ápex Derecho en biopsia y pieza quirúrgica, las variables clínico-patológicas Neoplasia Lateral Derecho en biopsia y pieza quirúrgica, las variables clínico-patológicas Neoplasia Base Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.

Para la realización del análisis de variables clínico-patológicas correspondientes a la biopsia de próstata predictoras de Unilateralidad en la pieza

se realizó la prueba de Levene de igualdad de varianzas y el Test T de Student de comparación de medias de PSA entre los pacientes que cumplen criterio de Unilateralidad en la pieza quirúrgica y los que no, análisis descriptivo (frecuencia) de Tacto Rectal Sospechoso y Unilateralidad en la pieza quirúrgica y análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables Tacto Rectal Sospechoso y Unilateralidad de la pieza quirúrgica, análisis descriptivo (frecuencia) de Número de Cilindros Positivos y Unilateralidad en la pieza quirúrgica y análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables Número de Cilindros Positivos y Unilateralidad de la pieza quirúrgica, análisis descriptivo (frecuencia) de Grupo Gleason y Unilateralidad en la pieza quirúrgica y análisis estadístico Chi-Cuadrado de Grupo Gleason y Unilateralidad de la pieza quirúrgica, análisis descriptivo (frecuencia) de Estadío Clínico y Unilateralidad en la pieza quirúrgica, análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables Estadío Clínico y Unilateralidad de la pieza quirúrgica, análisis descriptivo (frecuencia) de Unilateralidad en biopsia de próstata y Unilateralidad en la pieza quirúrgica y análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables Unilateralidad en biopsia de próstata y Unilateralidad de la pieza quirúrgica, análisis descriptivo (frecuencia, media y desviación estándar) de Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto en biopsia de próstata y Unilateralidad en la pieza quirúrgica y prueba de Levene de igualdad de varianzas y el Test T de Student de comparación de medias de Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto en biopsia de próstata entre los pacientes que cumplen criterio de Unilateralidad en la pieza quirúrgica y los que no.

Para el objetivo mencionado anteriormente, también se realizó un análisis de regresión logística multivariante donde se introdujeron las variables que mostraron significación estadística en su asociación univariante con la variable Unilateralidad_pieza, estas fueron PSA total, cT y Tacto Rectal Sospechoso.

4.1.7. Nivel de significación.

Se han realizado estimaciones de algunos parámetros mediante el intervalo de confianza del 95%. Se han considerado diferencias significativas para valores de p menores de 0,05.

4.1.8. Programa informático.

Los datos recogidos en los CRD se tabularon en una base de datos específica para el estudio, creada utilizando el software estadístico SPSS 20.0.

4.1.9. Cumplimiento normas éticas y legales.

El protocolo del estudio para nuestro objetivo primario fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (anexo 1).

4.1.10. Limitaciones del estudio.

Para la realización de nuestro objetivo secundario, en numerosos casos, dado que el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Morales Meseguer (Murcia) no ha realizado un detallado mapa topográfico de la afectación en la pieza final, nos hemos tenido que limitar a categorizar en afectación de lóbulo derecho o izquierdo (en pieza final).

4.2. EXPLICACIÓN DEL PROTOCOLO DE BIOPSIAS DE PRÓSTATA.

Los criterios de indicación para biopsias de próstata en el Hospital Universitario Morales Meseguer (Murcia) se consensuaron tras una revisión bibliográfica realizada en el año 2006 y se basan en 4 factores: esperanza de vida, tacto rectal, PSA total y PSA libre/total (figura 38).

Siempre que en el tacto rectal se palpe la presencia de nódulos aumentados de consistencia en la superficie posterior de la próstata, las biopsias de próstata están indicadas, sea cual sea el nivel de PSA y PSA libre/total. Respecto a los valores de PSA total, son precisas 2 o más determinaciones por encima de los límites consensuados en nuestro protocolo, separadas entre sí al menos 1 mes y asociadas a análisis de orina sin datos de infección urinaria. Cuando el paciente sea menor de 60 años el punto de corte de PSA es de 2,5 ng/ml. Cuando la esperanza de vida sea menor de 5 años el punto de corte asciende a 20 ng/ml. Para el resto de pacientes, el punto de corte es de 4 ng/ml. Respecto a los valores de PSA libre/total en varones menores de 60 años con PSA total entre 2,5 y 4

ng/ml, el punto de corte de PSA libre/total es de menos de 16%. En pacientes con esperanza de vida mayor de 10 años y un PSA total entre 4 y 10 ng/ml, el punto de corte de PSA libre/total asciende al valor estándar de 20%.

Para pacientes con una esperanza de vida de entre 5 y 10 años, el punto de corte de PSA libre/total para PSA total entre 4 y 10 ng/ml vuelve a ser menor de 16% para evitar biopsias con poca capacidad diagnóstica para el cáncer de próstata debido a los frecuentes rangos de PSA elevados en esa franja de edad asociados a hiperplasia benigna de próstata.

TR	EV/Edad	PSA total (ng/ml)	PSA L/T	INDICACIÓN DE BIOPSIA	
Normal	Edad <60 años	2.5-4	<16%	sí	
			≥16%	no	
		4-10	<20%	sí	
			≥20%	no	
		≥10	-	sí	
		EV >10 años	4-10	<20%	sí
	≥20%			no	
	≥10		-	sí	
	EV 5-10 años		4-10	<16%	sí
			4-10	≥16%	no
	≥10		-	sí	
	EV <5 años	≥20	-	sí	
Sospechoso	Cualquier edad, PSA y L/T			sí	

Figura 38. Criterios de indicación de biopsias de próstata del HMM. TR: tacto rectal; EV: esperanza de vida; PSA L/T: PSA libre/total.

El procedimiento se lleva a cabo en el hospital de día, sin necesidad de ingreso, ni de protocolo de cirugía mayor ambulatoria, bajo anestesia local (2-5 ml en cada ángulo vesículo-prostático) y cobertura antibiótica (generalmente fluorquinolonas 5 días) con un dispositivo de biopsias de un solo uso con una aguja de 18 G (1,2 mm) y 18 mm de longitud de penetración de tejido por cilindro. Cada cilindro correspondiente a un sector diferente se depositó por separado a formol y se enviaron las muestras obtenidas al Servicio de Anatomía Patológica para estudio. La semana previa al procedimiento el paciente debe abandonar toda medicación antiagregante y anticoagulante. Además, el día de la biopsia, el paciente realiza, en su domicilio, un enema de limpieza, para disminuir la cantidad de materia fecal existente en la ampolla rectal y evitar infecciones secundarias al procedimiento.

El protocolo o esquema de biopsias de próstata es del tipo de protocolo ampliado, que contempla la división anatómica prostática de McNeal y la complementa haciendo una división topográfica de la próstata en lateral, medial, basal y apical. Las muestras se toman generalmente en la zona periférica y el número de cilindros tomados depende del volumen prostático hallado mediante la ecografía transrectal, con el objetivo de biopsiar el tejido prostático de forma proporcional al tamaño de la glándula, por lo que se tomarán diferente número de cilindros según sea el volumen de la misma (tabla 15).

Volumen Prostático	Cilindros	Basales	Apicales	Laterales	Mediales
≤35 cc	12	2	2	1	1
35-45 cc	14	2	2	2	1
> 45 cc	16	2	2	2	2

Tabla 15. Protocolo volumen dependiente del hospital Morales Meseguer. Los cilindros de cada región se refieren a un lóbulo, por lo que debe multiplicarse por 2 para obtener el total de cilindros.

Asimismo, se especifica cómo y dónde tomar las muestras prostáticas. En el ápex las muestras deben de ser parauretrales y del cuerno anterior prostático

(incidiendo de forma perpendicular al recto) con objeto de tomar muestras de la cara anterior prostática, en las zonas laterales (considerándose aquellas en donde el corte transversal ecográfico no presenta zona transicional, sino solo zona periférica) se toman periapicales y peribasales laterales, en las bases se toman cilindros pararrectales en zona basal lateralizada y lateral a la inserción seminal, mientras que las tomas mediales (zona clásica lateral) toman parte de zona transicional en periapicales y peribasales mediales.


4.2.1. Fuentes de información.

4.2.1.1. Informe urológico de biopsia de próstata.


Este informe realizado por el urólogo que lleva a cabo las biopsias de próstata incorpora la información clínica y analítica del paciente en el momento previo a las biopsias de próstata. De este informe se ha obtenido los siguientes datos: edad, PSA total, PSA libre/total, tamaño prostático al tacto rectal, sospecha de cáncer de próstata al tacto rectal, descripción ecográfica de la próstata y vesículas seminales, número de cilindros prostáticos tomados durante el procedimiento y número de cilindros de vesículas seminales tomados (anexo 2).

4.2.1.2. Informe patológico de las biopsias de próstata.

Este informe es generado por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Morales Meseguer (Murcia) después de analizar cada cilindro enviado tras la realización de las biopsias de próstata. De este informe se ha extraído la presencia de cáncer de próstata en los cilindros analizados, tanto prostáticos como de vesículas seminales, los patrones Gleason así como su grado sumatorio, el porcentaje de tejido afectado por el cáncer de próstata, la invasión perineural, la invasión vascular, la invasión linfática y la invasión grasa por el cáncer de próstata. Así mismo el informe ofrece un campo de texto aclaratorio donde se ha podido comprobar si las biopsias de vesículas seminales contenían muestras suficientes (figura 39).



Servicio de Patología
Protocolo diagnóstico de BAG prostáticas



Apellidos y nombres
N° Historia
N° SS.
Edad
N° BIOPSIA

México anterior
PGA
LI (%)
Tacto rectal
Cirugía

Paciente
18
Mr. Silveira para, Sr. Silva
Mr. Luis Rojas (Mr. Rojas). Zona adenocarcinoma mayor de los vesículos. Sin áreas nodulares prostaticas.

MUESTRA	CILINDROS afectados/emitidos	HISTOPATOLOGÍA	En caso de carcinoma:		
lobulo izquierdo, ápex	0/2	sin hallazgos de interés	Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
lobulo izquierdo, zona medial	0/1	sin hallazgos de interés	Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
lobulo izquierdo, zona lateral	0/1	sin hallazgos de interés	Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
lobulo izquierdo, base	0/2	sin hallazgos de interés	Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
lobulo derecho, ápex	0/2	sin hallazgos de interés	Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
lobulo derecho, zona medial	0/1	sin hallazgos de interés	Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
lobulo derecho, zona lateral	0/1	sin hallazgos de interés	Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
lobulo derecho, base	0/2	sin hallazgos de interés	Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
vesículas seminales	1/2	carcinoma	Longitud agregada (mm)	7	Porcentaje afecto 32%
			Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
			Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
			Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
			Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
			Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto
			Longitud agregada (mm)		Porcentaje afecto

SUMARIO

GRADO SUMATORIO DE GLEASON Gleason primario 90% + Gleason secundario 5%

¿Existe algún área indiferenciada? (Gleason simple, 5) → Longitud agregada (mm) → Porcentaje sobre el total remitido

¿Invasión perineural? ¿Invasión linfática? ¿Invasión vascular? ¿Afectación gástrica?

Porcentaje global tejido tumoral / tejido enviado:

¿Es un "carcinoma de volumen mínimo" o "microcarcinoma"? (Foco único < 1mm)

COMENTARIOS

No identificado, en la toma afectada, glándula seminal normal.

El porcentaje del sector indiferenciado sobre la totalidad del material remitido es del 0,3%.

Recibido 08/10/10
Informe 15/10/10
Prescrito Dr.

Figura 39. Informe patológico de las biopsias de próstata.

V - RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. OBJETIVO PRIMERO.

5.1.1. Descripción de la muestra.

La población de estudio incluyó 4.933.940 varones pertenecientes al área de referencia de los hospitales participantes, que representa el 21,8% de la población masculina de España.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Paciente varón que acude a consultas de urología y es diagnosticado de cáncer de próstata (diagnóstico de novo de forma exclusiva).
- Paciente con cáncer de próstata con diagnóstico histológico (adenocarcinoma de próstata) confirmado entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2010.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Paciente con diagnóstico anterior al 1 de enero de 2010 o posterior al 31 de diciembre de 2010.
- Paciente sin confirmación histológica de cáncer de próstata dentro del intervalo del periodo de recogida de datos: 1 de enero - 31 de diciembre de 2010.

Se incluyeron en el análisis los datos de 4.087 casos nuevos de cáncer de próstata de pacientes que acudieron a consulta de Urología.

5.1.1.1. Análisis de descriptivo de variables sociodemográficas.

En la tabla 16 y figura 40 expondremos el análisis descriptivo (media, mediana, desviación estándar, mínimo, máximo y frecuencia porcentual) relacionado con variables sociodemográficas tales como *Edad*, *Peso*, *Talla*, *IMC* (índice de masa corporal) y *Etnia*.

	MEDIA	D.T	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Edad	68,98	8,15	69,00	33,00	99,00
Peso	78,80	11,39	78,00	40,00	150,00
Talla	169,23	6,88	170,00	124,00	198,00
IMC calculado	27,49	3,64	27,08	12,08	47,27

Tabla 16. Análisis descriptivo (media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo) de *Edad, Peso, Talla e IMC*.

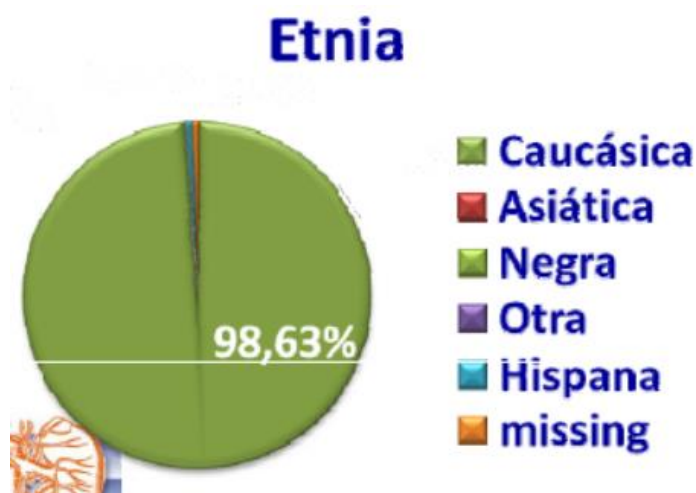


Figura 40. Análisis descriptivo (porcentaje) de Etnia.

5.1.1.2. Análisis descriptivo de datos correspondientes a Antecedente Familiares de cáncer de próstata.

En la figura 41 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de variables clínicas relacionado con *Antecedentes Familiares* de cáncer de próstata. El 92,95% de los casos con antecedentes familiares eran padres y/o hermanos.

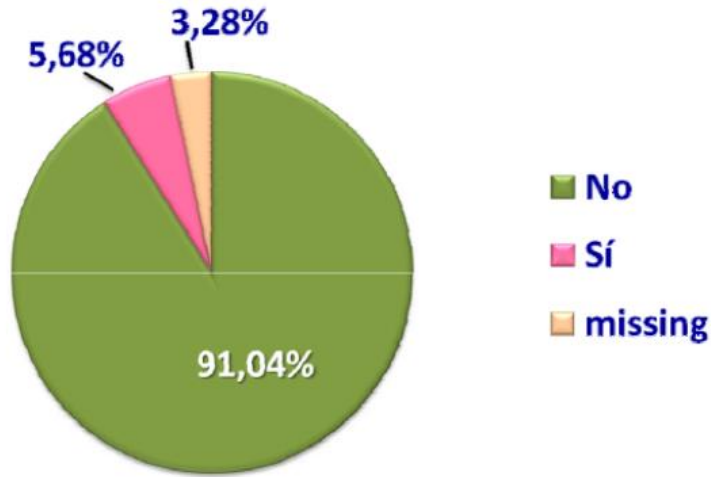


Figura 41. Análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de Antecedentes Familiares.

5.1.1.3. Análisis descriptivo de datos correspondientes a Grupo de Edad.

En la figura 42 exponemos el análisis descriptivo de frecuencia de casos de la variable Grupos de Edad.

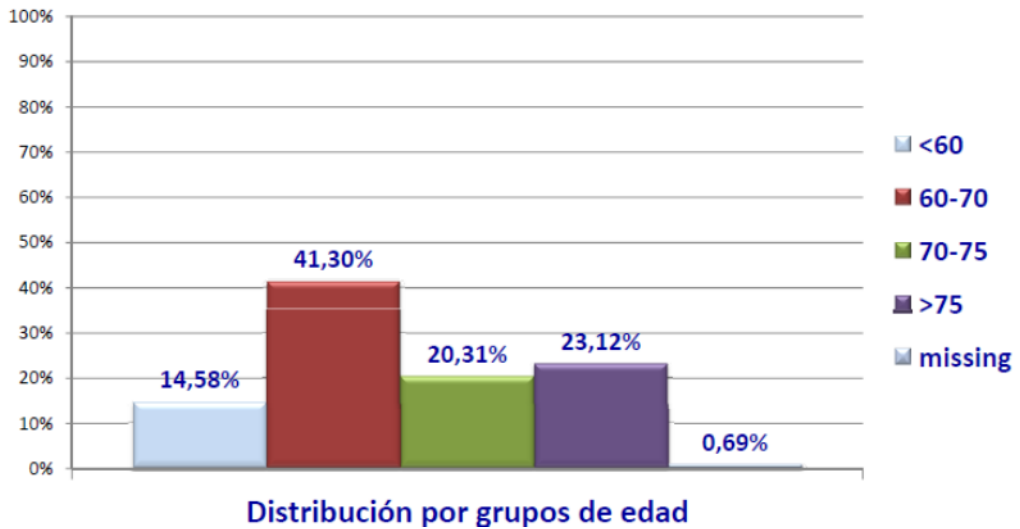


Figura 42. Análisis descriptivo de frecuencia de la variable Grupos de Edad.

5.1.1.4. Análisis descriptivo de datos correspondientes a Sintomatología Asociado a tumor.

En la figura 43 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de variable clínica relacionada con *Sintomatología Asociada a tumor*. Únicamente el 11,62% de los pacientes presentaban síntomas asociados al tumor en el momento del diagnóstico.

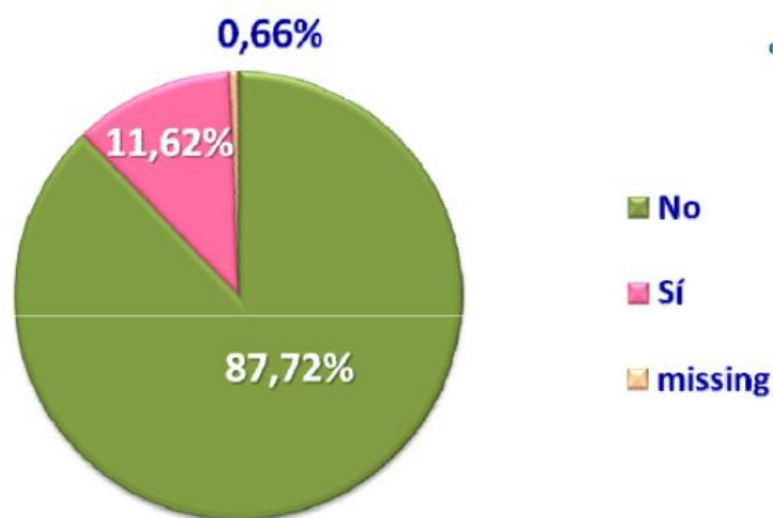


Figura 43. Análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de variable clínica relacionada con Sintomatología Asociada a tumor.

En la figura 44 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de la variable clínica relacionada con los tipos de *Síntomas Asociados a tumor*. Dentro del grupo de «otros síntomas», el 82,4% de los pacientes presentaron síntomas urinarios incluyendo «prostatismo» o «patología prostática».

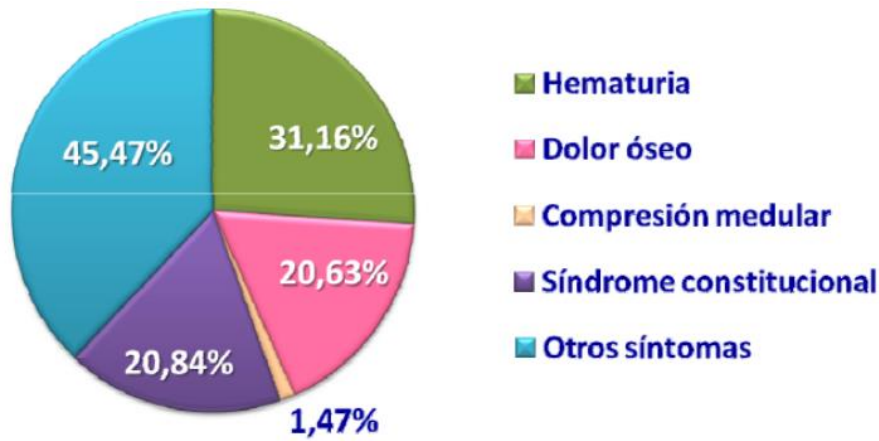


Figura 44. Análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de la variable clínica relacionada con los tipos de Síntomas Asociados a tumor.

5.1.1.5. Análisis descriptivo de variables clínicas correspondientes a Comorbilidad Asociada a cáncer de próstata.

En la tabla 17 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia absoluta y frecuencia porcentual) de la variable clínica *Comorbilidad Asociada*, incluyendo como esta disfunción eréctil, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y enfermedad endocrino-metabólica.

CON ALGUNA COMORBILIDAD		
	Frecuencia	%
Sí	2.541	62,20
No	1.545	37,80
Total	4.086	99,98
Missing	1	0,02

Tabla 17. Análisis descriptivo relacionado con la frecuencia absoluta y frecuencia porcentual de la variable clínica *Comorbilidad Asociada*.

5.1.1.6. *Análisis descriptivo de variable clínica correspondiente a Tacto Rectal Sospechoso de malignidad.*

En la figura 45 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de la variable clínica *Tacto Rectal Sospechoso* de malignidad a la exploración física durante el diagnóstico. Solo en un tercio de los tactos rectales realizados se detectó malignidad.

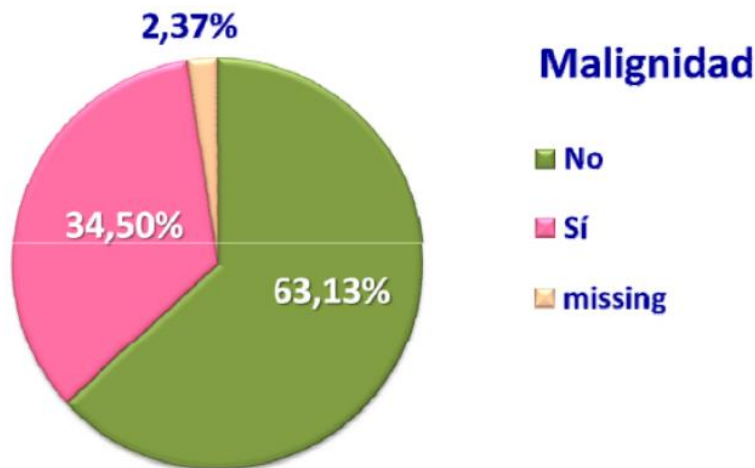


Figura 45. Análisis descriptivo relacionado con la frecuencia porcentual de pacientes que presentó tacto rectal sospechoso de malignidad a la exploración física durante el diagnóstico.

5.1.1.7. *Análisis descriptivo de variables clínicas correspondientes a PSA y Volumen Prostático medido con ecografía transrectal.*

En la tabla 18 exponemos el análisis descriptivo (media, mediana, desviación típica, máximo, mínimo, percentil 25 y 75) de variables clínicas correspondientes a *PSA* y *Volumen Prostático* medido con ecografía transrectal.

RESULTADOS DE LA ECOGRAFÍA DE PRÓSTATA						
	media	D.T.	mediana	Pc25-Pc75	mínimo	máximo
Volumen (cc)	44,43	23,02	39,00	29 y 54	-	194,00
Residuo (mL)	14,20	92,22			-	2.000,00
RESULTADOS DEL VALOR PSA						
	media	D.T.	mediana	Pc25-Pc75	mínimo	máximo
PSA (ng/ml)	25,00	95,33	8,00	5,63 y 13,55	1,01	2.254,00

Tabla 18. Exponemos el análisis descriptivo (media, mediana, desviación típica, máximo, mínimo, percentil 25 y 75) de variables clínicas correspondientes a PSA y volumen prostático.

5.1.1.8. *Análisis descriptivo de variables clínicas correspondientes a Gleason al diagnóstico y estadificación clínica TNM.*

En el Figura 46 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de variable clínica correspondiente al Gleason al diagnóstico.

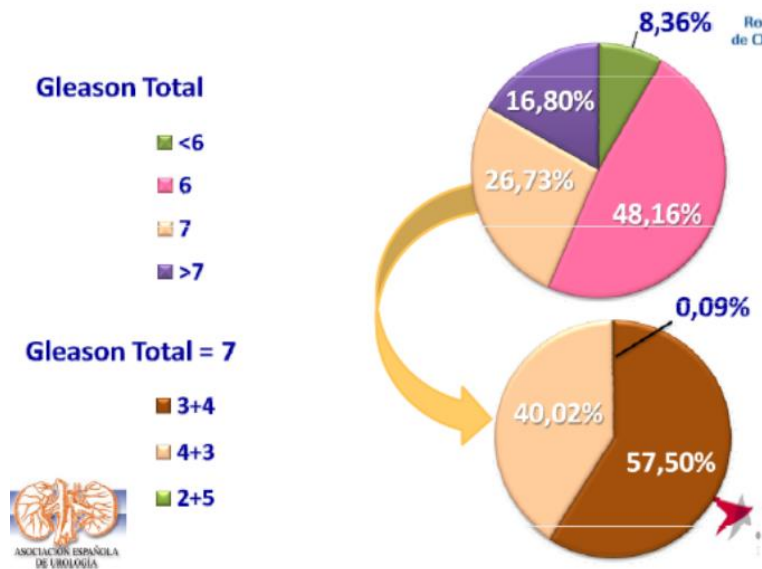


Figura 46. Exponemos el análisis descriptivo (frecuencia porcentual) de variable clínica correspondiente al Gleason al diagnóstico.

En la tabla 19 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia absoluta y porcentaje) de casos cT de la *estadificación TNM* al diagnóstico, en la tabla 20 los correspondientes a casos N y en la tabla 21 los correspondientes a M.

TUMOR PRIMARIO		
	Frecuencia	%
missing	34	0,83
1	7	0,17
1a	51	1,25
1b	61	1,49
1c	2.530	61,90
2	2	0,05
2a	422	10,33
2b	263	6,44
2c	356	8,71
3	18	0,44
3a	203	4,97
3b	71	1,74
4	63	1,54
x	6	0,15
Total	4.087	100,00

Tabla 19. Análisis descriptivo (frecuencia absoluta y porcentaje) de casos cT de la clasificación TNM al diagnóstico.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES		
	Frecuencia	%
missing	16	0,39
0	1.707	41,77
1	108	2,64
x	2.256	55,2
Total	4.087	100,00

Tabla 20. Análisis descriptivo (frecuencia absoluta y porcentaje) de casos N de la clasificación TNM al diagnóstico.

METÁSTASIS A DISTANCIA		
	Frecuencia	%
missing	17	0,42
0	1.769	43,28
1	154	3,77
x	2.147	52,53
Total	4.087	100,00

Tabla 21. Análisis descriptivo (frecuencia absoluta y porcentaje) de casos M de la clasificación TNM al diagnóstico.

5.1.2. Determinación de factores clínico-patológicos predictores de tumor patológicamente órgano-confinado y apropiado para terapia focal (pT2a) de entre los candidatos a priori.

Del conjunto de pacientes a los que se les realizó una prostatectomía radical como tratamiento con intención curativa ante el diagnóstico de cáncer de próstata, 1319 pacientes, se seleccionaron aquellos candidatos a tratamiento con terapia focal que cumplieran los siguientes cinco criterios clínico-patológicos al diagnóstico mediante biopsia de próstata:

1. Gleason ≤ 6 .
2. Estadio clínico $\leq T2a$.
3. PSA previo a prostatectomía radical ≤ 10 .
4. ≤ 2 cilindros afectados, con longitud cilindro afecto ≤ 5 mm y/o $< 50\%$ del cilindro afecto.
5. Afectación unilateral.

Hubo un total de 1.129 pacientes con realización de prostatectomía radical, evaluables para este análisis, que tuvieron registrados todos los datos que cumplieran esos criterios, al resto les faltó al menos uno de esos datos.

Un total de 305 pacientes cumplieron esas cinco condiciones, lo que supuso por tanto un 27% de pacientes candidatos a terapia focal (IC del 95% de 24.5 a 29.7).

De esos 305 pacientes se registraron 14 pacientes a los que les faltó la puntuación Gleason o el estadio de la pieza final. Por tanto, para el análisis final contamos con 291 pacientes.

5.1.2.1. La pieza cumple criterios de terapia focal.

La pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de terapia focal cuando *Estadio Patológico* \leq pT2a y *Gleason* \leq 6. En la tabla 22 se muestra el análisis descriptivo correspondiente a la pieza final cuando cumple criterios para terapia focal.

	Frecuencia	Porcentaje	LI	LS
No cumple	220	75.6	70.4	80.2
Si cumple	71	24.4	19.8	29.6
Total	291			

Tabla 22. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la pieza final cuando cumple criterios para terapia focal.

5.1.2.2. Estadio.

En la tabla 23 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al *Estadio Clínico* obtenido en la biopsia de próstata al diagnóstico de los 291 pacientes incluidos.

	Frecuencia	Porcentaje	LI	LS
1a	6	2.1	0.9	4.4
1c	259	89.0	84.9	92.1
2a	26	8.9	6.2	12.8
Total	291			

Tabla 23. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al estadio clínico.

En la tabla 24 se muestra el análisis descriptivo correspondiente al *Estadio Patológico* obtenido de la pieza final tras prostatectomía radical de los 291 pacientes incluidos.

	Frecuencia	Porcentaje	LI	LS
pT2	6	2.1	0.9	4.4
pT2a	78	26.8	22.0	32.2
pT2b	24	8.2	5.6	12.0
pT2c	158	54.3	48.6	59.9
pT3a	17	5.8	3.7	9.2
pT3b	8	2.7	1.4	5.3
Total	291			

Tabla 24. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al estadio patológico de la pieza final.

En la tabla 25 se muestra un análisis de regresión logística Chi cuadrado entre *Estadio Patológico* de la pieza (filas) y el *Estadio Clínico* de la biopsia al diagnóstico (columnas).

	Frecuencias			Porcentajes (filas)		
	1a	1c	2a	1a	1c	2a
pT2	0	6	0	0.0	100.0	0.0
pT2a	3	67	8	3.8	85.9	10.3
pT2b	0	21	3	0.0	87.5	12.5
pT2c	3	145	10	1.9	91.8	6.3
pT3a	0	13	4	0.0	76.5	23.5
pT3b	0	7	1	0.0	87.5	12.5
Total	6	259	26			

Test chi2 = 9.37 gl = 10 P: 0.4977

Tabla 25. Análisis de regresión logística Chi cuadrado entre estadio patológico de la pieza (filas) y el estadio patológico del diagnóstico (columnas).

En la tabla 26 se muestra un análisis de regresión logística Chi cuadrado entre la *Estadío Clínico* (filas) y pacientes cuya pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal (columnas).

	Frecuencias		Porcentajes (filas)	
	No cumple	Si cumple	No cumple	Si cumple
1a	4	2	66.7	33.3
1c	197	62	76.1	23.9
2a	19	7	73.1	26.9
Total	220	71		

Test chi2 = 0.38 gl = 2 P: 0.8273

Tabla 26. Análisis de regresión logística Chi cuadrado entre Estadío diagnóstico (filas) y la frecuencia y porcentajes de pacientes que cumplen criterios para terapia focal (columnas).

5.1.2.3. Gleason.

En la tabla 27 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al *Gleason* obtenido en la biopsia de próstata de los 291 pacientes incluidos.

	Frecuencia	Porcentaje	LI	LS
4	4	1.4	0.5	3.5
5	20	6.9	4.5	10.4
6	267	91.8	88.0	94.4
Total	291			

Tabla 27. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al Gleason clínico.

En la tabla 28 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al *Gleason* obtenido en la pieza final tras prostatectomía radical de los 291 pacientes incluidos.

	Frecuencia	Porcentaje	LI	LS
3	3	1.0	0.4	3.0
4	1	0.3	0.0	1.9
5	13	4.5	2.6	7.5
6	158	54.3	48.6	59.9
7	104	35.7	30.5	41.4
8	11	3.8	2.1	6.6
9	1	0.3	0.0	1.9
Total	291			

Tabla 28. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al Gleason máximo patológico de la pieza final.

En la tabla 29 se muestra un análisis de regresión logística Chi cuadrado y el coeficiente de correlación de Spearman entre *Gleason* máximo patológico de la pieza (filas) y el *Gleason* obtenido al diagnóstico (columnas).

	Frecuencias			Porcentajes (filas)		
	4	5	6	4	5	6
3	0	0	3	0.0	0.0	100.0
4	0	0	1	0.0	0.0	100.0
5	0	9	4	0.0	69.2	30.8
6	2	6	150	1.3	3.8	94.9
7	1	5	98	1.0	4.8	94.2
8	1	0	10	9.1	0.0	90.9
9	0	0	1	0.0	0.0	100.0
Total	4	20	267			

Test chi2 = 88.18 gl = 12 P: <0.0001 ***

Coefficiente de correlación de Spearman = 0.16

Tabla 29. Análisis de regresión logística Chi cuadrado y cociente de correlación de Spearman entre Gleason máximo patológico (filas) y Gleason clínico (columnas).

En la tabla 30 muestra un análisis de regresión logística Chi cuadrado entre el *Gleason* al diagnóstico (filas) y pacientes cuya pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal (columnas).

	Frecuencias		Porcentajes (filas)	
	No cumple	Si cumple	No cumple	Si cumple
4	4	0	100.0	0.0
5	14	6	70.0	30.0
6	202	65	75.7	24.3
Total	220	71		

Test chi2 = 1.63 gl = 2 P: 0.4423

Tabla 30. análisis de regresión logística Chi cuadrado entre el Gleason al diagnóstico (filas) y la frecuencia y porcentajes de pacientes (columnas) cuya pieza final cumple criterios de realización de terapia focal.

5.1.2.4. Número de Cilindros Afectos.

En la tabla 31 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al *Número de Cilindros Afectos* obtenido en la biopsia de próstata de los 291 pacientes incluidos.

	Frecuencia	Porcentaje	LI	LS
0	3	1.0	0.4	3.0
1	194	66.7	61.1	71.8
2	94	32.3	27.2	37.9
Total	291			

Tabla 31. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente al Número de Cilindros Afectos obtenido en la biopsia de próstata de los 291 pacientes incluidos.

En la tabla 32 se muestra un análisis de regresión logística Chi Cuadrado entre el *Número de Cilindros Afectos* al diagnóstico (filas) y pacientes cuya pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal (columnas).

	Frecuencias		Porcentajes (filas)	
	No cumple	Si cumple	No cumple	Si cumple
0	1	2	33.3	66.7
1	147	47	75.8	24.2
2	72	22	76.6	23.4
Total	220	71		

Test chi2 = 2.96 gl = 2 P: 0.2277

Tabla 32. Análisis de regresión logística Chi cuadrado entre el Número de Cilindros Afectos al diagnóstico (filas) y la frecuencia y porcentajes de pacientes (columnas) cuya pieza final tras cumple criterios de realización de terapia focal.

5.1.2.5. PSA.

En la tabla 33 se muestra la media, mediana, desviación estándar, mínimo-máximo, cuartil 1 y cuartil 3 de los pacientes que si cumplen criterios para terapia focal en la pieza final y aquellos que no. También se ha realizado el test no paramétrico de comparación de medias Test de Mann-Whitney.

	media	s	min	q1	mediana	q3	max	iqr	n	ausencias
No cumple	6.2	1.7	2.7	4.8	6.1	7.5	9.9	2.7	220	0
Si cumple	6.1	1.8	2.9	4.6	5.9	7.2	10.0	2.6	71	0

Test de Mann-Whitney P = 0.3855

Tabla 33. Media, mediana, desviación estándar, mínimo-máximo, cuartil 1 y cuartil 3 de los pacientes que si cumplen criterios para terapia focal en la pieza final y aquellos que no. Test de Mann-Whitney.

5.1.2.6. Modelo multivariante.

A continuación, en la tabla 34, exponemos los datos del modelo multivariante realizado empleando la técnica de regresión logística para analizar la contribución de las variables *Gleason* al diagnóstico, *PSA* (transformado mediante logaritmo), *Estadio Clínico* al diagnóstico y *Número de Cilindros Afectos* a la variable pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal.

```
Call:
glm(formula = TF ~ as.factor(GLEASONT) + log(P_PSA) + ESTADIOT +
     as.factor(NCP), family = binomial, data = DATOS)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.9448 -0.7572 -0.7175 -0.0006  1.8097

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -14.44256   727.36756  -0.020   0.984
as.factor(GLEASONT)5  14.64863   727.36678   0.020   0.984
as.factor(GLEASONT)6  14.34776   727.36662   0.020   0.984
log(P_PSA)         -0.38318     0.48350  -0.792   0.428
ESTADIOT1c         -0.39490     0.89176  -0.443   0.658
ESTADIOT2a         -0.20236     1.00164  -0.202   0.840
as.factor(NCP)2     -0.05305     0.30373  -0.175   0.861

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 317.15  on 287  degrees of freedom
Residual deviance: 313.55  on 281  degrees of freedom
(3 observations deleted due to missingness)
AIC: 327.55

Number of Fisher Scoring iterations: 14
```

Tabla 34. Modelo multivariante analizando la contribución de las variables *Gleason* al diagnóstico, *PSA* (transformado mediante logaritmo), *Estadio* al diagnóstico y *Número de Cilindros Afectos* a la variable pieza final tras prostatectomía radical cumple criterios de realización de terapia focal.

5.2. OBJETIVO SECUNDARIO.

5.2.1. Descripción de la muestra.

La población del estudio derivado del objetivo secundario incluyó 100 varones diagnosticados de cáncer de próstata en el período comprendido entre 2008 y 2012 por el Servicio de Urología del Hospital Universitario Morales Mesguer (área VI del Servicio Murciano de Salud, Murcia) a través de biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal realizada por elevación de PSA o por tacto rectal anómalo, y tratados a posteriori mediante prostatectomía radical como alternativa terapéutica total. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de dicha muestra.

5.2.1.1. Análisis de descriptivo de variables sociodemográficos y exploración física.

En la tabla 35 exponemos el análisis descriptivo (media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo) de la variable clínica correspondiente a *Edad*, en la tabla 36 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la misma variable. En la tabla 37 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable clínica *Grupos de Edad*.

Estadísticos		
Edad		
N	Válido	100
	Perdidos	59
Media		64,78
Mediana		65,00
Desviación estándar		7,377
Mínimo		44
Máximo		78

Tabla 35. Análisis descriptivo (media y mediana) de datos correspondientes a Edad.

		Edad			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	44	2	1,3	2,0	2,0
	47	1	,6	1,0	3,0
	49	2	1,3	2,0	5,0
	51	1	,6	1,0	6,0
	54	3	1,9	3,0	9,0
	55	2	1,3	2,0	11,0
	56	2	1,3	2,0	13,0
	57	4	2,5	4,0	17,0
	58	1	,6	1,0	18,0
	59	4	2,5	4,0	22,0
	61	10	6,3	10,0	32,0
	62	3	1,9	3,0	35,0
	63	2	1,3	2,0	37,0
	64	8	5,0	8,0	45,0
	65	6	3,8	6,0	51,0
	66	3	1,9	3,0	54,0
	67	9	5,7	9,0	63,0
	68	4	2,5	4,0	67,0
	69	4	2,5	4,0	71,0
	70	3	1,9	3,0	74,0
	71	7	4,4	7,0	81,0
	72	4	2,5	4,0	85,0
	73	4	2,5	4,0	89,0
	74	5	3,1	5,0	94,0
	75	2	1,3	2,0	96,0
	76	1	,6	1,0	97,0
	77	2	1,3	2,0	99,0
	78	1	,6	1,0	100,0

	Total	100	62,9	100,0
Perdidos	Sistema	59	37,1	
Total		159	100,0	

Tabla 36. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de datos correspondientes a Edad.

Grupo de edad.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<60	22	22,0	22,0	22,0
	60-70	48	48,0	48,0	70,0
	70-75	30	30,0	30,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 37. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de datos correspondientes a Grupo de Edad.

En la tabla 38 exponemos el análisis descriptivo (media y mediana) correspondiente a la variable clínica *Número de Biopsia* realizadas, en la tabla 39 y figura 47 exponemos el análisis descriptivo de frecuencia y porcentaje de la misma variable.

Estadísticos

Nº de biopsia

N	Válido	100
	Perdidos	0
Media		1,26
Mediana		1,00

Tabla 38. Análisis descriptivo (media y mediana) correspondiente a la variable clínica Número de Biopsia realizadas.

Nº de biopsia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	80	80,0	80,0	80,0
	2	14	14,0	14,0	94,0
	3	6	6,0	6,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 39. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable Número de Biopsia.

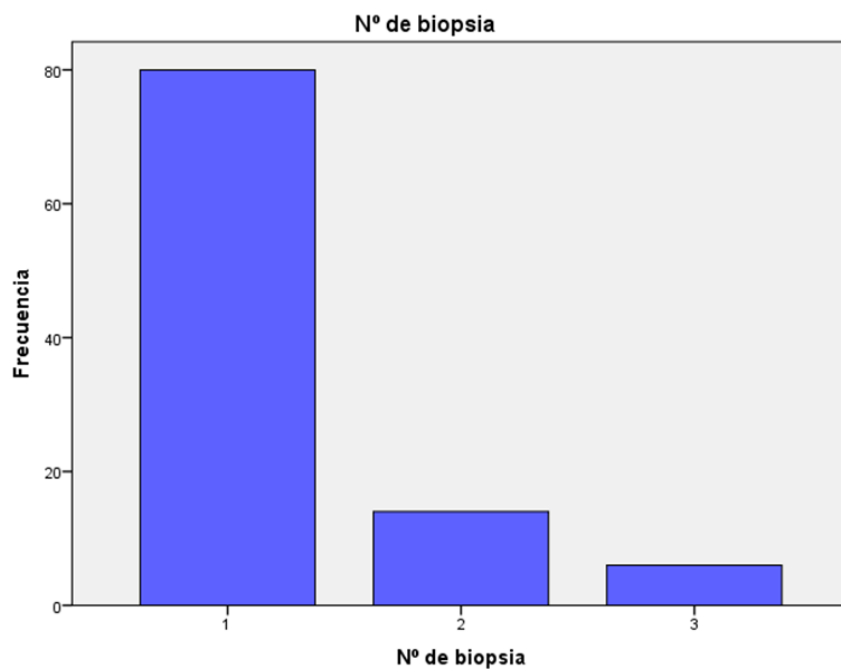


Figura 47. Análisis descriptivo (frecuencia) de la variable Número de Biopsia.

5.2.1.2. Análisis descriptivo de variables clínicas correspondientes a Exploración Física, PSA y Volumen Prostático medido con ecografía transrectal.

En la tabla 40 y e figura 48 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable clínica *Grado de Tacto Rectal*.

Grado de tacto rectal

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 0	1	1,0	1,0	1,0
Grado 1 (20-30 cc)	14	14,0	14,0	15,0
Grado 2 (30-50 cc)	32	32,0	32,0	47,0
Grado 3 (50-80 cc)	28	28,0	28,0	75,0
Grado 4 (>80 cc)	15	15,0	15,0	90,0
missing	10	10,0	10,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

Tabla 40. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable Grado de Tacto Rectal.

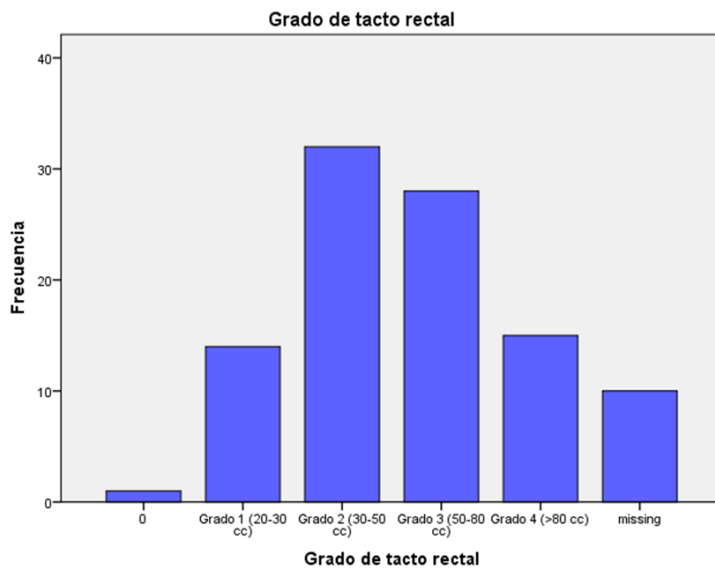


Figura 48. Análisis descriptivo (frecuencia) de la variable Grado de Tacto Rectal.

En la tabla 41 y figura 49 exponemos el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable clínica correspondiente a *Tacto Rectal Sospechoso*.

		TR Sospechoso			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	82	82,0	82,0	82,0
	si	18	18,0	18,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 41. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de la variable Tacto Rectal Sospechoso.

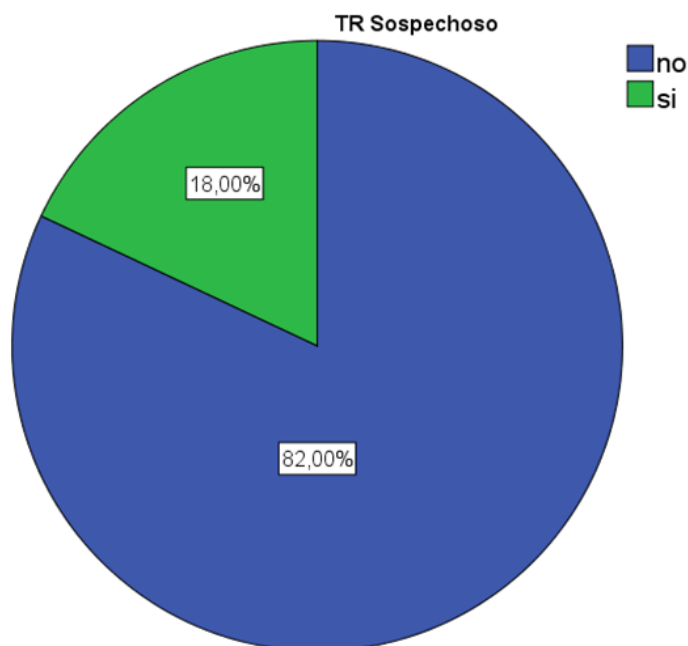


Figura 49. Análisis descriptivo (porcentaje) de la variable Tacto Rectal Sospechoso.

En la tabla 42 exponemos el análisis descriptivo (media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo) de la variable clínica *PSA total* y *PSA*

Libre/Total. En la tabla 43 exponemos el análisis descriptivo (media y mediana) correspondiente a la variable clínica *Densidad de PSA*.

		Estadísticos	
		PSA Total	PSA Libre / Total
N	Válido	100	95
	Perdidos	59	64
Media		7,4249	11,33
Mediana		7,5000	12,00
Desviación estándar		1,99923	4,473
Mínimo		3,50	0
Máximo		10,00	21

Tabla 42. Análisis descriptivo (media y mediana) de las variables PSA total y PSA Libre/Total.

		Estadísticos
DensidadPSA		
N	Válido	97
	Perdidos	62
Media		,1833
Mediana		,1615
Desviación estándar		,09978
Mínimo		,05
Máximo		,77

Tabla 43. Análisis descriptivo (media y mediana) de la variable densidad de PSA.

En la tabla 44 exponemos el análisis descriptivo (media y mediana) de la variable clínica correspondiente al *Volumen Prostático* medido mediante ecografía transrectal.

Estadísticos

Tamaño ETR

N	Válido	97
	Perdidos	3
Media		47,778
Mediana		42,000

Tabla 44. análisis descriptivo (media y mediana) de la variable clínica volumen prostático medido mediante ecografía transrectal.

5.2.1.3. Análisis descriptivo de variables clínico-patológicas correspondientes biopsia de próstata.

En las tablas 45, 46 y 47 se exponen los análisis descriptivos (frecuencias y porcentajes) de las variables clínico-patológicas de la biopsia de próstata correspondientes a *Gleason Total*, *Patrón Primario Gleason* y *Patrón Secundario Gleason* respectivamente.

Gleason total

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	6	81	81,0	81,0	81,0
	7	17	17,0	17,0	98,0
	8	2	2,0	2,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 45. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Gleason Total.

Patrón 1 Gleason

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	3	91	91,0	91,0	91,0
	4	9	9,0	9,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 46. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Patrón Primario Gleason.

Patrón 2 Gleason

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	3	88	88,0	88,0	88,0
	4	12	12,0	12,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 47. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de patrón secundario Gleason.

En la tabla 48 y la figura 50 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentajes) de la variable correspondiente a *Grupo Gleason*.

Grupo Gleason

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<6	81	81,0	81,0	81,0
	3+4	10	10,0	10,0	91,0
	4+3	7	7,0	7,0	98,0
	>7	2	2,0	2,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 48. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Grupo Gleason.

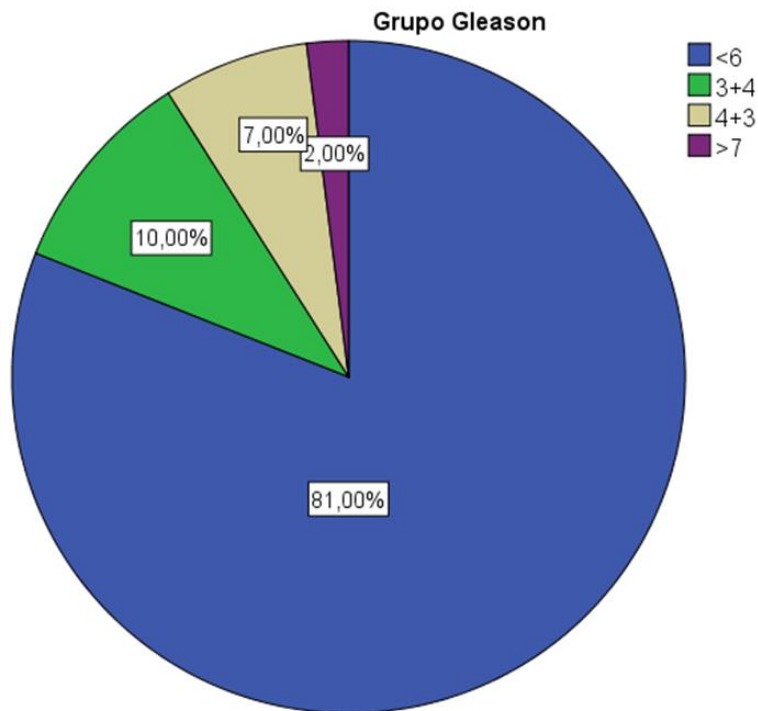


Figura 50. Análisis descriptivo (porcentaje) de Grupo Gleason.

En la tabla 49 y figura 51 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable *Estadío Clínico*.

Estadío clínico.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	T1c	82	82,0	82,0	82,0
	cT2a	12	12,0	12,0	94,0
	cT2b	6	6,0	6,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 49. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Estadío Clínico.

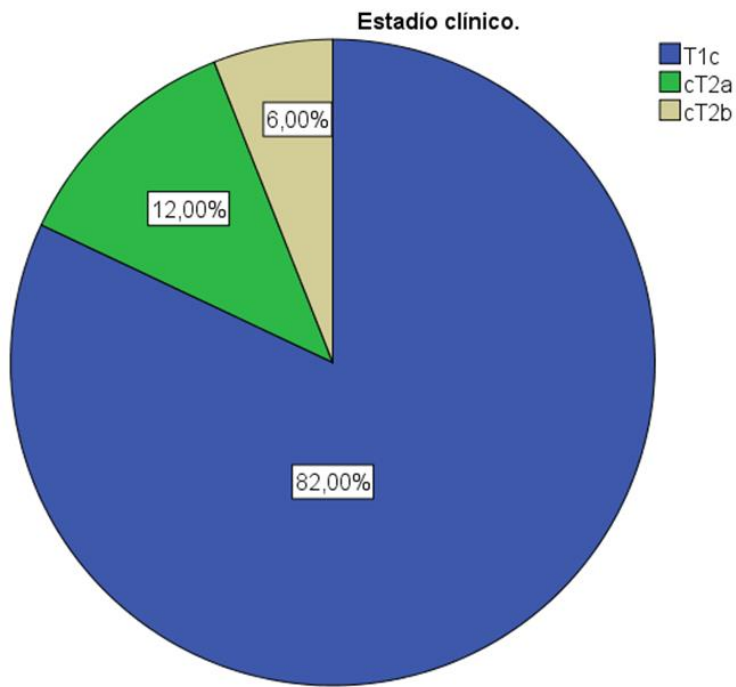


Figura 51. Análisis descriptivo (porcentaje) de Estadio Clínico.

En la tabla 50 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable *cN*.

		cN			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	13	13,0	13,0	13,0
	x	87	87,0	87,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 50. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de *cN*.

En la tabla 51 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable *cM*.

		cM			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	13	13,0	13,0	13,0
	x	87	87,0	87,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 51. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de *cM*.

5.2.1.4. Análisis descriptivo de las variables clínico-patológicas correspondientes a la localización topográfica de cáncer en la biopsia de próstata.

En la tabla 52 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondientes a las variables *Número de Cilindros Prostáticos*, *Número de Cilindros con Cáncer*, *Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto* y *Longitud mm*.

		Estadísticos			
		Nº Cilindros prostáticos	Nº de cilindros con cáncer	Porcentaje máximo de cilindro afecto	Longitud mm.
N	Válido	98	100	92	92
	Perdidos	2	0	8	8
	Media	14,59	1,63	28,1087	4,8098
	Mediana	16,00	1,00	25,0000	4,0000

Tabla 52. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Nº de Cilindros Prostáticos, Nº de Cilindros con Cáncer, Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto y Longitud mm.

En la tabla 53 y figura 52 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Número de Sectores Afectados*.

		Nº de sectores afectados			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	1	1,0	1,0	1,0
	1	62	62,0	62,0	63,0
	2	27	27,0	27,0	90,0
	3	8	8,0	8,0	98,0
	4	2	2,0	2,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 53. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Nº de Sectores Afectados.

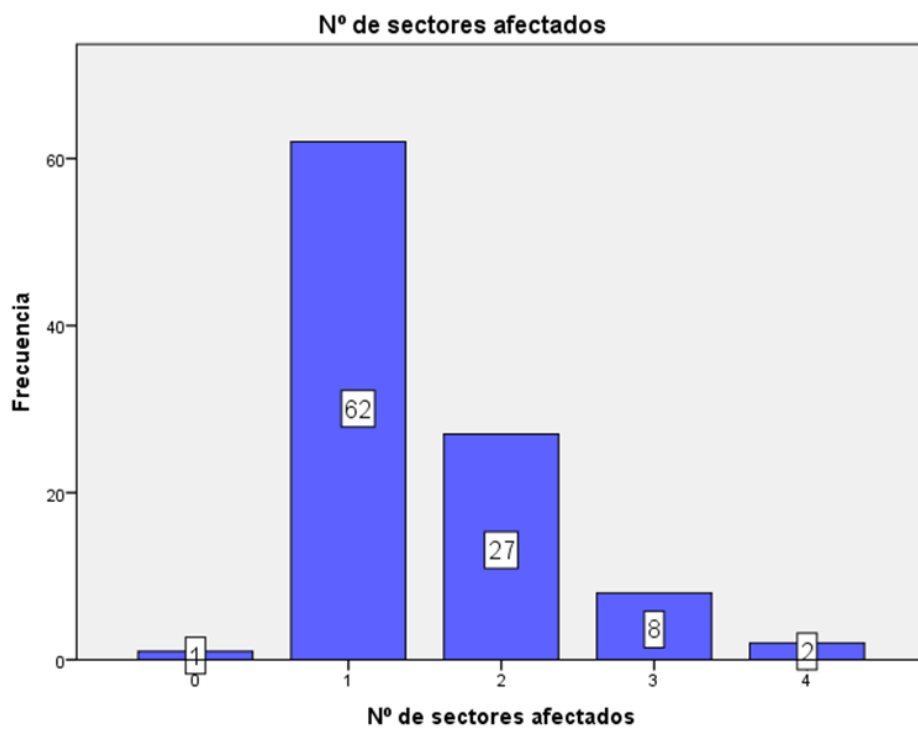


Figura 52. Análisis descriptivo (frecuencia) de Nº de Sectores Afectados.

En la tabla 54 y el figura 53 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica Microcarcinoma asociado.

		Microcarcinoma			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	74	74,0	75,5	75,5
	si	24	24,0	24,5	100,0
	Total	98	98,0	100,0	
Perdidos	Sistema	2	2,0		
Total		100	100,0		

Tabla 54. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Microcarcinoma asociado.

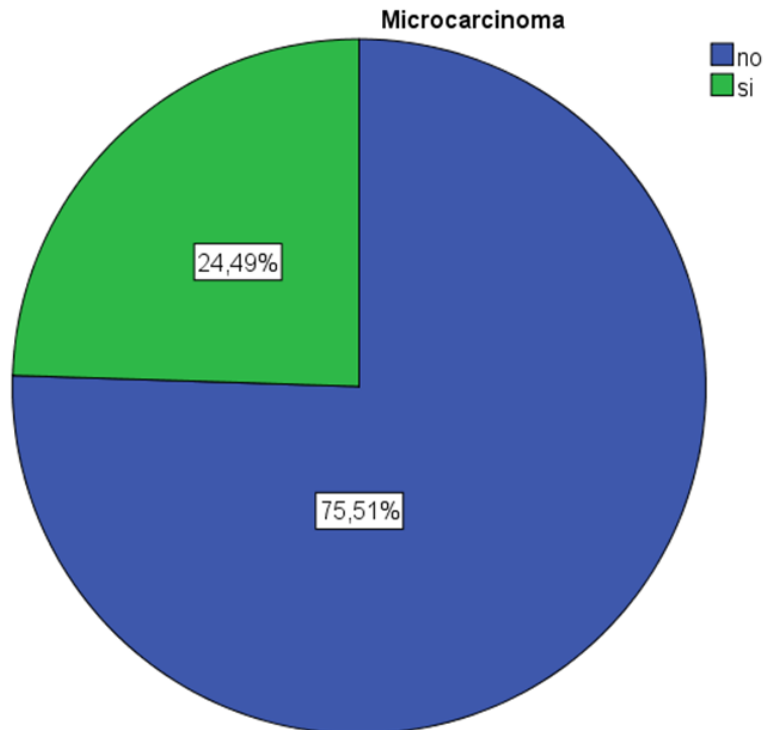


Figura 53. Análisis descriptivo (porcentaje) de Microcarcinoma asociado.

En la tabla 55 y figura 54 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Neoplasia de Lóbulo Izquierdo*.

		Neoplasia Lóbulo Izdo.			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	49	49,0	49,0	49,0
	si	51	51,0	51,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 55. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia de Lóbulo Izquierdo.

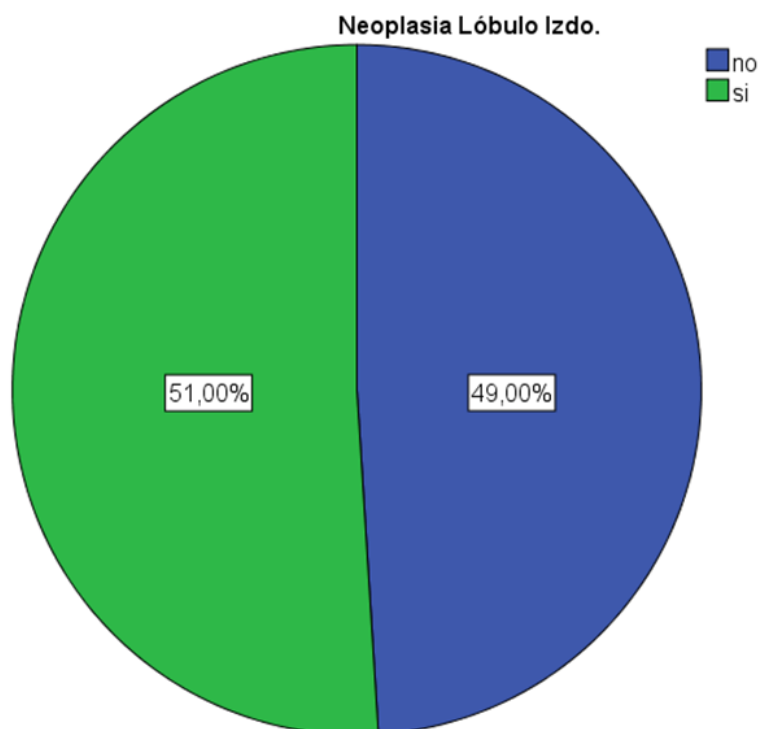


Figura 54. Análisis descriptivo (porcentaje) de Neoplasia de Lóbulo Izquierdo.

En la tabla 56 y la figura 55 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Neoplasia de Lóbulo Izquierdo*.

		Neoplasia Lób Dcho.			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	47	47,0	47,0	47,0
	si	53	53,0	53,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 56. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia de Lóbulo Derecho.

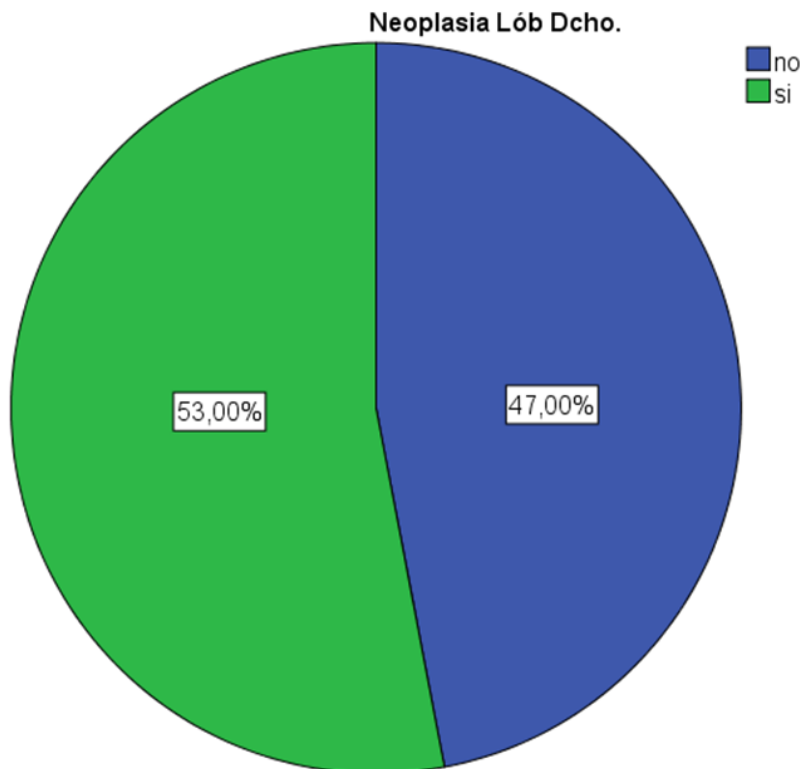


Figura 55. Análisis descriptivo (porcentaje) de Neoplasia de Lóbulo Derecho.

En la tabla 57 y figura 56 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica Unilateralidad.

Unilateralidad.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	4	4,0	4,0	4,0
	si	96	96,0	96,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 57. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Unilateralidad.

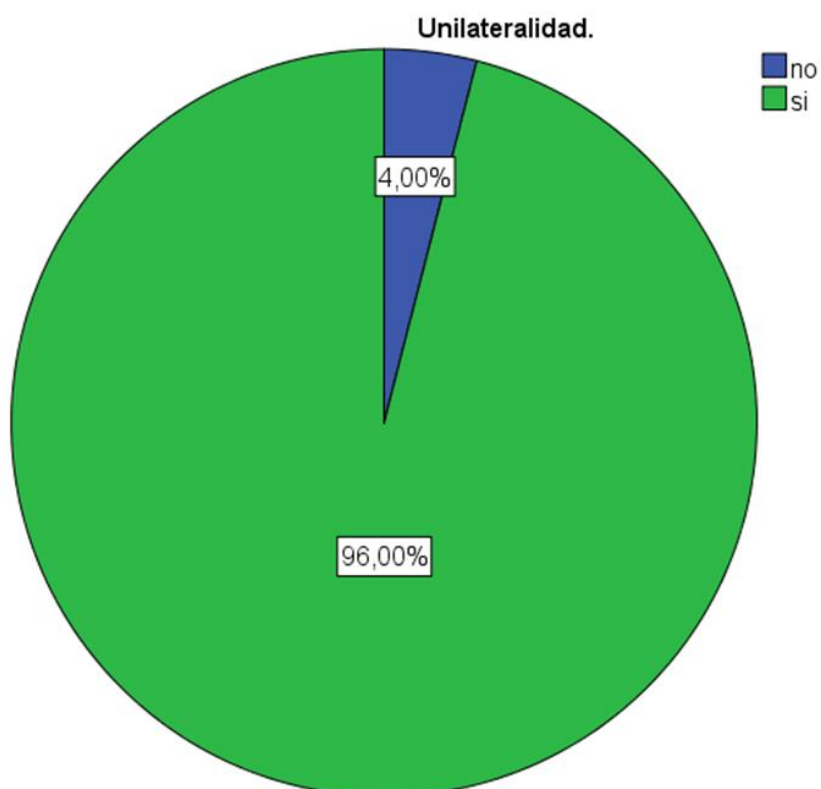


Figura 56. Análisis descriptivo (porcentaje) de Unilateralidad.

En la tabla 58 y la figura 57 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Multifocalidad en Biopsia*.

Multifocalidad en biopsia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	62	62,0	62,0	62,0
	si	38	38,0	38,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 58. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Multifocalidad en Biopsia.

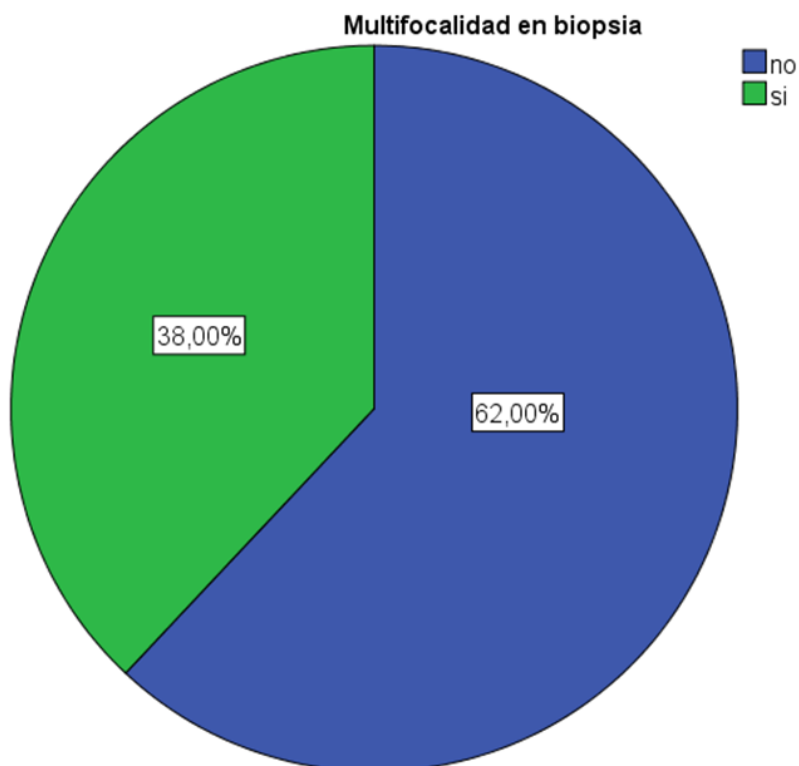


Figura 57. Análisis descriptivo (porcentaje) de Multifocalidad en Biopsia.

En las tablas 59,60,61,62,63,64,65 y 66 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Ápex Izquierdo*, *Neoplasia Lateral Izquierdo*, *Neoplasia Base Izquierda*, *Neoplasia Medial Izquierda*, *Neoplasia Ápex Derecho*, *Neoplasia Lateral Derecho*, *Neoplasia Base Derecho* y *Neoplasia Medial Derecho* respectivamente.

Neoplasia Ápex Izdo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	82	82,0	82,8	82,8
	si	17	17,0	17,2	100,0
	Total	99	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,0		
Total		100	100,0		

Tabla 59. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Ápex Izquierdo.

Neoplasia Lateral Izdo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	75	75,0	75,8	75,8
	si	24	24,0	24,2	100,0
	Total	99	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,0		
Total		100	100,0		

Tabla 60. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia lateral Izquierdo.

Neoplasia Base Izda.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	84	84,0	84,8	84,8
	si	15	15,0	15,2	100,0
	Total	99	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,0		
Total		100	100,0		

Tabla 61. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Base Izquierdo.

Neoplasia Medial Izdo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	87	87,0	87,9	87,9
	si	12	12,0	12,1	100,0
	Total	99	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,0		
Total		100	100,0		

Tabla 62. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Medial Izquierdo.

Neoplasia Ápex Dcho.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	72	72,0	72,7	72,7
	si	27	27,0	27,3	100,0
	Total	99	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,0		
Total		100	100,0		

Tabla 63. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Ápex Derecho.

Neoplasia Lateral Dcho.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	73	73,0	73,7	73,7
	si	26	26,0	26,3	100,0
	Total	99	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,0		
Total		100	100,0		

Tabla 64. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia lateral Derecho.

Neoplasia Base Dcha.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	87	87,0	87,9	87,9
	si	12	12,0	12,1	100,0
	Total	99	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,0		
Total		100	100,0		

Tabla 65. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Base Derecha.

Neoplasia Medial Dcho.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	85	85,0	85,9	85,9
	si	14	14,0	14,1	100,0
	Total	99	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,0		
Total		100	100,0		

Tabla 66. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Neoplasia Medial Derecho.

5.2.1.5. *Análisis descriptivo de variables clínico-patológicas correspondientes a pieza tras prostatectomía radical.*

En la tabla 67 y la figura 58 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínica *Tipo Intervención*.

		Tipo intervención			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	abierta	23	23,0	23,0	23,0
	Laparoscopica	77	77,0	77,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 67. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Tipo Intervención.

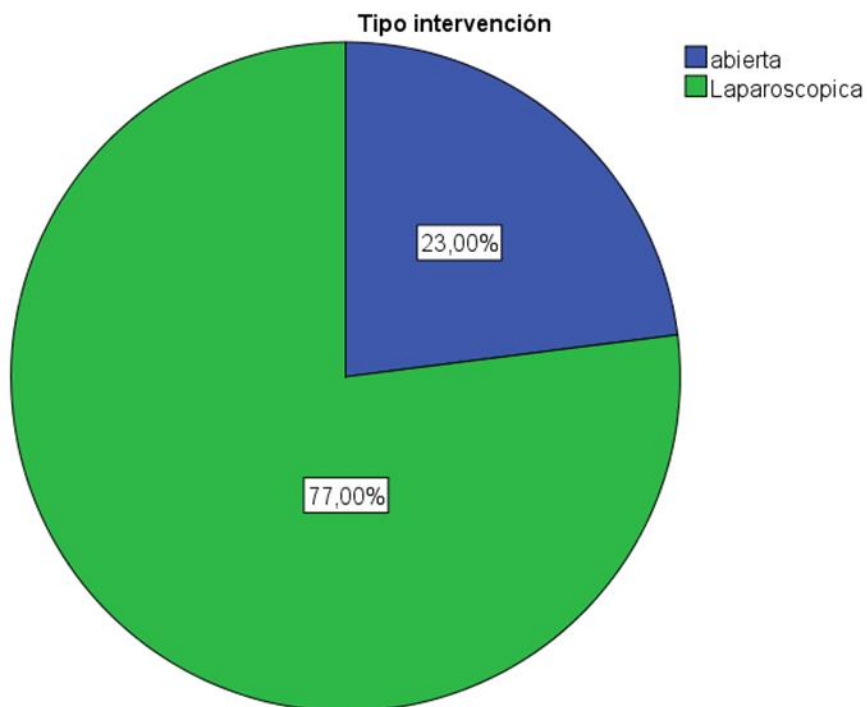


Figura 58. Análisis descriptivo (porcentaje) de Tipo Intervención.

En la tabla 68 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínica *Realización de Linfadenectomía*. El 100% de las linfadenectomías realizadas fueron de tipo ampliado.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	89	89,0	89,0	89,0
	si	11	11,0	11,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 68. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Realización de Linfadenectomía.

El 100% de las piezas obtenidas tras prostatectomía radical tuvo una histología de adenocarcinoma acinar. En las tablas 69,70 y 71 se exponen los análisis descriptivos (frecuencias y porcentajes) de las variables clínico-patológicas de la pieza obtenida tras prostatectomía radical correspondientes a *Gleason Total*, *Gleason Primario Pieza Quirúrgica* y *Gleason Secundario Pieza Quirúrgica* respectivamente.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	5	2	2,0	2,0	2,0
	6	57	57,0	57,0	59,0
	7	30	30,0	30,0	89,0
	8	11	11,0	11,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 69. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Gleason Total.

Gleason primario pieza quirúrgica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	3	74	74,0	74,0	74,0
	4	26	26,0	26,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 70. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Gleason Primario Pieza Quirúrgica.

Gleason secundario pieza quirúrgica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	2	2	2,0	2,0	2,0
	3	72	72,0	72,0	74,0
	4	26	26,0	26,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 71. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Gleason Secundario Pieza Quirúrgica.

En la tabla 72 y la figura 59 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentajes) de la variable correspondiente a *Grupo Gleason* de la pieza obtenida tras prostatectomía radical.

Grupo Gleason

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<6	58	58,0	58,0	58,0
	3+4	17	17,0	17,0	75,0
	4+3	14	14,0	14,0	89,0
	>7	11	11,0	11,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 72. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Grupo Gleason de la pieza quirúrgica.

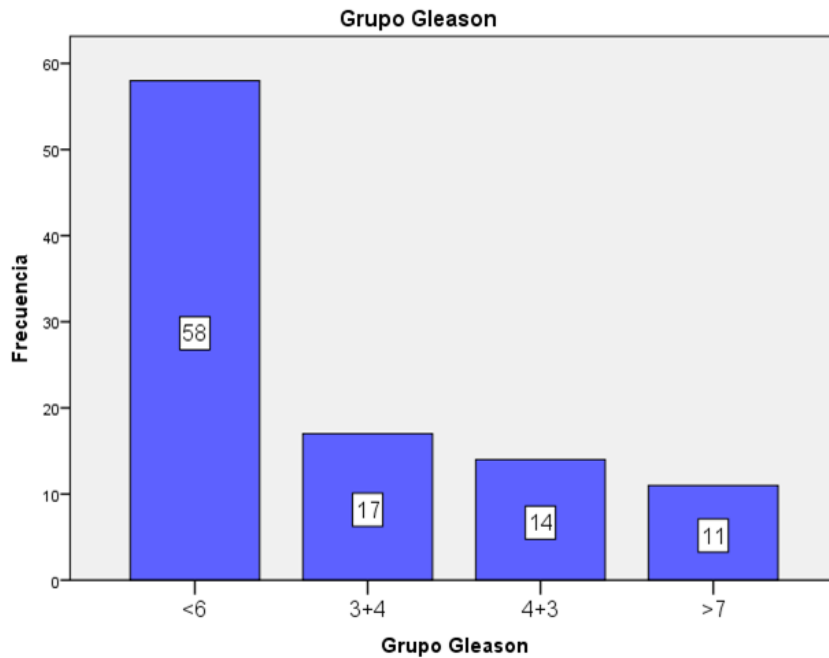


Figura 59. Análisis descriptivo (frecuencia) de Grupo Gleason de la pieza quirúrgica.

En la tabla 73 y figura 60 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable *Estadío Patológico* de la pieza quirúrgica.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido pT2a	26	26,0	26,0	26,0
pT2b	7	7,0	7,0	33,0
pT2c	53	53,0	53,0	86,0
pT3a	13	13,0	13,0	99,0
pT3b	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

Tabla 73. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Estadío Patológico

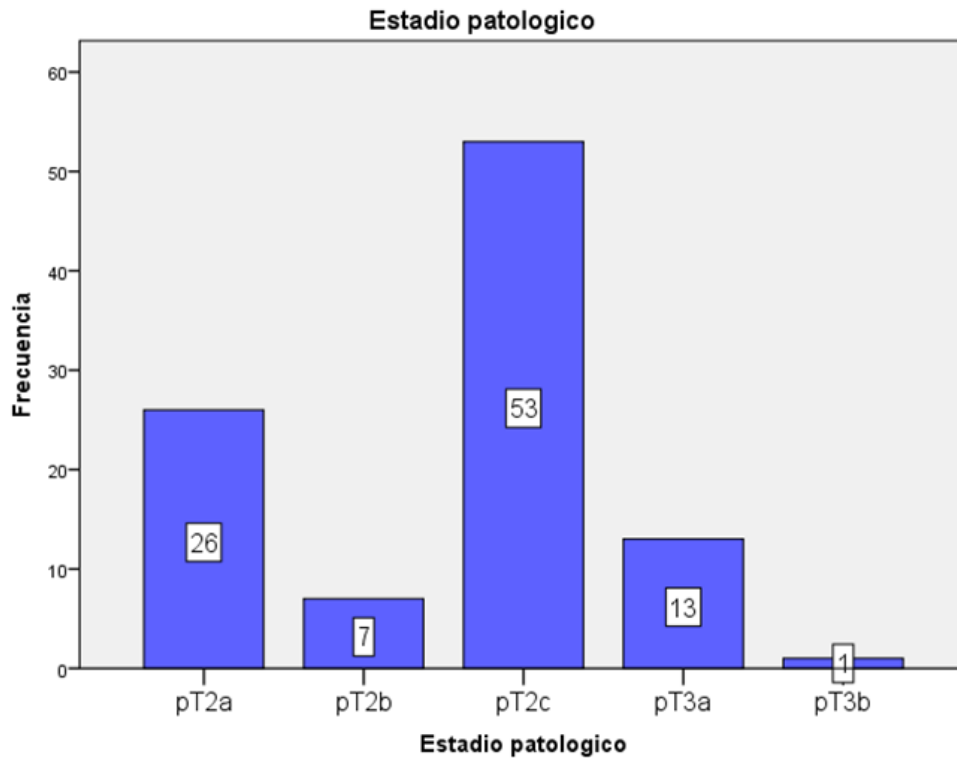


Figura 60. Análisis descriptivo (frecuencia) de Estadio Patológico.

En la tabla 74 se expone el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable *pN*.

		pN			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	1	1,0	1,0	1,0
	Si	10	10,0	10,0	11,0
	x	89	89,0	89,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 74. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable *pN*.

5.2.1.6. *Análisis descriptivo de variables clínico-patológicas correspondientes a localización topográfica de cáncer en la pieza final tras realización de prostatectomía.*

En la tabla 75 y figura 61 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica neoplasia de *Lóbulo Lateral Derecho (pieza)*.

Lobulo lateral derecho (pieza).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	18	18,0	18,0	18,0
	si	82	82,0	82,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 75. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Lóbulo Lateral Derecho (pieza).

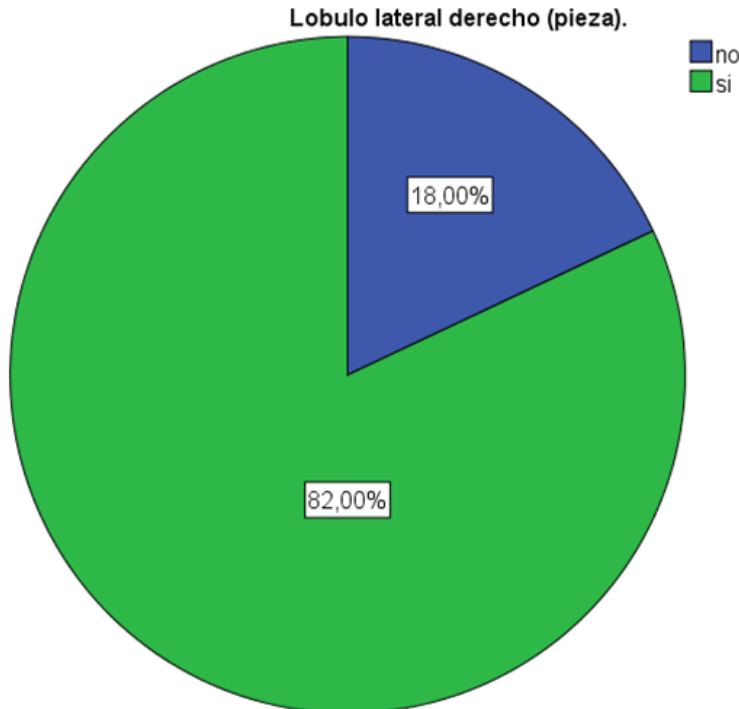


Figura 61. Análisis descriptivo (porcentaje) de neoplasia Lóbulo Lateral Derecho (pieza).

En la tabla 76 y figura 62 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica neoplasia de *Lóbulo Lateral Izquierdo (pieza)*.

Lóbulo lateral izquierdo (pieza).					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	17	17,0	17,0	17,0
	si	83	83,0	83,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Tabla 76. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Lóbulo Lateral Izquierdo (pieza).

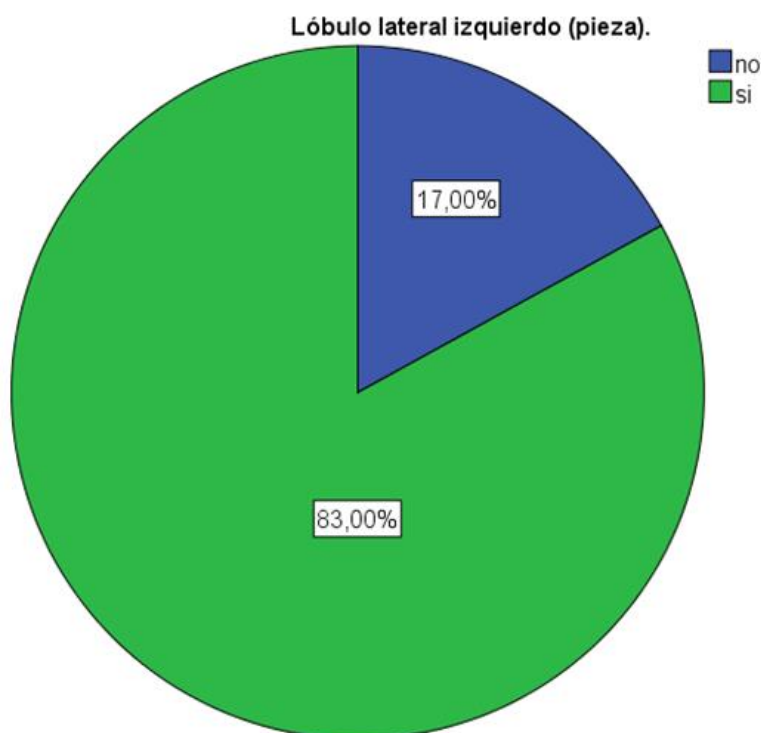


Figura 62. Análisis descriptivo (porcentaje) de neoplasia Lóbulo Lateral Izquierdo (pieza).

En las tablas 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 y 84 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Ápex Izquierdo (pieza)*, *Neoplasia Lateral Izquierdo (pieza)*, *Neoplasia Base Izquierda (pieza)*, *Neoplasia Medial Izquierda (pieza)*, *Neoplasia Ápex Derecho (pieza)*, *Neoplasia Lateral Derecho (pieza)*, *Neoplasia Base Derecho (pieza)* y *Neoplasia Medial Derecho (pieza)* respectivamente.

Neoplasia apex izquierdo pieza					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	48	48,0	66,7	66,7
	si	24	24,0	33,3	100,0
	Total	72	72,0	100,0	
Perdidos	Sistema	28	28,0		
Total		100	100,0		

Tabla 77. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Ápex Izquierdo(pieza).

Neoplasia lateral izquierda pieza					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	31	31,0	43,1	43,1
	si	41	41,0	56,9	100,0
	Total	72	72,0	100,0	
Perdidos	Sistema	28	28,0		
Total		100	100,0		

Tabla 78. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Lateral Izquierdo(pieza).

Neoplasia base izquierda pieza

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	40	40,0	55,6	55,6
	si	32	32,0	44,4	100,0
	Total	72	72,0	100,0	
Perdidos	Sistema	28	28,0		
Total		100	100,0		

Tabla 79. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Base Izquierdo(pieza).

Neoplasia medial izquierda pieza

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	44	44,0	64,7	64,7
	si	24	24,0	35,3	100,0
	Total	68	68,0	100,0	
Perdidos	Sistema	32	32,0		
Total		100	100,0		

Tabla 80. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Medial Izquierdo (pieza).

Neoplasia apex derecho pieza

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	46	46,0	63,0	63,0
	si	27	27,0	37,0	100,0
	Total	73	73,0	100,0	
Perdidos	Sistema	27	27,0		
Total		100	100,0		

Tabla 81. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Ápex Derecho (pieza).

Neoplasia lateral derecha pieza					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	34	34,0	47,2	47,2
	si	38	38,0	52,8	100,0
	Total	72	72,0	100,0	
Perdidos	Sistema	28	28,0		
Total		100	100,0		

Tabla 82. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Lateral Derecho (pieza).

Neoplasia base derecha pieza					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	45	45,0	62,5	62,5
	si	27	27,0	37,5	100,0
	Total	72	72,0	100,0	
Perdidos	Sistema	28	28,0		
Total		100	100,0		

Tabla 83. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Base Derecho (pieza).

Neoplasia medial derecha pieza					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	41	41,0	60,3	60,3
	si	27	27,0	39,7	100,0
	Total	68	68,0	100,0	
Perdidos	Sistema	32	32,0		
Total		100	100,0		

Tabla 84. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de neoplasia Medial Derecho (pieza).

En la tabla 85 y figura 63 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Unilateralidad* (lóbulo derecho o izquierdo) de la pieza quirúrgica.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	65	40,9	65,0	65,0
	si	35	22,0	35,0	100,0
	Total	100	62,9	100,0	
Perdidos	Sistema	59	37,1		
Total		159	100,0		

Tabla 85. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Unilateralidad (pieza).

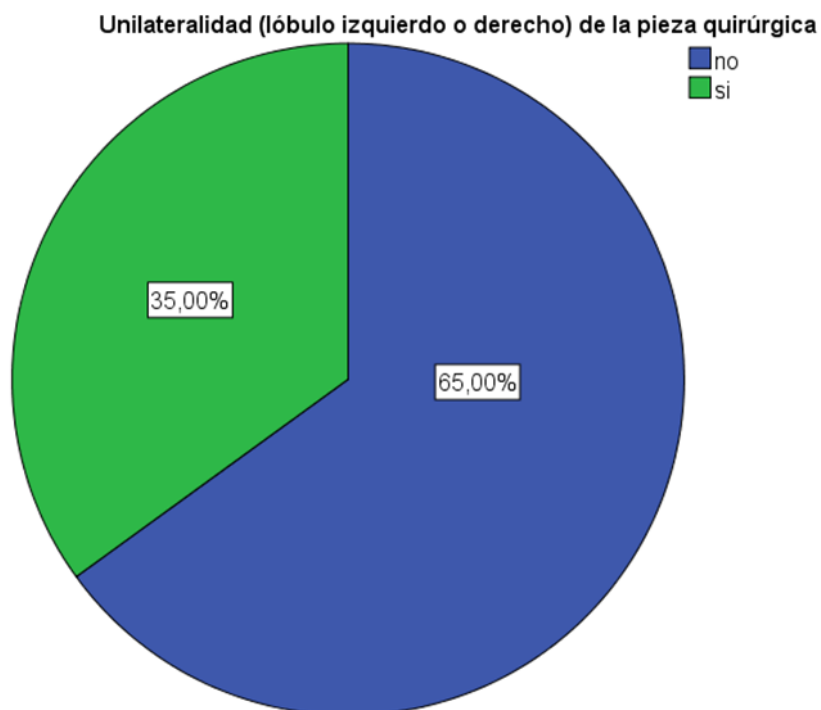


Figura 63. Análisis descriptivo (porcentaje) de Unilateralidad (pieza).

En la tabla 86 y figura 64 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Multifocalidad Sectorial en la pieza quirúrgica*.

Multifocalidad sectorial en pieza quirúrgica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	17	10,7	17,0	17,0
	si	83	52,2	83,0	100,0
	Total	100	62,9	100,0	
Perdidos	Sistema	59	37,1		
Total		159	100,0		

Tabla 86. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Multifocalidad Sectorial (pieza).

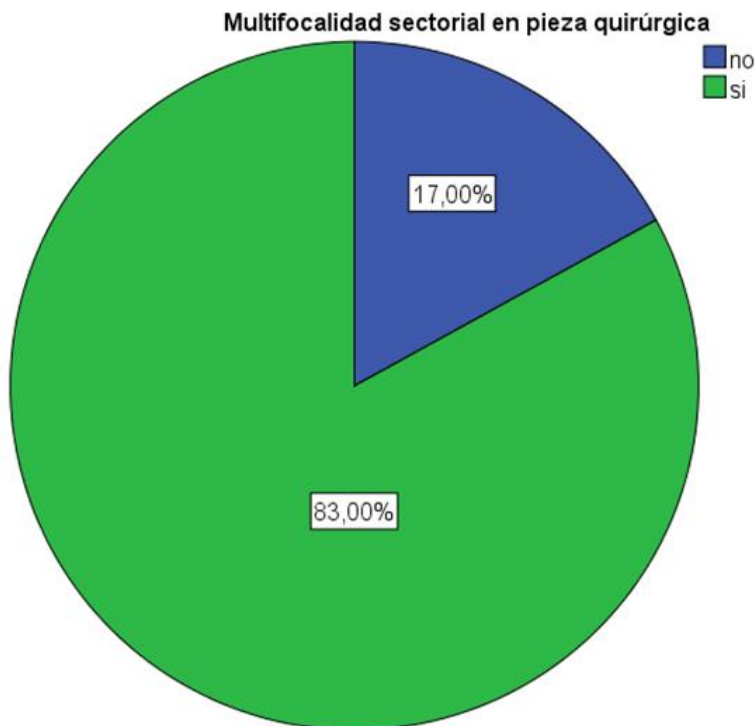


Figura 64. Análisis descriptivo (porcentaje) de Multifocalidad sectorial (pieza).

En la tabla 87 y figura 65 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Supragradación en la pieza quirúrgica*.

		Supragradacion.			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	70	44,0	70,0	70,0
	si	30	18,9	30,0	100,0
	Total	100	62,9	100,0	
Perdidos	Sistema	59	37,1		
Total		159	100,0		

Tabla 87. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Supragradación (pieza).

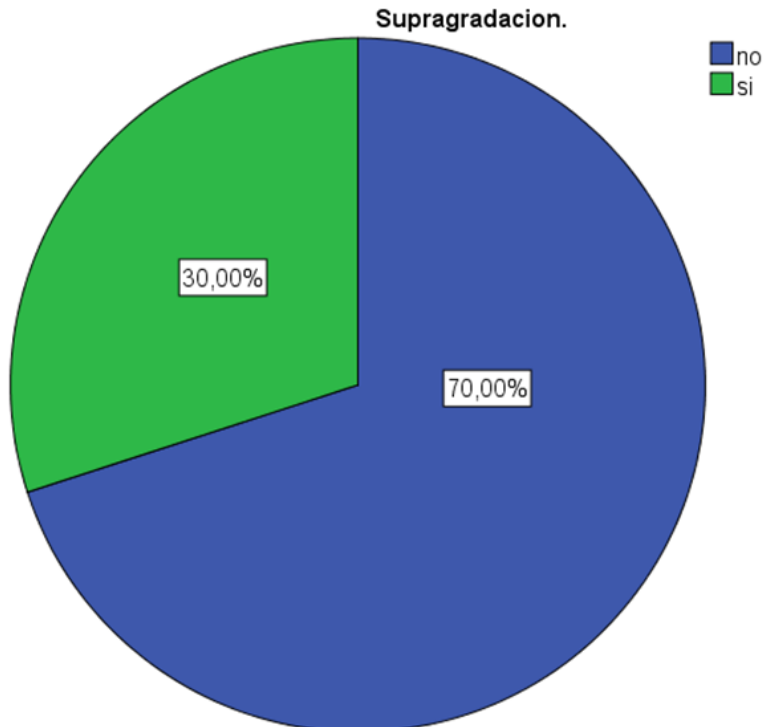


Figura 65. Análisis descriptivo (porcentaje) de Supragradación (pieza).

En la tabla 88 y la figura 66 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Infragradação en la pieza quirúrgica*.

		Infragradação			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	96	60,4	96,0	96,0
	si	4	2,5	4,0	100,0
	Total	100	62,9	100,0	
Perdidos	Sistema	59	37,1		
Total		159	100,0		

Tabla 88. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Infragradação (pieza).

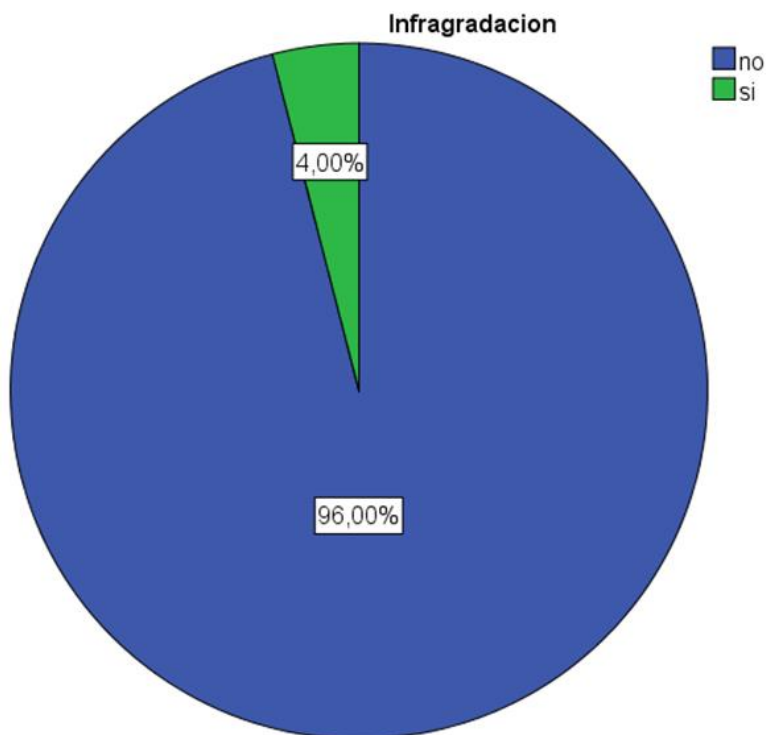


Figura 66. Análisis descriptivo (porcentaje) de Infragradação (pieza).

En la tabla 89 y figura 67 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Coincidencia Graduación* entre resultado de biopsia y pieza quirúrgica.

		Coincidencia graduación			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	35	22,0	35,0	35,0
	si	65	40,9	65,0	100,0
	Total	100	62,9	100,0	
Perdidos	Sistema	59	37,1		
Total		159	100,0		

Tabla 89. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Coincidencia Graduación.

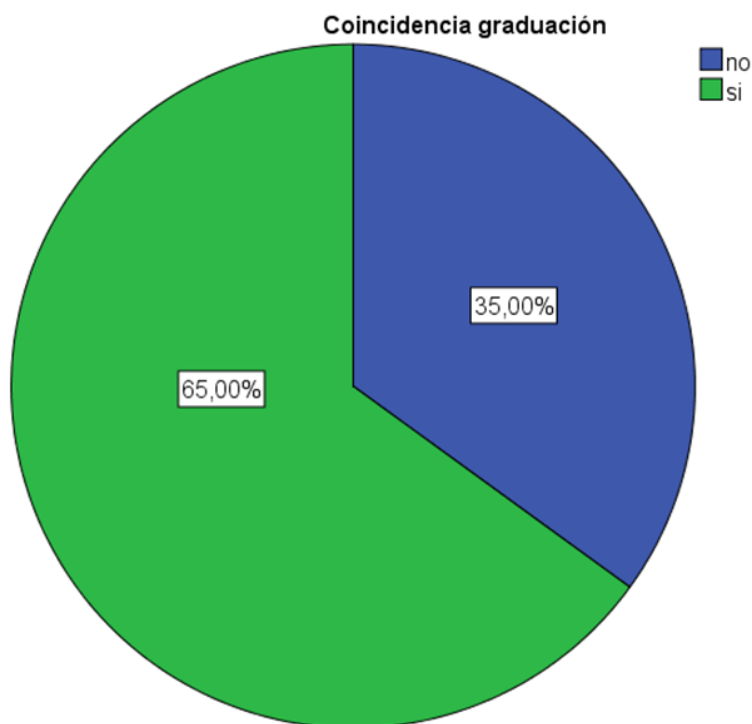


Figura 67. Análisis descriptivo (porcentaje) de Coincidencia Graduación.

En la tabla 90 y figura 68 se exponen el análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) correspondiente a la variable clínico-patológica *Coincidencia Topográfica* entre resultado de biopsia y pieza quirúrgica.

Coincidencia topográfica					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	83	52,2	84,7	84,7
	si	15	9,4	15,3	100,0
	Total	98	61,6	100,0	
Perdidos	Sistema	61	38,4		
Total		159	100,0		

Tabla 90. Análisis descriptivo (frecuencia y porcentaje) de Coincidencia Topográfica.

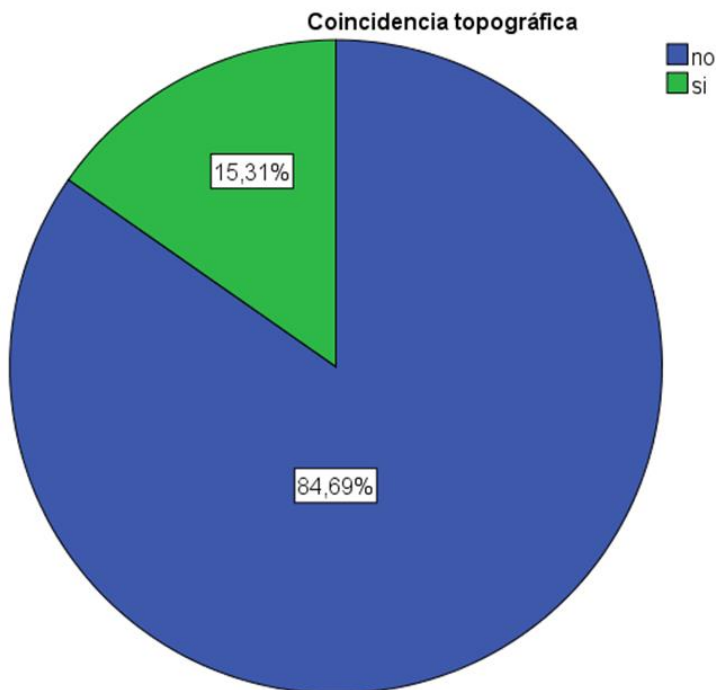


Figura 68. Análisis descriptivo (porcentaje) de Coincidencia Topográfica.

5.2.1.7. *Análisis de concordancia de variables clínico-patológicas correspondientes a localización topográfica de cáncer en la pieza final tras realización de prostatectomía.*

En la tabla 91 y 92 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Unilateralidad en biopsia* y *Unilateralidad de la pieza quirúrgica*.

Tabla cruzada Unilateralidad.*Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica

			Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica		Total
			no	si	
Unilateralidad.	no	Recuento	4	0	4
		% del total	4,0%	0,0%	4,0%
	si	Recuento	61	35	96
		% del total	61,0%	35,0%	96,0%
Total		Recuento	65	35	100
		% del total	65,0%	35,0%	100,0%

Tabla 91. Análisis de concordancia de Unilateralidad en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,044	,022	1,498	,134
N de casos válidos		100			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 92. Coeficiente de Kappa de Unilateralidad en biopsia y pieza quirúrgica.

En la tabla 93 y 94 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Ápex Izquierdo* en biopsia y pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Neoplasia Ápex Izdo.*Neoplasia apex izquierdo pieza

			Neoplasia apex izquierdo pieza		Total
			no	si	
Neoplasia Ápex Izdo.	no	Recuento	48	11	59
		% del total	66,7%	15,3%	81,9%
	si	Recuento	0	13	13
		% del total	0,0%	18,1%	18,1%
Total		Recuento	48	24	72
		% del total	66,7%	33,3%	100,0%

Tabla 93. Análisis de concordancia de Neoplasia Ápex Izquierdo en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,612	,099	5,633	,000
N de casos válidos		72			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 94. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Ápex Izquierdo en biopsia y pieza quirúrgica.

En la tabla 95 y 96 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Lateral Izquierda* en biopsia y pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Neoplasia Lateral Izdo.*Neoplasia lateral izquierda pieza

			Neoplasia lateral izquierda pieza		Total
			no	si	
Neoplasia Lateral Izdo.	no	Recuento	31	26	57
		% del total	43,1%	36,1%	79,2%
	si	Recuento	0	15	15
		% del total	0,0%	20,8%	20,8%
Total	Recuento		31	41	72
	% del total		43,1%	56,9%	100,0%

Tabla 95. Análisis de concordancia de Neoplasia Lateral Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,332	,078	3,785	,000
N de casos válidos		72			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 96. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Ápex Izquierdo en biopsia y pieza quirúrgica.

En la tabla 97 y 98 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Base Izquierda* en biopsia y pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Neoplasia Base Izda.*Neoplasia base izquierda pieza

			Neoplasia base izquierda pieza		Total
			no	si	
Neoplasia Base Izda.	no	Recuento	36	25	61
		% del total	50,0%	34,7%	84,7%
	si	Recuento	4	7	11
		% del total	5,6%	9,7%	15,3%
Total		Recuento	40	32	72
		% del total	55,6%	44,4%	100,0%

Tabla 97. Análisis de concordancia de Neoplasia Base Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,127	,093	1,392	,164
N de casos válidos		72			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 98. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Base Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.

En la tabla 99 y 100 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Medial Izquierda* en biopsia y pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Neoplasia Medial Izdo.*Neoplasia medial izquierda pieza

			Neoplasia medial izquierda pieza		Total
			no	si	
Neoplasia Medial Izdo.	no	Recuento	40	18	58
		% del total	58,8%	26,5%	85,3%
	si	Recuento	4	6	10
		% del total	5,9%	8,8%	14,7%
Total	Recuento		44	24	68
	% del total		64,7%	35,3%	100,0%

Tabla 99. Análisis de concordancia de Neoplasia Medial Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,183	,112	1,770	,077
N de casos válidos		68			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 100. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Medial Izquierda en biopsia y pieza quirúrgica.

En la tabla 101 y 102 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Apex Derecho* en biopsia y pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Neoplasia Ápex Dcho.*Neoplasia apex derecho pieza

			Neoplasia apex derecho pieza		Total
			no	si	
Neoplasia Ápex Dcho.	no	Recuento	39	12	51
		% del total	53,4%	16,4%	69,9%
	si	Recuento	7	15	22
		% del total	9,6%	20,5%	30,1%
Total	Recuento		46	27	73
	% del total		63,0%	37,0%	100,0%

Tabla 101. Análisis de concordancia de Neoplasia Ápex Derecho en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,419	,111	3,626	,000
N de casos válidos		73			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 102. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Ápex Derecho en biopsia y pieza quirúrgica.

En la tabla 103 y 104 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Lateral Derecho* en biopsia y pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Neoplasia Lateral Dcho.*Neoplasia lateral derecha pieza

			Neoplasia lateral derecha pieza		Total
			no	si	
Neoplasia Lateral Dcho.	no	Recuento	34	20	54
		% del total	47,2%	27,8%	75,0%
	si	Recuento	0	18	18
		% del total	0,0%	25,0%	25,0%
Total	Recuento	34	38	72	
	% del total	47,2%	52,8%	100,0%	

Tabla 103. Análisis de concordancia de Neoplasia Lateral Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,459	,086	4,634	,000
N de casos válidos		72			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 104. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Lateral Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.

En la tabla 105 y 106 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Base Derecha* en biopsia y pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Neoplasia Base Dcha.*Neoplasia base derecha pieza

			Neoplasia base derecha pieza		Total
			no	si	
Neoplasia Base Dcha.	no	Recuento	45	16	61
		% del total	62,5%	22,2%	84,7%
	si	Recuento	0	11	11
		% del total	0,0%	15,3%	15,3%
Total	Recuento	45	27	72	
	% del total	62,5%	37,5%	100,0%	

Tabla 105. Análisis de concordancia de Neoplasia Base Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,462	,100	4,652	,000
N de casos válidos		72			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 106. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Lateral Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.

En la tabla 107 y 108 se exponen el análisis de concordancia mediante el Coeficiente de Kappa correspondiente a las variables clínico-patológicas *Neoplasia Medial Derecha* en biopsia y pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Neoplasia Medial Dcho.*Neoplasia medial derecha pieza

			Neoplasia medial derecha pieza		Total
			no	si	
Neoplasia Medial Dcho.	no	Recuento	41	20	61
		% del total	60,3%	29,4%	89,7%
	si	Recuento	0	7	7
		% del total	0,0%	10,3%	10,3%
Total	Recuento	41	27	68	
	% del total	60,3%	39,7%	100,0%	

Tabla 107. Análisis de concordancia de Neoplasia Medial Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,297	,094	3,442	,001
N de casos válidos		68			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 108. Coeficiente de Kappa de Neoplasia Medial Derecha en biopsia y pieza quirúrgica.

5.2.2. Análisis de las variables clínico-patológicas correspondientes a la biopsia de próstata predictoras de *Unilateralidad* en la pieza quirúrgica final.

5.2.2.1. PSA total.

En la tabla 109 se exponen la Prueba de Levene de igualdad de varianzas y el Test T de Student de comparación de medias de PSA entre los pacientes que cumplen criterio de *Unilateralidad* en la pieza quirúrgica y los que no.

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
PSA Se Total	2,468	,119	-1,989	98	,050	-,82147	,41303	-1,64112	-,00182
No se asumen varianzas iguales			-1,917	62,799	,060	-,82147	,42853	-1,67787	,03493

Tabla 109. Prueba de Levene de igualdad de varianzas y el Test T de Student de comparación de medias de los pacientes que cumplen criterio de Unilateralidad en la pieza quirúrgica y los que no.

5.2.2.2. *Tacto Rectal Sospechoso.*

En la tabla 110 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia) de *Tacto Rectal Sospechoso* y *Unilateralidad* en la pieza quirúrgica.

Tabla cruzada TR Sospechoso*Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica

Recuento

		Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica		Total
		no	si	
TR Sospechoso	no	49	33	82
	si	16	2	18
Total		65	35	100

Tabla 110. Análisis descriptivo (frecuencias) de Tacto Rectal Sospechoso y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.

En la tabla 111 se muestra el análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables *Tacto Rectal Sospechoso* y *Unilateralidad de la pieza quirúrgica*.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,506 ^a	1	,019		
Corrección de continuidad ^b	4,300	1	,038		
Razón de verosimilitud	6,397	1	,011		
Prueba exacta de Fisher				,027	,015
Asociación lineal por lineal	5,451	1	,020		
N de casos válidos	100				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,30.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 111. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Tacto Rectal Sospechoso y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.

5.2.2.3. Número de Cilindros Positivos.

En la tabla 112 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia) de *Número de Cilindros Positivos* y *Unilateralidad* en la pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Nº de cilindros con cáncer*Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica

Recuento		Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica		Total
		no	si	
Nº de cilindros con cáncer	1	35	23	58
	2	18	10	28
	3	7	2	9
	4	4	0	4
	6	1	0	1
Total		65	35	100

Tabla 112. Análisis descriptivo (frecuencias) de Número de Cilindros Positivos y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.

En la tabla 113 se muestra el análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables *Número de Cilindros Positivos* y *Unilateralidad de la pieza quirúrgica*

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,897 ^a	4	,420
Razón de verosimilitud	5,552	4	,235
Asociación lineal por lineal	3,306	1	,069
N de casos válidos	100		

a. 5 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,35.

Tabla 113. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Número de Cilindros Positivos y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.

5.2.2.4. Grupo Gleason.

En la tabla 114 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia) de *Grupo Gleason y Unilateralidad en la pieza quirúrgica*.

Tabla cruzada Grupo Gleason*Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica

Recuento		Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica		Total
		no	si	
Grupo Gleason	<6	49	32	81
	3+4	7	3	10
	4+3	7	0	7
	>7	2	0	2
Total		65	35	100

Tabla 114. Análisis descriptivo (frecuencias) de número de Grupo Gleason y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.

En la tabla 115 se muestra el análisis estadístico Chi-Cuadrado de *Grupo Gleason y Unilateralidad de la pieza quirúrgica*.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,679 ^a	3	,128
Razón de verosimilitud	8,577	3	,035
Asociación lineal por lineal	5,208	1	,022
N de casos válidos	100		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,70.

Tabla 115. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Grupo Gleason y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.

5.2.2.5. Estadío Clínico.

En la tabla 116 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia) de *Estadío Clínico y Unilateralidad en la pieza quirúrgica*.

Tabla cruzada Estadío clínico.*Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica

Recuento		Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica		Total
		no	si	
Estadío clínico.	T1c	49	33	82
	cT2a	10	2	12
	cT2b	6	0	6
Total		65	35	100

Tabla 116. Análisis descriptivo (frecuencias) de Estadío Clínico y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.

En la tabla 117 se muestra el análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables *Estadío Clínico* y *Unilateralidad de la pieza quirúrgica*.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,995 ^a	2	,050
Razón de verosimilitud	8,142	2	,017
Asociación lineal por lineal	5,894	1	,015
N de casos válidos	100		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,10.

Tabla 117. Análisis Chi-Cuadrado de las variables *Estadío Clínico* y *Unilateralidad de la pieza quirúrgica*.

5.2.2.6. *Unilateralidad (biopsia de próstata)*.

En la tabla 118 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia) de *Unilateralidad en biopsia de próstata* y *Unilateralidad en la pieza quirúrgica*.

Tabla cruzada Unilateralidad.*Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica

Recuento

		Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica		Total
		no	si	
Unilateralidad.	no	4	0	4
	si	61	35	96
Total		65	35	100

Tabla 118. Análisis descriptivo (frecuencias) de Unilateralidad en biopsia de próstata y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.

En la tabla 119 se muestra el análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables *Unilateralidad en biopsia de próstata* y *Unilateralidad de la pieza quirúrgica*.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,244 ^a	1	,134		
Corrección de continuidad ^b	,927	1	,336		
Razón de verosimilitud	3,535	1	,060		
Prueba exacta de Fisher				,295	,173
Asociación lineal por lineal	2,221	1	,136		
N de casos válidos	100				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,40.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 119. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Unilateralidad en biopsia de próstata y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.

5.2.2.7. *Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto.*

En la tabla 120 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia, media y desviación estándar) de *Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto* en biopsia de próstata y *Unilateralidad en la pieza quirúrgica*.

Estadísticas de grupo

	Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica			Desviación estándar	Media de error estándar
		N	Media		
<u>Porcentaje máximo</u>	no	61	29,8689	21,15457	2,70857

de cilindro afecto	si	31	24,6452	20,69227	3,71644
--------------------	----	----	---------	----------	---------

Tabla 120. Análisis descriptivo (frecuencia, media y desviación estándar) de Porcentaje Máximo de cilindro afecto y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.

En la tabla 121 se exponen la Prueba de Levene de igualdad de varianzas y el Test T de Student de comparación de medias de *Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto en biopsia de próstata* entre los pacientes que cumplen criterio de *Unilateralidad* en la pieza quirúrgica y los que no.

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilatera l)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
								Inferior	Superior	
Porcentaje máximo de cilindro afecto	,008	,930	1,128	90	,262	5,22369	4,63234	3,97926	-14,42665	
Se asumen varianzas iguales										
No se asumen varianzas iguales			1,136	61,638	,260	5,22369	4,59872	3,97010	-14,41748	

Tabla 121. Prueba de Levene de igualdad de varianzas y el Test T de Student de comparación de medias de Porcentaje Máximo de Cilindro Afecto en biopsia de próstata entre los pacientes que cumplen criterio de Unilateralidad en la pieza quirúrgica y los que no.

5.2.2.8. Multifocalidad.

En la tabla 122 se muestra el análisis descriptivo (frecuencia) de Multifocalidad en la biopsia de próstata y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.

Tabla cruzada Multifocalidad en biopsia *Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica

Recuento

		Unilateralidad (lóbulo izquierdo o derecho) de la pieza quirúrgica		Total
		no	si	
Multifocalidad en biopsia	no	37	25	62
	si	28	10	38
Total		65	35	100

Tabla 122. Análisis descriptivo (frecuencias) de Multifocalidad en la biopsia de próstata y Unilateralidad en la pieza quirúrgica.

En la tabla 123 se muestra el análisis estadístico Chi-Cuadrado de las variables Multifocalidad en biopsia de próstata y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,032 ^a	1	,154		
Corrección de continuidad ^b	1,463	1	,226		
Razón de verosimilitud	2,075	1	,150		

Prueba exacta de Fisher				,197	,113
Asociación lineal por lineal	2,011	1	,156		
N de casos válidos	100				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13,30.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 123. Análisis Chi-Cuadrado de las variables Multifocalidad en biopsia de próstata y Unilateralidad de la pieza quirúrgica.

5.2.2.9. Análisis multivariante.

En la tabla 124 se muestra el análisis estadístico multivariante de las variables que mostraron significación estadística en su asociación univariante con la variable *Unilateralidad pieza*, estas fueron *PSA total*, *cT* y *Tacto Rectal Sospechoso*.

Variables en la ecuación						
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a PSA_total	,205	,113	3,257	1	,071	1,227
TR_sospechoso	-20,909	16280,924	,000	1	,999	,000
cT			,000	1	,999	
cT(2)	19,951	16280,924	,000	1	,999	462183689,674
Constante	-1,960	,907	4,667	1	,031	,141

a. Variables especificadas en el paso 1: PSA_total, TR_sospechoso, cT.

Tabla 124. Análisis estadístico multivariante de las PSA total, cT y Tacto Rectal Sospechoso

VI - DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

El ignorante afirma, el sabio duda y reflexiona

Aristóteles

6.1. DISCUSIÓN ACERCA DE ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICO-PATOLÓGICOS.

6.1.1. Objetivo primario.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se han registrado en el año 2012 alrededor de 14 millones de nuevos casos de patología cancerígena. Actualmente se prevé que el número de nuevos casos de cáncer aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años ¹¹. REDECAN recientemente ha publicado datos en España correspondientes las ratios de incidencia/mortalidad a las estimaciones nacionales de mortalidad. En 2015 el número total de casos nuevos relacionados con cáncer en España fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres). Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados fueron colo-rectal (41.441 casos nuevos), próstata (33.370 casos nuevos), pulmón (28.347 casos nuevos), mama (27.747 casos nuevos) y vejiga (21.093 casos nuevos). Correspondiente a varones, los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados fueron próstata (33.370 casos nuevos), colo-recto (24.764 casos nuevos), pulmón (22.430 casos nuevos), vejiga (17.439 casos nuevos) y estómago (5.150 casos casos). Correspondiente a mujeres, los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados fueron el cáncer de mama (27.747 casos nuevos), colo-recto (16.677 casos nuevos), cuerpo uterino (6.160 casos nuevos), pulmón (5.917 casos nuevos) y vejiga (3.654 casos nuevos).⁷ España ha experimentado un crecimiento constante en los últimos 20 años correspondiente al número de tumores diagnosticados. Esto solo se ha debido al aumento poblacional, sino

también al aumento de esperanza de vida en la población y a las técnicas de detección cancerosa precoz.

En cuanto al informe de GLOBOCAN publicado en 2012 (organismo perteneciente a la OMS especializado para el cáncer), las cifras epidemiológicas de cáncer en España contaron con una incidencia en 2012 de 215.534 diagnosticados en ese año, con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes-año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. El número de muertes fue de 102.762 casos, con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes-año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2% ⁸.

En el objetivo primario de nuestro trabajo no pretendemos realizar un estudio epidemiológico propiamente dicho, pero la finalidad del estudio original para el que fueron recogidos estos datos fue realizar un estudio epidemiológico con el objetivo principal de estimar la incidencia anual de cáncer de próstata en España durante el año 2010, siendo este el primero realizado de ámbito multiinstitucional nacional ¹⁵. La población de estudio incluyó 4.933.940 varones pertenecientes al área de referencia de los hospitales participantes, que representa el 21,8% de la población masculina de España. La comunidad de Madrid (n 745), Andalucía (n 804) y Cataluña (n 598) fueron las comunidades que más pacientes incluyeron. Los datos más recientes acerca de la incidencia de cáncer de próstata en nuestro país provienen de este registro realizado en 2010 entre 4.087 casos nuevos diagnosticados de cáncer de próstata de varones que acudieron a consultas de urología. Este registro ha revelado una tasa de incidencia de 82,3 por 100.000 varones-año, con cerca de 21.000 nuevos casos de cáncer de próstata anuales ¹⁵. La tasa de incidencia de cáncer de próstata estandarizada a la población europea, 70,75 casos por 100.000 varones, es menor que las observadas en otras series basadas en registros poblacionales europeos (86,6 por 100.000 varones y año en 2004 y 77,2 en 2006) ^{358, 14}.

La edad media (desviación estándar) de la muestra estudiada fue de 69 (8,15) años, la mediana de edad fue 69 años, el 14,6% de los participantes eran menores de 60 años, el 41,3% estaba entre 60 y 70 años, el 20,3% estaba entre los 70 y los 75, y el 23,1% era mayor de 75 años. El 71% de los pacientes en el momento del diagnóstico tuvo más de 65 años, siendo bajo el porcentaje de

pacientes diagnosticados por debajo de los 60 años (14,6%). Esto coincide con lo descrito en estudios previos ¹⁰⁹. Dado que la esperanza de vida en España a los 70 años es de 14 años aproximadamente, un número considerable podría ser candidato a algún tipo de actuación terapéutica en el momento del diagnóstico considerando la edad media del mismo. La edad media para el diagnóstico es similar a la registrada en EE. UU. en las bases de datos SEER y CaPSURE ^{359,360}.

El peso medio fue 78,8 Kg. La talla media fue 169,23 cm. El IMC medio calculado fue 27, considerado como sobrepeso. Este dato coincide con el obtenido por investigadores de London School of Hygiene & Tropical Medicine, los cuales en 2005 utilizando datos poblacionales de la ONU y datos ofrecidos por el WHO SURF2, estimaron un IMC medio de la población varón española de 26,47 ³⁶². Dentro del estudio REDUCE, la obesidad fue asociada con un riesgo más bajo de padecer cáncer de próstata de bajo riesgo en el análisis multivariante, (OR: 0.79; p = 0.01), pero se asoció con un aumento de riesgo de cáncer de próstata de alto riesgo (OR: 1.28; p = 0.042). Consideran que este efecto principalmente puede ser explicado por determinantes medioambientales más que por factores genéticos que determinen un aumento de peso o IMC ³⁶³.

232 pacientes, un 5,68%, tenían antecedentes familiares de cáncer de próstata. y en el 92,95% de estos casos los familiares eran padres y/o hermanos. El antecedente de historia familiar de cáncer de próstata está asociado con un aumento de incidencia de cáncer de próstata debido a una predisposición genética. Sin embargo solo una pequeña población de pacientes con cáncer de próstata, < 9%, presentan una verdadera enfermedad hereditaria. Esta es definida como aquella que afecta a 3 o más familiares o a 2 familiares con un comienzo temprano (< 55 años) ³⁶⁴. El 98,63 % eran de etnia caucásica, dato a esperar dado el contexto situacional donde se ha generado el estudio. Los hombres de descendencia africana muestran una mayor incidencia y una mayor agresividad de cáncer de próstata ³⁶⁵.

Únicamente el 11,62% (475) de los pacientes presentaron síntomas asociados al tumor en el momento de ser diagnosticados. Dentro del grupo de "otros síntomas", el 82,4% de los pacientes presentaron STUI. Un total de 2.541 pacientes (62,2%) presentaban una o más comorbilidades.

En sólo 1/3 de los tactos rectales se detectó malignidad, este dato va en concordancia con series analizadas donde aproximadamente el 18% de los casos, el cáncer de próstata es diagnosticado mediante tacto rectal únicamente, sin considerar el valor de PSA. La mayoría de los cánceres de próstata son localizados en la zona periférica y pueden ser detectados mediante tacto rectal cuando el volumen de este es ≥ 0.2 ml ³⁶⁶. La media de volumen fue 44,43 cc. El 78% de los pacientes tiene un volumen prostático ≤ 50 cc.

La media de PSA al diagnóstico fue 25 ng/ml (95,33). La mediana fue 8 ng/ml. el 62,9% de los casos totales tuvo un nivel de PSA ≤ 10 ng/ml. En la Comunidad de Madrid el 61,88 % de los pacientes tuvo un nivel de PSA ≤ 10 ng/ml, en Andalucía el 59,20 % y en Cataluña el 68,19 % ¹⁵.

El 48,16% de los pacientes de nuevo diagnóstico tuvo un score Gleason 6 (3+3) como resultado anatomopatológico tras la realización de la biopsia de próstata. El 26,7% igual a 7 y el 16,8% un índice superior a 7. El 61,90% (2.530 pacientes) presentó un estadiaje clínico tumoral (cT) T1c. El porcentaje de pacientes con enfermedad localizada (89,8%) fue ligeramente superior al encontrado en EE. UU. para la base de datos SEER (81%), siendo el porcentaje de cáncer metastásico similar (cerca al 4%) ³⁵⁹.

El 51,7% de los pacientes de nuevo diagnóstico perteneció a los grupos de riesgo de cáncer de próstata localizado intermedio (23,1%, n 928) y alto (28,6%, n 1.150). En estos pacientes la enfermedad comprometerá potencialmente su vida por lo que las políticas de cribado oportunista /diagnóstico precoz puede ser efectivas en nuestro medio, dada la disminución de mortalidad observada. Estos porcentajes son similares a los observados en la base de datos CaPSURE (27% y 25%, respectivamente) ³⁶⁰.

Estos datos obtenidos relacionados con variables sociodemográficas, clínicas e incidencia permiten realizar una estimación adecuada de consumo de recursos asociados.

6.1.2. Objetivo secundario.

En el objetivo secundario de nuestro estudio no pretendemos realizar un estudio epidemiológico propiamente dicho, ya que no es la finalidad del mismo.

Tratamos de valorar el grado de precisión de estadiaje tumoral, graduación y localización tumoral en pacientes con cáncer de próstata diagnosticados mediante realización de biopsia prostática guiada por ecografía transrectal comparando el grado de concordancia entre la biopsia prostática y el resultado del análisis topográfico anatomopatológico de localización tumoral de la pieza final (glándula prostática) obtenida en el tratamiento mediante prostatectomía radical. Esto es de suma importancia para una buena caracterización y definición tumoral y por ende para una adecuada selección de pacientes candidatos a terapias como terapia focal o programas de vigilancia activa.

Las variables sociodemográficas y clínico-patológicas provienen de pacientes pertenecientes al área VI de salud provenientes del Servicio Murciano de Salud (Comunidad Autónoma de Murcia). Esta área está compuesta por las zonas básicas de salud adscritas Abanilla, Alguazas, Archena, Ceutí, Fortuna, Las Torres de Cotillas, Lorquí, Molina Este, Molina Norte, Molina Sur, Murcia/Cabezo de Torres, Murcia/Centro, Murcia/El Ranero, Murcia/Santa María de Gracia, Murcia/Santiago y Zaraiche, Murcia/Vista Alegre, Murcia/Zarandona. Esta área cubre una población total de 254.879 habitantes.

La edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron 65 años, y la mediana de 65 años. Las cifras de distribución por grupos de edad fueron similares a las obtenidas en el registro nacional. El 22% de los pacientes presentaron edades comprendidas < 60 años, siendo este porcentaje del 14,58 % en el registro nacional total, y del 14,36%, 15,17% y 14,38% para los datos pertenecientes a la Comunidad Autónoma de Madrid, Andalucía y Cataluña respectivamente. El 48% de los pacientes presentaron edades comprendidas entre 60-70 años, siendo este porcentaje del 41,30% en el registro nacional total, y del 36,38%, 45,52% y 42,31% para los datos pertenecientes a la Comunidad Autónoma de Madrid, Andalucía y Cataluña respectivamente. El 30% de los pacientes presentaron edades comprendidas entre 70-75 años, siendo este porcentaje del 20,31 % en el registro nacional total, y del 21,61%, 19,16% y 19,73% para los datos pertenecientes a la Comunidad Autónoma de Madrid, Andalucía y Cataluña respectivamente. El 70% de los pacientes presentaron edades comprendidas < 70 años.

El 32% de los pacientes en la exploración física presentaron un tacto rectal grado 2 (correspondientes a un volumen prostático entre 30 y 50 cc). El 18% de los pacientes presentó un tacto rectal sospechoso en el momento del diagnóstico, siendo del 34,5% en los datos obtenidos en el registro nacional de cáncer de próstata. La media de volumen prostático transrectal fue 48 cc, estos datos coinciden con la estimación del registro nacional, donde los resultados de la ecografía de próstata mostraron un volumen medio de 44,43 cc ¹⁵.

La media de PSA total fue 7,42 ng/ml, la mediana fue 7,5 ng/ml, coincidiendo con la mediana de PSA obtenida de los datos provenientes del registro nacional ¹⁵. La media de índice PSA Libre/Total fue 11,33, la mediana fue 12. La media de Densidad de PSA fue 0,18, la mediana fue 0,16. En un análisis realizado en el mismo ámbito, en el Hospital Universitario Morales Meseguer (Murcia), se llevó a cabo un estudio que analizó de manera descriptiva y retrospectiva 460 pacientes a los que se les había realizado biopsia prostática desde Enero de 2009 a Junio de 2012. Uno de los objetivos del estudio fueron valorar diferentes puntos de corte de densidad de PSA (DPSA) y PSA Libre/Total (PSA L/T) para determinar la presencia de cáncer prostático en primeras biopsias, y valorar la utilidad del PSA Total como discriminante diagnóstica de cáncer de próstata en valores entre 4 y 10 ng/ml en primeras biopsias. Para ello se seleccionaron únicamente pacientes de primera biopsia y con PSA total entre 4-10 ng/ml, quedando 200 pacientes a estudio. Para calcular el valor interno predictivo de estos test diagnósticos se utilizó el análisis estadístico curva ROC. Entre 4-10 ng/ml el PSA total no se comportó como buen discriminante de diagnóstico de cáncer de próstata (AUC 0.51, IC 95%). Con un punto de corte de 20% de PSA L/T diagnosticamos casi el 100% de los cánceres de próstata en nuestra serie, siendo por tanto un punto de corte recomendable (AUC 0.61, IC 95%). DPSA funcionó como buen discriminante de diagnóstico de cáncer de próstata en nuestra serie para primeras biopsias con un PSA Total entre 4-10 ng/ml. Para tener una Sensibilidad >88%, el punto de corte sería una DPSA > 0'12, pero perderíamos bastante Especificidad. Atendiendo a nuestra serie, DPSA de 0.15 fué un punto de corte apropiado (AUC 0.68, IC 95%). No funcionó como buen discriminante en segundas biopsias ³⁶¹.

El 80% de los pacientes fueron diagnosticados en la primera biopsia, el 14% con la segunda y el 6% con la tercera. En un estudio observacional realizado en el mismo ámbito (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), se analizó la rentabilidad diagnóstica de biopsias sucesivas analizando 1008 biopsias de próstata guiadas por ecografía transrectal ampliadas (utilizando el mismo protocolo de biopsia volumen-dependiente que el utilizado en nuestro objetivo secundario, obteniendo de 12 a 16 cilindros) realizadas desde enero de 2007 a diciembre de 2010. El porcentaje de cáncer detectado en la primera biopsia del 51'2%, en la segunda del 29'1% y en la tercera del 24'1%. Ambos análisis no son comparables pues para nuestro objetivo secundario todos los pacientes incluidos presentaron un sesgo de selección, pues todos tenían como diagnóstico cáncer de próstata. La mediana de PSA obtenido en los pacientes pertenecientes a primeras biopsias fue 8,01 ng/ml, coincidiendo con la mediana de PSA obtenida en el análisis descriptivo de PSA de nuestro objetivo secundario ³⁶⁷.

El 81% de los pacientes tuvo un score Gleason anatomopatológico en la biopsia de próstata de Gleason 6 (3+3), el 10% fue Gleason 7 (3+4), el 7% Gleason 7 (4+3) y el 2 % obtuvo un Score Gleason superior a 7, siendo en su totalidad Gleason 8 (4+4). Con esto vemos como el porcentaje de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata Gleason 6 (3+3) es superior al obtenido en el registro nacional de cáncer de próstata ¹⁵, siendo este último de 48,16% de los pacientes de nuevo diagnóstico. Esto puede ser debido a un sesgo de selección, pues los pacientes estudiados para nuestro objetivo secundario son aquellos seleccionados para la realización de prostatectomía radical como terapia con intención curativa total.

El 82% de los pacientes tuvo un estadio clínico al diagnóstico de cT1c, el 12% de cT2a y el 6% de cT2b. Esto fue un porcentaje similar para estadios localizados al obtenido en el registro nacional ¹⁵, donde el 61,90% (2.530 pacientes) presentó un estadiaje clínico tumoral cT1c. Las diferencias obtenidas también pueden tratarse, ya comentado anteriormente, a un sesgo de selección de nuestro segundo objetivo debido a la indicación de dichos pacientes de tratamiento mediante prostatectomía radical.

La media del número de cilindros obtenidos para la realización de la biopsia de próstata fue de 14, el modelo de biopsias de próstata realizado en el

Hospital Universitario Morales Meseguer es un modelo de biopsias volumen dependiente. Este número de cilindros obtenidos pertenece a los volúmenes prostáticos comprendidos entre 35-45 cc. La media del número de cilindros afectados de cáncer fue de 2. En el 62 % de los casos hubo únicamente afectación de un sector prostático en la división topográfica prostática realizada en la biopsia de próstata. En el 27% de los casos la afectación fue de 2 sectores. En el 24% de los casos hubo microcarcinoma asociado en la muestra anatomopatológica obtenida en la biopsia. La presencia de microcarcinoma asociado (definido como tumor de < de 1mm. o invasión de < 5% en un solo cilindro) varía mucho según la serie que consultemos, siendo desde un 3% ³⁶⁸, 7.3% ³⁶⁹ al 10.9% ³⁷⁰. El hallar un foco mínimo de cáncer o microcarcinoma en una biopsia no es por sí solo predictivo de tumor clínicamente insignificante, ya que sólo un 44%-53% de estos casos presentan un volumen menor o igual a 0,1cc ³⁷¹.

El 77% de las cirugías de exéresis prostáticas realizadas para el tratamiento con intención curativa en nuestra serie fue por vía laparoscópica. El 100% de los mismos fue por vía extraperitoneal y en todos ellos se realizó la colocación de 5 puertos dirigidos por 3 cirujanos. El 11% de los casos fue acompañado de linfadenectomía bilateral de tipo ampliado. El 57% de los casos presentaron Gleason 6 (3+3) en el análisis de la pieza, el 17% Gleason 7 (3+4), el 14% Gleason 7 (4+3) y el 11% presentó un Gleason superior a 7. Estos datos patológicos coinciden en proporción con los obtenidos en el estadio clínico del registro nacional ¹⁵. El 26% de los pacientes presentó un estadio patológico de pT2a. El 7%, el 53%, 13% y el 1 % presentaron pT2b, pT2c, pT3a y pT3b respectivamente, observando con esto una diferencia sustancial con el estadiaje clínico, donde solo un 6% presentaron un estadiaje superior a T2a.

6.2. DISCUSIÓN ACERCA DE LA DETERMINACIÓN DE FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS PREDICTORES DE TUMOR PATOLÓGICAMENTE ÓRGANO-CONFINADO Y APROPIADO PARA TERAPIA FOCAL (PT2A) DE ENTRE LOS CANDIDATOS A PRIORI (OBJETIVO PRIMARIO).

Nuestro objetivo primario fue hallar la proporción de varones con cáncer de próstata estadio patológico pT2a (obtenido a partir del estudio

anatomopatológico de la glándula prostática obtenida tras tratamiento mediante prostatectomía radical) de aquellos cuya biopsia prostática guiada por ecografía transrectal diagnóstica previa reflejaba cáncer de próstata unilateral, Gleason ≤ 7 (3+4), T1c-T2a, 2 o menos cilindros afectados con longitud cilindro afecto < 5 mm y/o $< 50\%$ del cilindro afecto; PSA < 15 , (según el National Comprehensive Cancer Network parámetros correspondientes para el diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio con factores favorables) y por tanto determinar los factores clínico-patológicos predictores de tumor patológicamente órgano-confinado y apropiado para terapia focal (pT2a) de entre los candidatos a priori.

Para alcanzar este objetivo nos hemos valido de los datos recogidos en el Estudio Epidemiológico Observacional de la Progresión de la Enfermedad y el Abordaje Terapéutico en Pacientes con Cáncer de Próstata en España. Estudio epidemiológico en el que tanto el Dr. Miñana (Director de Tesis Doctoral) como yo (Doctorando) hemos participado como investigadores activos durante tres años (siendo este el último año de recogida de datos).

Del conjunto de pacientes a los que se les realizó prostatectomía radical como tratamiento con intención curativa total de cáncer de próstata, 1319 pacientes, se han seleccionado los candidatos a terapia focal con los criterios antes comentados. Hubo un total de 1129 pacientes evaluables para este análisis, que tienen registrados todos los datos de esos criterios, al resto le falta al menos uno de esos datos.

Hubo un total 305 pacientes que cumplieron con esas cinco condiciones, lo que supone por tanto un 27% de pacientes a priori candidatos a terapia focal, (IC del 95% de 24.5 a 29.7). De esos 305 pacientes encontramos 14 a los que les faltaba el Gleason o el estadio de la pieza final de la cirugía. Por tanto, para el análisis completo tenemos 291 pacientes.

Al analizar los pacientes de acuerdo con los cinco criterios antes descritos, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre los datos de Estadio cT al diagnóstico, Gleason al diagnóstico, PSA al diagnóstico, número de cilindros afectados al diagnóstico y el resultado final de la pieza quirúrgica (análisis completo de la próstata tras resultado de prostatectomía radical), ni en el análisis univariante ni en el multivariante.

Esto nos lleva a pensar en la necesidad de otras herramientas diagnósticas para predecir que paciente sería candidato a terapia focal de cáncer de próstata en el momento del diagnóstico.

6.3. DISCUSIÓN ACERCA DEL GRADO DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DE PRÓSTATA Y DE FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO PREDICTORES DE LOCALIZACIÓN TUMORAL UNILATERAL DE LA PIEZA FINAL (GLÁNDULA PROSTÁTICA) OBTENIDA EN EL TRATAMIENTO MEDIANTE PROSTATECTOMÍA RADICAL (OBJETIVO SECUNDARIO).

Solo en el 38% de los casos pudimos observar multifocalidad en la biopsia de la próstata, comprendida esta como la afectación de más de un sector de la glándula prostática atendiendo a nuestra división topográfica de la glándula en la biopsia. En el análisis anatomopatológico de la glándula prostática de su exéresis, el porcentaje de multifocalidad fue del 83 %. Una de las limitaciones que tuvimos en nuestro estudio fue que en numerosos casos el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Morales Meseguer (Murcia) no realizó un detallado mapa topográfico de la afectación en la pieza final. El cáncer de próstata es multifocal en un alto porcentaje de casos. La multifocalidad ha sido esgrimida como un potente argumento frente a la terapia focal. La mayoría de especímenes de prostatectomía radical contienen 2 o más tumores independientes, habitualmente suele existir una lesión dominante denominada lesión index, la cual supone alrededor del 80% del volumen tumoral. La mayor parte de los focos tumorales acompañantes a la lesión index son de bajo grado y se adaptan a la definición de cáncer de próstata clínicamente insignificantes. Se ha visto que los focos de cáncer secundarios tenían de media un volumen acumulativo menor de 0,3 cc ^{203,204,205}. La mayor parte de estudios apuntan a que los focos secundarios a la lesión index corresponden a tumores clínicamente insignificantes por lo que se considera que la evolución del carcinoma viene marcada por el tumor principal ^{206,207} La lesión index relacionada con el cáncer de próstata es la condicionante del volumen tumoral de la próstata, del Score Gleason tumoral así como de su agresividad biológica y por ende de sus consecuencias pronósticas. Sin embargo, varios estudios, basándose en las piezas de prostatectomía radical, han encontrado una proporción significativa de

hombres que tienen enfermedad unifocal o unilateral. Se ha comunicado que el cáncer de próstata es unilateral del 16% al 63%^{223,224,225} y unifocal entre el 13% y el 26%^{226,227}.

En el 30% de los casos hubo una supragradación de score Gleason en el análisis anatomopatológico final de la pieza quirúrgica, en un 4% hubo una infragradación. Estos datos coinciden con los obtenidos en la serie de Epstein y colaboradores, los cuales observaron que la clasificación de Gleason en muestras obtenidas tras prostatectomía radical demuestra una supragradación de hasta el 36% en comparación con la calificación preoperatoria con biopsia de próstata sistematizada guiada con ecografía transrectal³²⁰. La infraestimación del score Gleason obtenido en la biopsia prostática convencional puede derivar en una clasificación errónea del grupo de riesgo y a su vez, esto puede provocar una mala evaluación de la consideración de una posible extensión extracapsular con invasión de vesículas seminales, afectación de adenopatías y aumento de la probabilidad de existencia de posibles márgenes quirúrgicos tras realización de cirugía radical. Uno de los elementos más criticados es la carencia de métodos diagnósticos disponibles en la actualidad para clasificar con suficiente determinación y precisión a un paciente en grupos de riesgo. Se estima que en alrededor de un 30% los pacientes considerados de bajo riesgo mediante diagnóstico a través de biopsia de próstata dirigida por ecografía transrectal sistematizada (PSA < 10 y Gleason ≤ 6) están infragradados, es decir son portadores realmente de tumores de mayor grado y, por tanto, de mayor agresividad. De los pacientes que se clasifican como de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico, alrededor del 40% tienen un Gleason score mayor de 6 (32% ≥ 7 y 3% > 8). Cuando se consideran los criterios de Epstein para la inclusión de pacientes en programa de VA, la infragradación es del 34% (29% Gleason ≥ 7, 2% ≥ 8)¹⁹³. En estudios con análisis multivariante realizados, no se ha visualizado ninguna variable clínica ni anatomopatológica que pueda predecir cuales de estos pacientes puedan estar infragradados. Es probable que una proporción significativa de los varones que progresan a los 5 años lo hagan debido a una baja precisión de las biopsias guiadas por ecografía transrectales sistematizadas y no a una verdadera progresión, debido a una determinación errónea de la carga tumoral basal (número de cilindros afectos y longitud afectada de los mismos) y al grado tumoral Gleason¹⁹⁴.

Solo en el 15 % de los casos hubo una coincidencia exacta topográfica de sectores afectados en la biopsia de próstata y en la pieza quirúrgica final. El grado de concordancia encontrado entre unilateralidad encontrada en la biopsia de próstata y unilateralidad encontrada en la pieza quirúrgica fue muy pobre, ínfima concordancia (índice Kappa 0,04). En el análisis de concordancia realizado atendiendo a afectación por sectores topográficos, solo la neoplasia localizada en ápex izquierdo presentó buena concordancia en la biopsia de próstata y en la pieza quirúrgica. La afectación neoplásica de ápex derecho y lateral derecho presentaron una concordancia entre ambas. El resto de sectores topográficos presentaron una escasa concordancia.

El 96 % de los pacientes presentó afectación unilateral en la biopsia de próstata, siendo solamente este porcentaje del 35% de la pieza final tras la prostatectomía. Por tanto, en 61 pacientes hubo un error de diagnóstico clínico de unilateralidad. Como hemos comprobado anteriormente, el grado de concordancia encontrado entre unilateralidad encontrada en la biopsia de próstata y unilateralidad encontrada en la pieza quirúrgica fue muy pobre, ínfima concordancia (índice Kappa 0,04). En la serie de Schulte RT. y colaboradores se determinó la correlación clínico-patológica entre el resultado obtenido en la biopsia de próstata y el resultado obtenido en la pieza de prostatectomía radical, solo un 35% de los pacientes considerados unilaterales con la biopsia sextante y un 40,4% con la biopsia extendida a 12 cilindros fueron realmente unilaterales ²²⁸. En un estudio de serie de casos para determinar si las características de la biopsia se pueden usar para identificar a los hombres con cáncer de próstata unilateral en muestras patológicas de prostatectomía radical, se seleccionan candidatos para terapia focal hemi-ablativa de 1458 hombres a los que se les había realizado prostatectomía radical de enero de 2000 a junio de 2007, se identificaron 590 de 880 pacientes evaluables con enfermedad unilateral en su biopsia preoperatoria. De 590 hombres con enfermedad unilateral en la biopsia, 163 (27,3%) tenían enfermedad unilateral en la muestra de prostatectomía radical. Los autores concluyeron que el cáncer de próstata unilateral en la biopsia predice una enfermedad unilateral en la patología de prostatectomía radical en solo el 27,6% de los casos. La capacidad predictiva no mejora con la adición de biopsia y características clínicas ³²². Mouraviev y colaboradores analizaron 1386 muestras de

prostatectomía de pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con afectación unilateral observada en la biopsia de próstata entre 2002-2006. La evaluación patológica prestó especial atención a la lateralidad y el porcentaje de afectación tumoral junto con la puntuación patológica de Gleason. Los cánceres completamente unilaterales se identificaron en 254 (18,3%) pacientes. La mayoría de los tumores unilaterales (72%) eran de bajo volumen con un porcentaje de afectación tumoral del 5 % ³⁷². Connolly y colaboradores intentaron utilizar los datos de la biopsia de próstata para predecir la idoneidad de la prostatectomía radical con preservación nerviosa. En su serie, el 85% de los hombres con enfermedad unilateral diagnosticada previamente en la biopsia tenían cáncer de próstata bilateral, con afectación de ambos lóbulos prostáticos ³²⁴.

En el análisis univariante realizado para la detección de factores clínico-patológicos en el momento del diagnóstico predictores de unilateralidad en la pieza final tras la realización de cirugía radical prostática, encontramos que existía una asociación significativa entre el PSA ($p= 0.05$), *Tacto Rectal Sospechoso* ($p=0,01$) y *cT*, ($p= 0.05$) pudiendo considerar estos tres últimos según los resultados de nuestro estudio univariante como factores predictores de unilateralidad en la pieza quirúrgica.

En el análisis de regresión logística multivariante realizado para la detección de factores clínico-patológicos en el momento del diagnóstico predictores de *Unilateralidad en la pieza final* tras la realización de cirugía radical prostática, donde se introdujeron las variables que mostraron significación estadística en su asociación univariante con la variable *Unilateralidad_pieza*, estas fueron *PSA total*, *cT* y *Tacto Rectal Sospechoso*, no se encontró una significación estadística en ninguna de ellas.

Mouraviev y colaboradores evaluaron a 1.184 hombres sometidos a prostatectomía radical retropúbica por cáncer de próstata y encontraron que el 21% tenía enfermedad unilateral. En el análisis univariado, la probabilidad de cáncer de próstata unilateral disminuyó con el aumento de la puntuación Gleason, y con la presencia de un margen quirúrgico positivo. Sin embargo, los autores no intentaron correlacionar la enfermedad unilateral en la muestra final con ninguna de las características de la biopsia ³²³. Stavros Sfoungaristos y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de pacientes con enfermedad

unilateral en la biopsia de próstata entre enero de 2005 y enero de 2011. El objetivo del estudio fue analizar la existencia de factores predictores clínico-patológicos localizados en el momento del diagnóstico para predecir unilateralidad en la pieza final tras la realización de prostatectomía radical. El análisis incluyó la edad, PSA y su densidad, volumen de próstata, primer patrón y segundo de Gleason, Gleason total, número de núcleos de biopsia, porcentaje máximo de cáncer en el material de biopsia y la presencia de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado. Su papel como predictores potenciales fue evaluado por análisis univariante y multivariante. Un total de 161 pacientes tuvieron una enfermedad unilateral en la biopsia de próstata. Se encontró una correlación significativa entre el volumen de próstata, la densidad del PSA y el porcentaje máximo de cáncer en el material de biopsia y la presencia de enfermedad unilateral en la muestra quirúrgica en el análisis univariante. Los resultados del análisis multivariante demostraron que la densidad de PSA y el porcentaje máximo de cáncer localizado en el cilindro afecto fueron factores significativos predictores ³⁷³.

6.4. ESTUDIOS DE FUTURO.

En lo que respecta a la VA, actualmente no contamos con un criterio uniforme sobre cómo seguir a estos pacientes. Nuestro objetivo en pacientes inmersos en protocolo de VA es detectar precozmente la progresión de la enfermedad para proponer en tal caso un tratamiento local con intención curativa. Existe cierta heterogeneidad en los criterios utilizados por los diferentes grupos de trabajo para definir progresión. Los programas de VA no están unificados por lo que existe gran variabilidad en cuanto a criterios de inclusión, seguimiento y detención del programa para iniciar tratamiento activo a lo largo de la evolución de la enfermedad. Muy probablemente, los protocolos en el futuro incluyan la evaluación comparativa de la RMNmp complementada con marcadores séricos (isoformas de PSA) o urinarios (PCA3) como criterio de selección y evaluación durante el seguimiento. Aunque la RMNmp es de interés en la monitorización de hombres sometidos a programa de VA, faltan datos sólidos sobre el uso de la RMNmp en repetición en la VA. Se necesitan estudios prospectivos con

definiciones claras de significación radiológica y progresión antes de poder adoptar este enfoque. Actualmente seguimos todavía sin conocer si el uso de RMNmp en los programas de VA es una medida costo-efectiva en nuestro país, aunque ya existen trabajos realizados en otros sistemas sanitarios que apuntan a una buena relación de costo-efectividad en este programa.

Uno de los elementos más criticados es la carencia de métodos diagnósticos disponibles en la actualidad para clasificar con suficiente determinación y precisión a un paciente en grupos de riesgo, y por tanto hacer una adecuada estadificación y gradación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La técnica de la biopsia de próstata es un campo potencial para la investigación intensiva y la improvisación. Lo principal es diseñar una estrategia en la que obtengamos imágenes precisas del cáncer de próstata seguido de una toma de muestra exacta de la lesión usando para ello el mínimo número de cores posibles.

En lo que respecta a terapia focal, la heterogeneidad en los ensayos ha sido una limitación importante para realizar una adecuada comparación entre las diferentes modalidades ablativas. Estas limitaciones incluyen, por ejemplo, la heterogeneidad en la selección de pacientes, el método de biopsia de próstata realizado en el diagnóstico de cáncer de próstata y después del procedimiento, los cuestionarios sobre resultados funcionales y la obtención de imágenes. Aunque a corto plazo ya se disponen de estudios confirmatorios, es necesario disponer de más ensayos randomizados aleatorizados y resultados oncológicos y funcionales comparativos con el seguimiento activo y prostatectomía radical a medio y a largo plazo, los cuales servirán como prueba para validar esta aproximación terapéutica

VII - CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

Al analizar los pacientes con realización de cirugía oncológica prostática tipo prostatectomía radical que a priori fueron diagnosticados de cáncer de próstata mediante biopsia prostática transrectal candidatos a terapia focal, de acuerdo con los criterios establecidos, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre los datos de Estadio cT al diagnóstico, Gleason al diagnóstico, PSA al diagnóstico, número de cilindros afectos al diagnóstico y el resultado final de la pieza quirúrgica (análisis completo de la próstata tras resultado de Prostatectomía Radical), ni en el análisis univariante ni en el multivariante. Esto nos lleva a pensar en la necesidad de otras herramientas diagnósticas para predecir que paciente sería candidato a realización de terapia focal en pacientes con cáncer de próstata.

Actualmente el modelo de precisión diagnóstica de cáncer de próstata llevado a cabo por biopsia estandarizada de próstata guiada por ecografía transrectal, en lo referente a grado de precisión de estadiaje, graduación y de localización tumoral, no supone un adecuado modelo de caracterización precisa de la enfermedad.

VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Real Academia Española y Asociación de Academias de la Lengua Española (2014). «cáncer». Diccionario de la lengua española (23.^a edición). Madrid: Espasa. ISBN 978-84-670-4189-7
2. Hughes, J.T. Thomas Willis 1621-1675: His life and work. *New England Journal of Medicine*, 328 (1993), 816-817.
3. Kastan MN, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* 2004; 432:316-23.
4. Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. *Sci Am* 1995;272(3):72-79.
5. Croce CM. Oncogenes and cancer. *The New England Journal of Medicine* 358 (5): 502-11.
6. Moreno S. Comienzo de mitosis. *Investig Cienc*, 1992;187:62-70.
7. REDECAN. Cancer incidence in Spain 2015. *Clin Trans Oncol* DOI 10.1007/s12094-016-1607-9.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Cancer fact sheets: World Health Organization*. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
9. <http://www.omakaseconsulting.com/wp-content/uploads/2018/04/omakase-lab-3-2018--burden-of-cancer-in-spain.pdf>
10. <https://canal.ugr.es/noticia/estudio-cifra-158-millones-coste-sanitario-anual-atender-cancer-laboral/>.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2013.

12. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*.
13. El Cáncer en España: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-canceren-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014?start=1#content> [consultado el 21 julio 2014].
14. Larranaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sanchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 3:iii83-9.
15. J.M. Cózara, B. Miñana, F. Gómez-Veigac, A. Rodríguez-Antolínd, H. Villavicencioe, A. Cantalapiedraf y E. Pedrosaf. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España *Actas Urol Esp*. 2012.
16. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil- Martín E, Barrero-Candau R. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el periodo 1991 - 2005. *Actas Urol Esp*. 2008;32(2):184-9.
17. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-45.
18. Baider, L. (2003). Cáncer y familia: aspectos teóricos y terapéuticos. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 3 (3). Disponible en: <<http://umich.redalyc.org/articulo.oa?id=33730306>> ISSN 1697-2600
19. Blanchard, C.G., Toseland, R.W. y McCallion, P. (1997). The effects of a problem-solving intervention with spouses of cancer patients. *Journal of Psychosocial Oncology*, 14, 1-21.
20. Kissane, D.W., Bloch, S., McKenzie, M., McDowal, A.C. y Nitzan, R. (1998). Family grief therapy: A preliminary account of a new model to promote healthy family functioning during palliative care and bereavement. *Psycho-Oncology*, 7, 14-25.

21. Barroilhet S., Forjaz J. y Garrido E. (2005). Conceptos, teorías y factores psicosociales en la adaptación al cáncer. *Actas Esp Psiquiatría*, 33 (6), 390-397.
22. Meyerowitz, B.E. (1980). Psychosocial correlates of breast cancer and its treatment. *Psychol Bull* (87), 108-31.
23. Fang C.Y., Manne S.L. y Pape S.J. (2001). Functional impairment, marital quality, and patient psychological distress as predictors of psychological distress among cancer patient's spouses. *Health Psych*, 20 (6), 452-7.
24. Holland J.C., Jacobsen P.B. y Riba M.B. (2006). NCCN: Distress management. *Cancer Control*, 6 (Suppl. 2), 88-93
25. Barroilhet S., Forjaz J. y Garrido E. (2005). Conceptos, teorías y factores psicosociales en la adaptación al cáncer. *Actas Esp Psiquiatría*, 33 (6), 390-397.
26. Brewin Cr Watson M., McCarty S., Hyman P. y Dayson D. (1998). Intrusive memories and depression in cancer patients. *Behav Res Ther*, 36, 1131-42.
27. Millon, Th. (1999). Reflections on psychosynergy: a model for integrating science, theory, classification, assessment, and therapy. *Journal of Personality Assessment*, 72, 437-456.
28. Millon, Th. & Davis, R.D. (1998). *Trastornos de la personalidad más allá del DSM-IV*. Barcelona: Masson
29. Font, A. (1988). *Valoración de la calidad de vida en pacientes de cáncer*. Tesis doctoral no publicada, Universitat Autònoma de Barcelona.
30. Melzack, R. y Wall, P. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150, 197-210.
31. Bónica, J.J. (1982). Management of myofacial pain syndrome in general practice. *Journal of American Medical Association*, 189, 730-736
32. Sternbach, R.A. (1989). Clinical aspects of pain. *Pain*, 18, 254-261.
33. McCaul, K., Sandgren, A.K., King, B., O'Donell, S., Branstetter, A. y Foreman, G. (1999). Coping and adjustment to breast cancer. *Psychooncology*, 8, 230-236.

34. Saleeba, W. (1996). Subclinical psychological distress in long-term survivors of breast cancer: A preliminar communication. *Journal of Psychosocial Oncology*, 14, 83-93.
35. Kavan, M., Engdahl, B. y Kay, S. (1995). Colon cancer: Personality factors of onset and stage of presentation. *Journal of Psychosomatic Research*, 39, 1031-1039.
36. Arbizu, J.P. (2000). Factores psicológicos que intervienen en el desarrollo del cáncer y en la respuesta al tratamiento, 24 (Supl. 1): 173-178.
37. Langstaff, G.: Cases of fungus haematodes. *Med Chir Trans.* 8:279, 1817.
38. Beling, S. Carcinomatose Degeneration der Vorsteber Druse. *Archiv. Med. Erfahr*, 8:443, 1872
39. Walshe, W. H. *The Nature and Treatment of Cancer* London. Taylor and Walton, 1846.
40. Brodie, B. C.: *Lectures on the Diseases of the Urinary Organs*, 4th ed. London: Longman, Green, Brown and Thompson, 206, 1849.
41. Walshe, W. H. *The Nature and Treatment of Cancer* London. Taylor and Walton, 1846.
42. Adams, J.: The case of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet*, 1: 393, 1853.
43. Albarrán, J and Halle, N.: Hipertrophie et neoplasies epitheliales de la prostate. *Compt. Rend. Soc. Biol*, 5:722, 1898.
44. Historique de l'Hôpital Cochin. Joachim Albarran Foundation of L'Urologie Moderne. Disponible en: <http://www.uro-cochin.asso.fr/cufrhist.asp>
45. Raymond G. Joachim Albarran. *Prog Urol*. 1991 Jun;1(3):499-502.
46. Freyer's Obituary. *BMJ*; Sep 1921:464-5
47. Freyer, P.: Lecture on cancer of the prostate. *Lancet*, 11: 1680, 1913.
48. Young HH. *Hugh Young: A Surgeons Autobiography*. New York: Harcourt, Brace and Company, 1940.

49. Young, H.: Four cases of radical prostatectomy. *Johns Hopkins Bull*, 16:315, 1905.
50. Millin, T.: Retropubic prostatectomy. A new extravesical technique. *Lancet*, 2:695, 1945
51. Walsh, P.C., Lepor, H. and Eggleston, J.C.: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*, 4:473, 1983.
52. Laín Entralgo, P. (1963). *Historia de la medicina moderna y contemporánea*. 2ª ed., Madrid, Editorial Científico-técnica.
53. *The Works of John Hunter F:R:S: With notes*. Edited by J.F. Palmer London: Longman, 1837.
54. Gruber, W.: Prostatic atrophy in a man of 68 years castrated early in youth. *Mullers Arch*, 1847
55. Bilharz, A. *Description anatomica organorum genitalium eunichi Aethiopsis*. Berolini, 1859.
56. Griffiths E. observations of the anatomy of the prostate. *J Anat. Physiol*, 23:374, 1889.
57. White WJ. Surgical removal of the hypertrophied prostate. *Ann Surg*. 1893:152.
58. Lytton B. Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. *J Urol*. 2001; 165:1859–1862.
59. Deming, C. L. Jenkins, R.H. and Van Wagenen, G.: Further studies in the endocrinological relationship of prostatic hypertrophy. *J. Urol*, 34:678, 1935.
60. Moore, R. A. and Mc Ciellan A. M.: Histological study of the effect of the sex hormones on the human prostate. *J Urol*, 40:641. 1938.
61. Huggins, C. B., Masina, M. H., Eichelberger L. et al: Quantitative studies of prostatic secretion. 1Characteristics of the normal secretion, the influence of thyroid, suprarenal and testis extirpation and androgen substitution on the prostatic output. *J. Exp Med*,70:543, 1939

62. Huggins, C.B. and Clark, P.J.: Quantitative studies of prostatic secretion. 11 The effect of castration and estrogen injection on the hyperplastic prostate glands of dogs. *J Exp Med*,72:747, 1940.
63. Huggins, C.B. and Stevens. R.A.: The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. *J Urol*, 43:105, 1940.
64. Huggins, C.B. and Hodges, C.V.: Studies on prostate cancer: 1 The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cáncer Re*, 1:203, 1941.
65. Partin AW, Kattan MW, Subong MS, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Person JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer (a multinstitutional update) *JAMA* 1997;277:1445-51.
66. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966 Mar;50(3):125-8.
67. Myers RP, Chevillie JC, Pawlina W. Making anatomic terminology of the prostate and contiguous structures clinically usefull: historical review and suggestions for revision in the 21st century. *Clin Anat*. 2010;23:18-29.
68. Diccionario de la Universidad de Salamanca [Internet]. Disponible en: [http:// dicciomed.eusal.es/palabra/próstata](http://dicciomed.eusal.es/palabra/próstata).
69. Wheeler TM: Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1989;16:623. McNeal JE Normal histology of the prostate..*Am J Surg Pathol*. 1988 Aug;12(8):619-33.
70. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathl*. 1988; 12(8): 619-33.
71. Wheeler TM: Anatomic considerations in carcinoma of the prostate.
72. Sajjad Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(5):929-37.
73. Kim B, Kawashima A, Ryu JA, Takahashi N, Hartman RP, King BF Jr..Imaging of the seminal vesicle and vas deferens. *Radiographics*. 2009;29(4):1105-21.

74. Sajjad Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(5):929-37.
75. Aumüller G, Riva A. Morphology and functions of the human seminal vesicles. *Andrologia.* 1992;24;183-96.
76. Sajjad Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(5):929-37.
77. Meeks JJ, Schaeffer EM. Genetic regulation of prostate development. *J Androl.* 2011;32(3): 210-7
78. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA.* 1996;276(23):1904-6.
79. Oesterling JE. The origin and development of benign prostatic hyperplasia. An age – dependent process. *J Androl* 1991; 12(6): 348-55.
80. Mc Neal JE: The prostate and prostate urethra: A morphologic study. *J Urol* 1972;107:1008.
81. T. W. Sadler, Langman Embriología Médica con orientación clínica 9ª Edición, Editorial Médica Panamericana.
82. Mc Neal JE: The prostate and prostate urethra: A morphologic study. *J Urol* 1972;107:1008 Hricak H et al: MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR* 1987;148:51.
83. Amin M et al. Zonal Anatomy of Prostate ANNALS VOL 16. NO. 3 JUL. – SEPT. 2010.
84. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur Urol.* 1991; 20(4):261-8.
85. Myers RP, Cheville JC, Pawlina W. Making anatomic terminology of the prostate and contiguous structures clinically usefull: historical review and suggestions for revision in the 21st century. *Clin Anat.* 2010;23:18-29.
86. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Myers RP, Rocco B, Villers A. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010;57(2):179-92.

87. Monzó Gardiner JI, Herranz Amo F, Cabello Benavente R, Bun M, Gómez Muñoz J, González Enguita C. Controversias en la anatomía quirúrgica prostática: Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp.* 2009;33(3):228-34.
88. Raychaudhuri B, Cahill D. Pelvic fasciae in urology. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90(8):633-7,
89. Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, Oda Y, Naito S, Hasegawa Y. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34(8): 463-8
90. Lepor H, Gregerman M, Crosby R et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985;133:207.
91. Eckhardt C. Untersuchungen uber die Erektion des Penis beim Hunde. *Beitr. Anat Physiol,* 1863;4:473.
92. Walsh PPC, Donker PPJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *The journal of urology.* 1982;128:492.
93. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int,* 2004; 94:1071.
94. Takenaka A, Murakami G, Matsubara A et al. Variation in course of cavernous nerve with special reference to details of topographic relationship near prostatic apex : histologic study using male cadavers. *Urol* 2005;65:136.
95. Costello AJ, Dowdle BW, Namdarian B, Pedersen J, Murphy DG. Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. *BJU Int.* 2011;107(8):1210-5.
96. Jernal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D, Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
97. Ferlay J. et al Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46:765-81.

98. Walsh-Camber Urology. 8º Edición. Tomo 4. Editorial Panamérica. Cap. 85
Actividad sexual, tabaquismo, altura, peso y consumo del alcohol.
99. Steinberg GD et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337.
100. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8).
101. Damber JE et al. Prostate cancer. *Lancet* 2008;371(9625) : p1710-21
102. Levy-Lahad. et al. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer* 2007; 96(1):11–15.
103. Ross RK et al. Androgen metabolism and prostate cancer: Establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Research* 1998;58:4497. Henderson BE. Et al. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21:427
104. Cohen et al. The IGF axis in the prostate. *Horm Metab Res* 1994; 26:81.
105. Kantoff P. et al. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and its relationship to prostate cancer. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378.
106. Wieacker PF. Et al. Clinical and molecular aspects of androgen receptor defects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:446.
107. Schwartz KL. et al. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990, 10:1307.
108. Wu AH. et al. Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995 Oct-Nov;4(7):735-41.
109. Platz EA, Giovannucci E. Prostate cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editores. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 1128---50.
110. Muir CS. et al. Epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991;30:133
111. Shimizu H. et al Cancers of the prostate and breast among Japanese and White immigrants in Los Angeles Country *Br J Cancer* 1991;63:963

112. Giovannucci E. et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993a; 85:1571.
113. Stacewicz – Sapuntzakis M. et al. Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:114-30
114. Clark LC. et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patient with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study JAMA* 1996;76:1957
115. Etmiran M. et al. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2005;11:1125-31.
116. Heinonen OP. et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440
117. Lippman SM, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009 Jan;301(1):39-51
118. Ferris – Tortajada. Factores dietéticos asociados al cáncer de próstata. Beneficios de la dieta mediterránea. Artículo de revisión. *Actas Urol Esp*. 2012; (4):239-245.
119. Ahamad N. et al. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* (1997;89:1881).
120. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012 Aug;72(4):269-76).
121. Ramer BS. et al; American Society of Clinical Oncology Health Services Committee; American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009 Mar 20;27(9):1502-16.6

122. Andriole GL. et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 Apr;362(13):1192-202.17.
123. Thompson IM. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul;349(3):215-2.
124. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228a42
125. Gleason DF. et al. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111;58-64.
126. Ortuño Pacheco G, Matínez Díaz FJ, Pastor Quirante FA, Blasco Muñoz PD. Lecciones de anatomía patológica especial para estudiantes de medicina. 2001. Murcia. DM
127. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, Feng Z, Wood DP, Eastham JA, Yossepowitch O, Rabah DM, Kattan MW, Yu C, Klein EA, Stephenson AJ. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185:869–75 .
128. A. Celma. Et al. Significado clínico de la atrofia proliferativa inflamatoria en la biopsia prostática. Artículo de revisión. *Actas Urol Esp*. 2014;38(2): 122-126.
129. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-34.
130. Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485-90
131. Algaba F et al. Tumors of the Prostate. In: *Pathology and Genetics of tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Ed: Ebele J, Sauter et al. 2004; p160-215.

132. Byar DP. et al. Veterans Administrative Cooperative Urologic Research Groups: Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. *Cancer* 1972;30:5-13.
133. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol.* 2004;17(3):307-315.
134. Evans AJ. Alpha-methylacyl CoA racemase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies. *J Clin Pathol.* 2003; 56(12):892-897.
135. Hameed O, Humphrey PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Semin Diagn Pathol.* 2005;22(1):88-104.
136. SGAMBATO A, MIGALDI M, FARAGLIA B, DE ALOYSIO G, FERRARI P, ARDITO R, DE GAETANI C, CAPELLI G, CITTADINI A, TRENTINI GP.: Cyclin D1 expression in papillary superficial bladder cancer: Its association with other cell cycle-associated proteins, cell proliferation and clinical outcome. *Int J Cancer* 2002; 97
137. Wolters T, Vissers KJ, Bangma CH, Schröder FH, van Leenders GJ. The value of EZH2, p27(kip1), BMI-1 and MIB-1 on biopsy specimens with low-risk prostate cancer in selecting men with significant prostate cancer at prostatectomy. *BJU Int.* 2010;106(2):280-6.
138. Nagy B, Szendroi A, Romics I. Overexpression of CD24, c-myc and phospholipase 2A in prostate cancer tissue samples obtained by needle biopsy. *Pathol Oncol Res.* 2009;15(2): 279-83.
139. Stella Pelengaris, Mike Khan & Gerard Evan Pathways involving c-MYC and apoptosis. *Cancer* 2, 764-776.
140. Outi Saramäki, Niels Willi, Ola Bratt, Thomas C. Gasser, Pasi Koivisto, Nina N. Nupponen, Lukas Bubendorf, and Tapio Visakorpi Amplification of EIF3S3 Gene Is Associated with Advanced Stage in Prostate Cancer *Am J Pathol.* 2001 December; 159(6): 2089–2094
141. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet.* 1995; 9:401–406

142. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res.* 1997; 57:1194–1198
143. Nyquist MD, Dehm SM. Interplay Between Genomic Alterations and Androgen Receptor Signaling During Prostate Cancer Development and Progression. *Horm Cancer.* 2013;4(2): 61-9
144. Sharma NL, Massie CE, Ramos-Montoya A, Zecchini V, Scott HE, Lamb AD, Macarthur S, Stark R, Warren AY, Mills IG, Neal DE. The Androgen Receptor Induces a Distinct Transcriptional Program in Castration-Resistant Prostate Cancer in Man. *Cancer Cell.* 2013;23(1):35-47.
145. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell: Urología.* 8ª edición. Argentina: Panamericana; 2004.
146. Reibenwein J, Pils D, Horak P, Tomicek B, Goldner G, Worel N, Elandt K, et al. Promoter hypermethylation of GSTP1, AR, and 14-3-3sigma in serum of prostate cancer patients and its clinical relevance. *Prostate.* 2007; 67:427–432.
147. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors.* UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009; 243-28
148. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegel T. *Guidelines on Prostate Cancer.* Uroweb 2014. [Internet] Disponible en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf
149. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.
150. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis.

- Lancet Glob Health. 2016 Sep;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
151. Stewart BW, Wild CP, editors. World cancer report 2014 Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014 .
152. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JL. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013; 111(5):753-60.
153. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(2):244-52.
154. Bernardino Miñana-López, Leandro Reina-Alcaina, Ángela Rivero-Guerra, Antonio Rosino- Sánchez, Emilio Izquierdo-Morejón² y Bogdan Pietricica. Cáncer de próstata de bajo riesgo e intermedio: opciones de tratamiento. *Arch. Esp. Urol.* 2016; 69 (6): 260-270.
155. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology.* 2003 Dec 22;62(6 Suppl 1):3-12.
156. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H; 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E701-6.
157. Lavery HJ, Droller MJ. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? *J Urol.* 2012 Nov;188(5):1667-75.
158. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13): 1320-8.
159. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008;358(12): 1250-61.
160. Moyer VA, Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34 .

161. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360(13):1310- 1319.
162. . Barocas DA et al. Effect of the USPSTF Grade D Recommendation against Screening for Prostate Cancer on Incident Prostate Cancer Diagnoses in the United States. *J Urol.* 2015 Dec;194(6):1587-93.
163. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial *N Engl J Med* 2016; 374:1795-1796.
164. Klotz L, Emberton M. Management of low risk prostate cancer: active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol.* 2014 May;24(3):270-9.
165. N. Mottet (chair), P.J. Bastian, J. Bellmunt, R.C.N. van den Bergh, M. Bolla, N.J. van Casteren. Guidelines on Prostate cancer. *Uroweb* 2014. Available at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf .
166. . Shao Y, Albertsen PC, Roberts CB, Lin Y, Mehta AR, Stein MN, et al. Risk Profiles and Treatment Patterns among Men diagnosed with Prostate Cancer and a Prostate Specific Antigen Level Below 4.0 ng/ml. *Arch Intern Med.* 2010;170(14):1256a61
167. Shao YaH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, et al. Contemporary Risk Profile of Prostate Cancer in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2009;101(18):1280a3.
168. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time Trends and Local Variation in Primary Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1117a23
169. Johansson JaE, Andrén O, Andersson SaO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004;291(22):2713a.
170. . Tseng KS, Landis P, Epstein JI, Trock BJ, Carter HB. Risk Stratification of Men Choosing Surveillance for Low Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2010;183(5):1779a85.
171. Klotz L. Active surveillance: patient selection. *Curr Opin Urol.* 2013 May;23(3):239-44.

172. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*. 1998;160:2407–241.
173. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. 2004;101:2001–2005.
174. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-374
175. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. Prostate cancer. v 2019.
176. Van den Bergh RC, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel Tools to Improve Patient Selection and Monitoring on Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2014 Jun;65(6):1023-1031.
177. Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 175 [Internet]. 2014 [citado 23 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/guidanceaprostateacancera diagnosisaandatreatmentapdf>
178. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2015;67(4):627a36.
179. J. Rubio-Briones et al. Variabilidad dentro del Registro Nacional multicéntrico en Vigilancia Activa; cuestionario a urólogos. *Actas Urol Esp*. 2018;42(7):442-449.
180. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: The PRECISE Recommendations ---A report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol*. 2016;71:648---55.
181. Gordon LG, James R, Tuffaha HW, Lowe A, Yaxley J. Costeffectiveness analysis of multiparametric MRI with increased active surveillance for

- low-risk prostate cancer in Australia. *J Magn Reson Imaging*. 2017; 45:1304--15.
182. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):976-83.
183. Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):1-8.
184. van den Bergh RCN, Vasarainen H, van der Poel HG, VisaMaters JJ, Rietbergen JB, Pickles T, et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre «Prostate Cancer Research International: Active Surveillance» study. *BJU Int*. 2010;105(7):956a62
185. Bul M, van den Bergh RCN, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Bangma CH, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol*. 2012;61(2):370a7.
186. M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):597-603.
187. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:1144–1154.
188. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial:VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials*. 2009; 30:81–87.
189. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1109a18.

190. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415–24.
191. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-131
192. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277
193. Shapiro RH, Johnstone PA. Risk of Gleason grade inaccuracies in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urology*. 2012 Sep;80(3):661- 6
194. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010 Mar;13(1):71-7.
195. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26) :4321-6.
196. Demichelis F, Fall K, Perner S, et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007; 26:4596–4599.
197. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2004; 5:101–106
198. Newcomb LF, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, Gleave ME, Nelson PS, et al. Canary Prostate Active Surveillance Study: design of a multiinstitutional active surveillance cohort and biorepository. *Urology*. 2010;75(2):407a13
199. Wiegel T, Stöckle M, Bartkowiak D. PREFEREncebased randomized evaluation of treatment modalities in low or early intermediate risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(1):1a2.

200. Parulekar WR, McKenzie M, Chi KN, et al. Defining the optimal treatment strategy for localized prostate cancer patients: a survey of ongoing studies at the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Curr Oncol.* 2008; 15:179–184.
201. Egawa S, Takashima R, Matsumoto K, Mizoguchi H, Kuwao S, Baba S. Infrequent involvement of the anterior base in low risk patients with clinically localized prostate cancer and its possible significance in definitive radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;30:126
202. Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: Biopsy strategy implications. *Cancer.* 2000;89:1800.
203. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer.* 1992 Nov 1;70(9):2313-8.
204. Truskinovsky AM, Sanderson H, Epstein JI. Characterization of minute adenocarcinomas of prostate at radical prostatectomy. *Urology.* 2004 Oct;64(4):733-7
205. Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1785-8
206. Algaba F, Montironi R. Impact of prostate cancer multifocality on its biology and treatment. *J Endourol.* 2010;24:799---804.
207. Karavitakis M, Winkler M, Abel P, Livni N, Beckley I, Ahmed HU. Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14:46---52
208. Harnden P, Shelley MD, Naylor B, Coles B, Mason MD. Does the extent of carcinoma in prostatic biopsies predict prostate-specific antigen recurrence? A systematic review. *Eur Urol* 2008;54: 728–39
209. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of significance of secondary cancers. *J Urol.* 2003;170:459---63.

210. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP(1993) Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 71: 933–938.
211. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, Schroder FH, van der Kwast TH (2011) A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol* 185: 121–125.
212. Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for biopsy diagnosis of minimal volumen prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:98–107.
213. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vasculartargeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18:181–91.
214. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol* 2017;71:267-273.
215. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2018;74:422-429
216. Dickinson L, Arya M, Afzal N, et al. Medium-term outcomes after whole-gland high-intensity focused ultrasound for the treatment of nonmetastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. *Eur Urol* 2016;70:668–74.
217. Kanthabalan A, Peters M, Van Vulpen M, et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. *BJU Int* 2017;120:246-256.
218. Siddiqui KM, Billia M, Arifin A, et al. Pathological, oncologic and functional outcomes of a prospective registry of salvage high intensity

- focused ultrasound ablation for radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2016;197:97-102.
219. Cordeiro ER et al (2012) High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 110:1228–1242.
220. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 2017;71:17–34
221. Leslie T, Davies L, Elliott D, et al. PD56-08 the PART trial—a phase III study comparing partial prostate ablation versus radical prostatectomy (PART) in intermediate risk prostate cancer—early data from the feasibility study. *J Urol* 2017;197(4 Suppl): e1118–9.
222. Onik G, Barzell W. Transperineal 3 D mapping biopsy of the prostate: An essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol.* 2008;26:506---10.
223. Jayram G and Eggener SE. Patient selection for focal therapy of localized prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2009; 19(3): 268-73.
224. Tsivian M, et al. Predicting unilateral prostate cancer on routine diagnostic biopsy: sextant vs extended. *BJU Int*, 2009.
225. Mouraviev V, et al. Analysis of laterality and percentage of tumor involvement in 1386 prostatectomized specimens for selection of unilateral focal cryotherapy. *Technol Cancer Res Treat*, 2007; 6(2): 91-5
226. Sartor AO, et al. Evaluating localized prostate cancer and identifying candidates for focal therapy. *Urol*, 2008: 72(6 Suppl): S12-24.
227. De Laet K, et al. Predicting tumour location in radical prostatectomy specimens: same-patient comparisons of 21-sample versus sextant biopsy. *BJU Int*, 2009; 104(5): 616-20.
228. Schulte RT, Wood DP, Daignault S, Shah RB, Wei JT. Utility of extended pattern prostate biopsies for tumor localization: Pathologic correlations after radical prostatectomy. *Cancer.* 2008;113:1559---65.
229. Abdollah F, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, Briganti A, Suardi N, et al. The role of transrectal saturation biopsy in tumour localization:

- pathological correlation after retropubic radical prostatectomy and implication for focal ablative therapy. *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):366-71
230. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, Hirano D, Stewart JS, Brammell C. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int.* 2005 Nov;96(7):999-1004.
231. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterization of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):477-94.
232. Eggener, S., Scardino, P., Carroll, P., Zelefsky, M., Sartor, O., Hricak, H. et al. (2007) Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 178: 2260–2267.
233. de la Rosette, J., Ahmed, H., Barentsz, J., Johansen, T., Brausi, M., Emberton, M. et al. (2010) Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel. *J. Endourol.* 24: 775–780.
234. Tay JK et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Sep;20(3):294-299. doi: 10.1038/pcan.2017.8. Epub 2017 Mar 28.
235. Barqawi A, Crawford ED. Focal therapy in prostate cancer: future trends. *BJU Int.* 2005;95(3): 273-4. Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Minimally-invasive technologies in uro-oncology: the role of cryotherapy, HIFU and photodynamic therapy in whole gland and focal therapy of localized prostate cancer. *Surg Oncol.* 2009 Sep;18(3):219- 32.
236. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ. The biological application of focused ultrasonic waves. *Science* 1942; 96 : 119 – 20 .
237. Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two---year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. *Eur Urol.* 2000;37:695---701.
238. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol.* 1942;26:179---93.

239. Olivia Lodeizen¹ et al. Ablation energies for focal treatment of prostate cancer. *World Journal of Urology* (2019) 37:409–418.
240. Roy BN (2002) *Fundamentals of classical and statistical thermodynamics*. John Wiley, Hoboken.
241. Hoffmann NE, Bischof JC (2002) The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 60:40–49.
242. Bahn DK, Silverman P, Lee Sr F, Badalament R, Bahn ED, Rewcastle JC. Focal prostate cryoablation: Initial results show cancer control and potency preservation. *J Endourol*. 2006;20: 688---92.
243. Betrouni N, Lopes R, Puech P, Colin P, Mordon S. A model to estimate the outcome of prostate cancer photodynamic therapy with *TOOKAD Soluble WST11*. *Phys Med Biol*. 2011;56:4771---83.
244. Lepor H. Vascular targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer. *Rev Urol*. 2008;10:254---61.
245. Weersink RA, Bogaards A, Gertner M, Davidson SR, Zhang K, Netchev G, et al. Techniques for delivery and monitoring of *TOOKAD (WST09)*-mediated photodynamic therapy of the prostate: Clinical experience and practicalities. *J Photochem Photobiol B*. 2005;79:211---22.
246. Moore CM, Mosse CA, Allen C, Payne H, Emberton M, Bown SG. Light penetration in the human prostate: a whole prostate clinical study at 763 nm. *J Biomed Opt*. 2011;16:015003.
247. Mir L (2001) Therapeutic perspectives of in vivo cell electropermeabilization. *Bioelectrochemistry* 53:1–10.
248. Al-Sakere B et al (2007) Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One* 2:1–8.
249. Mottet N et al. *Guidelines on Prostate Cancer*. [Internet] Uroweb 2018. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
250. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):622-32.

251. Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, Galiano M, Cosset JM, Validire P, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):618-22.
252. Siegel R. et al Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9.
253. Welch HG et al. Trends in metastatic breast and prostate cancer- lessons in cancer dynamics. *N Engl J Med* 2015;373:1685.
254. Andriole GL et al. PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up . *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (2) :125-132.
255. Schoder FH et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360 (13): 1.320-1.328.
256. Schoder FH et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.*2012; 366 (11):981-990.
257. Schoder FH et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2.027-2.035.
258. Bouchardy C. et al. Recent Trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. *Int J Cancer.* 2008;123(2):421-429.
259. Moyer VA and U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation Statement.*AnnIntern Med* 2012;157:120.
260. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360(13):1310-1319.
261. Holm HH, Gammelgaard J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *Journal of Urology* 1981;126:385.

262. Felipe Herranz Amo et al. Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. *Arch. Esp. Urol.*, 59, 4 (385-396), 2006.
263. Hodge K.K. y cols. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.*, 142: 71, 1989.
264. Stamey T.A. et al. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 45: 2, 1995.
265. Terris M. K. et al. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant method for the diagnosis carcinoma of the prostate. *Urol. Int.*, 59: 239, 1997.
266. Bott S. R. et al. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose?. *BJU Int.*, 89: 886, 2002.
267. Coplen DE, Andriole GL, Yuan JJJ, Catalona WJ. The ability of systematic transrectal ultrasound guided biopsy to detect prostate cancer in men with the clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1991;146:75---7.
268. Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, Brisset JM, Andre Bougaran J. Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol.* 1991;146:1308---12.
269. Presti JC. Et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;186:1830.
270. Loeb S. et al. Complication after prostate biopsy:data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011; 1830.
271. Lundstrom KJ et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2014; 192 (4):1.116-1.122.
272. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol.* 1997;158:505---8.
273. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: Who, how and when? *Eur Urol.*2002;42:93---103.

274. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991;324:1156---60.
275. Brawer MK, Chetne MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992;147:841---5.
276. Abraham NE et al. Patterns of repeat prostate biopsy in contemporary clinical practice. *J Urol* 2015;193:1178.
277. Mettlin C, Lee F, Grago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project: Findings on the detection of early prostate cancer in 2,425 men. *Cancer*. 1991;67:2949---58.
278. Djavan B. y cols. Repeat prostate biopsy: who, how and when? A review. *Eur. Urol.*, 42: 93, 2002.
279. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H1, Rosenkrantz AB, Taneja SS Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol*. 2014 Sep;192(3):648-58. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.117.
280. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:897---906.
281. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. 2001;166: 86---92.
282. Ploussard G. et al: Prospective evaluation of an extended 21 core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol* 2014;65:15.
283. Simon J et al: Intensifying the saturation biopsy technique for detecting prostate cancer after previous negative biopsies: a step in the wrong direction. *BJU Int* 2008;102:459.
284. Pepe P and Aragona F: morbidity after trasperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 2013;81:1142.

285. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001;165:1554--9.
286. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50-66 years: Implications for sampling order. *Eur Urol*. 2001;39:655--60.
287. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen. 2018, ISBN 978-94-92671-01-1.
288. Busse U, Chipre C, Fradet Y. Diagnocure Inc. RNA mensajero del PCA3 entre tejidos benignos y malignos de próstata. Oficina Española de Patentes y Marcas. N1 2 260059. 17/07/2002.
289. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol* 2016;2:882.
290. J. Ruiz-Arago et al. Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico de cáncer de próstata: revisión sistemática metaanálisis ACTASUROLESP. 2010;34(4) : 346-355.
291. Auprich M, Chun FK, Ward JF, et al. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 2011;59:96-105.
292. Leyten GH, Hessels D, Smit FP, et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:3061-70.
293. Van Neste L, et al. (2016) Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*, Nov; 70(5): 740-748.
294. Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clin Radiol*. 2015;70:1165--76.
295. V. Cataláa,, D. Salasb, S. Esquenab, S. Mateuc, F. Algabad, J. Paloub y P. de la Torrea *Actas Urol Esp*. 2016;40(6):339--352.
296. F. Lista, E. Castillo, H. Gimbernat, J.M. Rodríguez-Barbero, J. Panizo, J.C. Angulo Multiparametric magnetic resonance imaging predicts the

- presence of prostate cancer in patients with negative prostate biopsy *Actas Urol Esp.*, 39 (2015), pp. 85-91 <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.07.001> Medline.
297. Š. Zbýň, M. Krššák, M. Memarsadeghi, B. Gholami, A. Haitel, M. Weber
Technical note: Evaluation of the uncertainties in (choline+creatine)/citrate ratios measured by proton MR spectroscopic imaging in patients suspicious for prostate cancer *Rofo.*, 186 (2014), pp. 698-702 <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1356359> Medline.
298. B. Turkbey, P.A. Pinto, H. Mani, M. Bernardo, Y. Pang, Y.L. McKinney
Prostate cancer: Value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection—histopathologic correlation *Radiology*, 255 (2010), pp. 89-99 <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.09090475> Medline.
299. D. Junker, G. Schafer, M. Edlinger, C. Kremser, J. Bektic, W. Horninger
Evaluation of the PI-RADS scoring system for classifying mpMRI findings in men with suspicion of prostate cancer *Biomed Res Int*, 2013 (2013), pp. 252939 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/252939> Medline
300. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;191:1749–54.
301. Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilic, aslan I, Tunc, M.
Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*. 2000;37:670---4.
302. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:1046–5.
303. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-- prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461.
304. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for lowarisk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013;63(4):597a603.

305. Ahmed HU. Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy. *J Urol*. 2011 Aug;186(2):458-64. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.147. Epub 2011 Jun 15.
306. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-- prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461.
307. D'Amico AV et al . Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J Urol* 2000;164:385.
308. Ivo G. Schoots Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *EUROPEAN UROLOGY* 68 (2015) 438 – 450.
309. Hashim U Ahmed et al, Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389: 815–22.
310. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. In press.
311. Jan P. Radtke et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRI- Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy for Index Tumor Detection: Correlation with Radical Prostatectomy Specimen. *EUROPEAN UROLOGY* 70 (2016) 846 – 853.
312. Cornud F, Khoury G, Bouazza N, et al. Tumor target volume for focal therapy of prostate cancer-does multiparametric magnetic resonance imaging allow for a reliable estimation? *J Urol* 2014;191:1272–9.
313. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer:

- combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int* 2011;107:1411–8.
314. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767–77.
315. Wong-you-Cheong JJ et al. MR imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2000;8:869-86.
316. Perrotti M. et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: IS it accurate? *J Urol.* 1996 ;156:106-9.
317. D'Amico et al. Biochemical outcome after prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*; 1998;280: 969-74.
318. Poulakis V. et al. Preoperative neural network, using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen, and Gleason score to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2004;46:571-8.
319. Ronald H. Shapiro and Peter A. S. Johnstone. Risk of Gleason Grade Inaccuracies in Prostate Cancer Patients Eligible for Active Surveillance. *UROLOGY* 80: 661–666, 2012.
320. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61: 1019–24.
321. Hambrock T. Thirty-Two-Channel coil 3 T magnetic resonance-guided biopsies of prostate tumor suspicious regions identified on multimodality 3 T magnetic resonance imaging: technique and feasibility. *Invest Radiol* 2008;43:686.
322. Basir Tareen et al. Can contemporary transrectal prostate biopsy accurately select candidates for hemi-ablative focal therapy of prostate cancer? *BJU Int.* 2009 Jul;104(2):195-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08347.x. Epub 2009 Feb 3.

323. Mouraviev V et al. Prostate cancer laterality as a rationale of focal ablative therapy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2007; 110 : 906–1.
324. Connolly SS et al. Can prostate biopsies predict suitability for nerve-sparing radical prostatectomy? *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 216–20.
325. Scales CD Jr et al. Predicting unilateral prostate cancer based on biopsy features: implications for focal ablative therapy – results from the SEARCH database. *J Urol* 2007; 178 :1249–52.
326. Al-Ahmadie HA, Tickoo SK, Olgac S, Gopalan A, Scardino PT, Reuter VE, et al. Anterior-predominant prostatic tumors: Zone of origin and pathologic outcomes at radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:229---35.
327. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol.* 2005;174:2158---63.
328. Park SY, Kim JJ, Kim TH, Lim SH, Han DH, Park BK, et al. The role of endorectal magnetic resonance imaging in predicting extraprostatic extension and seminal vesicle invasion in clinically localized prostate cancer. *Korean J Urol.* 2010;51:308---12.
329. Barentz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22:746---57.
330. Rosenkrantz AB, Chandarana H, Gilet A, Deng FM, Babb JS, Melamed J, et al. Prostate cancer: Utility of diffusion-weighted imaging as a marker of side specific risk of extracapsular extension. *J Magn Reson Imaging.* 2013;38:312---9.
331. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 175 on prostate cancer 2014. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG175>.
332. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: A meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014;43:1503---13.

333. Lecouvet FE, el Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol*. 2012;62:68---75.
334. De Rooij et al. Cost-effectiveness of Magnetic Resonance (MR) Imaging and MR-guided Targeted Biopsy Versus Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy in Diagnosing Prostate Cancer: A Modelling Study from a Health Care Perspective *European Urology* September 2014 Volume 66, Issue 3, Pages 430-436.
335. Carter HB. Et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178:2359.
336. Patel MI. Et al: An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004; 171:1520.
337. Tosoian JJ et al: Active surveillance program for prostate cancer: an update of the John Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011 :29:2185.
338. J. Rubio-Briones et al. Variabilidad dentro del Registro Nacional multicéntrico en Vigilancia Activa; cuestionario a urólogos. *Actas Urol Esp*. 2018;42(7):442---449.
339. B.A. Hadaschik, T.H. Kuru, C. Tulea, P. Rieker, I.V. Popeneciu, T. Simpfendorfer A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion *J Urol*, 186 (2011), pp. 2214-2220.
340. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol*. 2013;23: 43---50.
341. Van Herk. Et al. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1311.
342. Bauman M et al. Prostate tracking with deformation estimation. *Med Image Anal* 2012;16:562.

343. E. Romero-Selasa,, V. Cuadrosb, J. Montáncs, E. Sánchezd, J.M. López-Alcorochoe y F. Gómez-Sanchaa. Biopsia prostática transperineal con fusión de imagen ecografía-resonancia magnética. Sistema Biopsee. Experiencia inicial. *Actas Urol Esp.* 2016;40(5):295---302.
344. Kuro et al. Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg Study Group for Enhanced Prostate Diagnostics *BJU Int.* 2013 Sep;112(5):568-77.
345. Gary Onik, Matthew Miessau, and David G. Bostwick Three-Dimensional Prostate Mapping Biopsy Has a Potentially Significant Impact on Prostate Cancer Management. *Journal of clinical oncology.* VOLUME 27 _ NUMBER 26 _ SEPTEMBER 10 2009.
346. AV Taira¹, GS Merrick², RW Galbreath², H Andreini³, W Taubenslag³, R Curtis³, WM Butler², E Adamovich⁴ and KE Wallner Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2010) 13, 71–77.
347. Mozer P, Rouprêt M, le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int.* 2015;115: 50---7.
348. Minhaj Siddiqui, MD^{1,7}; Soroush Rais-Bahrami, MD^{1,8}; Baris Turkbey, MD²; et al. Comparison of MR/Ultrasound Fusion–Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *JAMA.* 2015;313(4):390-397. doi:10.1001/jama.2014.17942.
349. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendorfer T, et al. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre interventional magnetic resonante imaging and live ultrasound fusion. *J Urol.* 2011;186:2214---20.
350. M. Valerio et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging–Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A

- Systematic Review. *European Urology*. Volume 68, Issue 1, July 2015, Pages 8-19.
351. Delongchamps NB et al: Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013; 189:493.
352. Wysock JS. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imagingultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-Targeted prostate biopsy: the PROFUS trial *Eur Urol* 2014; 66: 343.
353. Olivier Wegelin et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *EUROPEAN UROLOGY* 71 (2017) 517–531.
354. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390–7.
355. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;191:1749–54.
356. Le JD, Stephenson S, Brugger M, et al. MRI-ultrasound fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. *J Urol* 2014;192:1367–73.
357. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imagingultrasound fusion guidance. *J Urol* 2015;193:87–94.
358. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:581---92.
359. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975---2008. National Cancer Institute Bethesda. 2011. MD. 15-11-2011.

360. Porten SP, Cooperberg MR, Konety BR, Carroll PR. The example of CaPSURE: lessons learned from a national disease registry. *World J Urol.* 2011;29:265--71.
361. Reina, Leandro et al. Carcinoma de próstata. Sensibilidad y Especificidad de PSA L/T y DPSCA. LXXVIII Congreso nacional de Urología, Granada.
362. Sarah Catherine Walpole et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health* 2012, 12:439.
363. Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015. 26: 1603.
364. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601> .
365. Tan, D.S., et al. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578615>.
366. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
367. Reina, Leandro et al. Repetir biopsias: ¿cuál es su rentabilidad y qué tumores diagnosticamos? Resultados del protocolo del H. Morales Meseguer. LXXIX Congreso nacional de Urología, Tenerife.
368. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 mm. or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):370-372,
369. Leroy X, Aubert S, Villers A. Minimal focus of adenocarcinoma on prostate biopsy: clinicopathological correlations. *J Clin Pathol.* 2003;56(3):230-232.

370. Rubin MA, Dunn R, Kambham N. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol.* 2000;24(3):1634-1640.
371. Hoedemaeker RF, van der Kwast TH, Schroeder FH. The clinical significance of a small focus of well-differentiated carcinoma at prostate biopsy. *Br J Int.* 2003;92(Suppl 2):92-96.
372. Vladimir Mouraviev et al. Analysis of Laterality and Percentage of Tumor Involvement in 1386 Prostatectomized Specimens for Selection of Unilateral Focal Cryotherapy Technology in Cancer Research and Treatment. ISSN 1533-0346 Volume 6, Number 2, April (2007).
373. Stavros Sfoungaristos, MD et al. Parameters predicting postoperative unilateral disease in patients with unilateral prostate cancer in diagnostic biopsy: a rationale for selecting hemiablative focal therapy candidates. *Can Urol Assoc J.* 2013 Jan-Feb;7(1-2): E82-7. doi: 10.5489/cuaj.268.

IX - ANEXOS

ANEXO 1: Consentimiento informado de Registro Nacional de Cáncer de Próstata en España. Grupo GESCAP.

"Estudio Epidemiológico Observacional de la Progresión de la Enfermedad y el Abordaje Terapéutico en Pacientes con Cáncer de Próstata". CaP 01-11	Centro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------	--------------------------	--------------------------	----------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: "Estudio Epidemiológico Observacional de la Progresión de la Enfermedad y el Abordaje Terapéutico en Pacientes con Cáncer de Próstata". Código del estudio: **CaP 01-11**.

Versión 2.0 (Fecha: 07-06-2011).

Yo, José Caballero Benítez
(NOMBRE Y APELLIDOS)

He sido informado sobre el citado estudio y he podido hacer preguntas sobre el mismo, de tal manera que juzgo que he recibido suficiente información para poder colaborar en la investigación.

He hablado con Dr. Gonzalo Reina
(NOMBRE DEL INVESTIGADOR)

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria, que toda la información concerniente a mi persona se tratará en la más **estricta confidencialidad** y que puedo retirar mis datos del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en la calidad de mi asistencia médica

Presto libremente mi conformidad la participación en el estudio

Firma del Paciente

Fecha 9 12 2014
Día Mes Año

Firma del Investigador

Fecha 9 12 2014
Día Mes Año

ANEXO 2: Modelo informe de biopsia de próstata ecodirigida. Hospital Universitario Morales Meseguer.

SERVICIO UROLOGÍA. HOSPITAL MORALES MESEGUER

NHC:



BIOPSIA ECODIRIGIDA DE PRÓSTATA

FECHA:

Edad:

PSA:

L/T:

Nº biopsia:

TR:

ECO:

Bajo anestesia local se realizan las siguientes biopsias:

- Ápex izquierdo.
- Zona Medial izda.
- Zona Lateral izda.
- Base izda.
- Ápex dcho.
- Zona Medial dcha.
- Zona lateral dcha.
- Base dcha.

Tolerancia:

Un Saludo

Fdo:

