

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de medicina

ADENOCARCINOMA DE PROSTATA: COMPARACIÓN DEL EXAMEN
HISTOPATOLÓGICO (ESCALA DE GLEASON) ANTES Y DESPUES DE LA
CIRUGÍA. EN EL INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. HERIBERTO PIETER"
ENERO-JUNIO 2015.



Trabajo de grado presentado por Moisés Alexis Capriles González y Chavelin
Agramonte Cerda para optar por el título de:

DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional 2015

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I.Introducción	1
I.1 Antecedentes.	2
I.2 Justificación.	3.
II. Planteamiento del problema.	5
III. Objetivos.	7
III.1 General	7
III.2 Específicos.	7
IV. Marco Teórico.	8
IV.1.1 Historia.	8
IV.1.2 Etiología.	13
IV.1.3 Anatomía	14
IV.1.4 Fisiopatología	19
IV.1.5 Epidemiología.	20
IV.1.6 Presentación Clínica.	22
IV.1.6.1 Síntomas.	22
IV.1.6.2 Signos.	23
IV.1.7 Diagnostico.	23

IV.1.7.1 Pruebas de laboratorio.	25
IV.1.7.1.1 Marcadores Tumorales	25
IV.1.7.1.2 Biomarcadores celulares	32
IV.1.7.2 Imágenes	32
IV.1.7.2.1 Ultrasonografía	32
IV.1.7.2.2 Resonancia Magnética	33
IV.1.7.3 Biopsia.	33
IV.1.8 Estatificación	37
IV.1.8.1 TNM.	38
IV.1.8.2 Escala de Gleason	39
IV.1.8.3 Clasificación D` Amico	40
IV.1.9 Diagnóstico Diferencial.	41
IV.1.10 Tratamiento.	42
IV.1.10.1 Tratamiento cáncer de próstata: localizado.	43
IV.1.10.2 Tratamiento cáncer de próstata: avanzado	47
IV.1.10.3 Tratamiento cáncer de próstata: metastásico	50
IV.1.10.4. Complicaciones del tratamiento.	54
V. Operacionalización de las variables.	56
VI. Material y métodos	58
VI.1. Tipo de estudio	58
VI.2. Área de estudio	58
VI.3. Universo.	59
VI.4. Muestra.	59
VI.5. Criterio.	59

VI.5.1. De inclusión.	59
VI.5.2. De exclusión.	59
VI. 6. Instrumento de recolección de la información.	60
VI. 7. Procedimiento.	60
VI.8. Tabulación.	60
VI.9. Análisis.	60
VI.10. Aspectos éticos.	61
VII. Resultados.	62
VIII. Discusión.	74
IX. Conclusión.	76
X. Recomendaciones.	77
XI. Referencias.	78
XII. Anexos.	93
XII.1 Cronograma.	93
XII.2 Formulario de recolección de datos.	94
XII.3 Evaluación del trabajo de grado.	95

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi familia, en especial a mis padres Lina y Gálvez que brindaron su amor, apoyo y sustento desde el momento en que elegí esta carrera. También a mis hermanos Gálvez Manuel y Paola Cristina que siempre se preocuparon en brindarme lo necesario durante este recorrido.

Mi gratitud también a mis compañeros Chavelin Agramonte, Wendy Pérez, María Lebrón, Andrea Arango, Mercedes Guillen, Cynthia Reyes y Damgelly Espinal por aceptar nuestras formas de ser y ayudarnos mutuamente como hermanos. También agradecerles a Carlos Adams y Pamela Victoria que desde mi ingreso a la universidad enfrentamos cada reto con la frente en alto y por compartir más allá del salón de clases.

Deseo dar un reconocimiento al Dr. Strachan, Dr. Pillot, Dr. Bello y al Dr. Asilis que me brindaron más que horas de docencia académica, siempre buscaban la manera de despertar la motivación y aspirara lo grande con dedicación y esfuerzo, gracias por sacar lo mejor de mí.

Deseo expresar mi agradecimiento a mis asesores el Dr. Duke, Dr. Bolívar y la Dra. Báez por guiarme y enseñarme en cada paso realizado en este trabajo de investigación y abrirme las puertas a este campo tan valioso en mi carrera profesional.

Quiero agradecer a mi tía Jazmín González, Alfredo morales y Félix Reyes, que fueron mis mentores y siempre creyeron en mi capacidad, ayudaron a levantarme en cada tropiezo y despertaban mi interés y curiosidad con cada discurso alentador brindado.

Finalmente a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña que no solo me acogió, cuidó de mi bienestar estudiantil y me presentó las mejores oportunidades para mi desarrollo académico, sin lugar a dudas mi Alma Mater.

Moisés Alexis Capriles González

Agradecerles a todas y cada una de las personas que hicieron el papel de obreros, para poder construir este arduo camino.

Empezaré por aquellos que han permanecido por mas tiempo, luchando y edificando un mismo sueño. a las que por varios meses robaron el protagonismo a mi familia, convirtiéndose ellas en mi nueva familia: Wendy Pérez, María Conchita Lebrón, Cynthia Reyes, Mercedes Guillen, Damgelly Espinal.

Mencionar a dos personas importantes que conocí en este proceso y que después de conocerlas la vida simplemente no ha sido igual, a Lesly Santana y Andrea Arango. Estas dos personitas que fueron escalando todos los peldaños de la amistad y se han convertido en algo más que amigas.

A Moisés Capriles, por acompañarme en este proceso y hacerlo más llevadero con sus ocurrencias.

A Mayra Cerda y Colombina Agramonte, mis dos tías que se adueñaron de mi carrera, como si fuera de ellas.

A Douglas Bournigal que fue un ente crucial en decidirme por lo que hoy es mi Alma mater y colaborar con mi permanencia en la carrera.

A Federico Suero por mostrarme su mundo de la urología y motivarme a convertirme en su colega.

A mis asesores: William Duke y Bolívar Rodríguez los cuales con sus conocimientos y paciencia han colaborado en lograr la excelencia en este último trabajo para ofrecer a la universidad, donde se ponen en evidencia todos los conocimientos aprendidos en el proceso.

A mis pacientes permanentes Aurelio Alonso y Dionicia Cedano. Mis abuelos, los que desde el primer momento han confiado en mí y he sido para ellos la mejor doctora del mundo.

A cada promotor que puso hasta de manera inconsciente un granito de arena en lograr esta meta. a todos Gracias mil.

Chavelin Agramonte Cerda

DEDICATORIAS

Primero a Dios, por cuidar de mi y guiarme, por no dejarme desistir y darme las fuerzas de seguir a delante sin importar la inmensidad de los obstáculos en el camino. También por darme esa paz que nadie podía darme en los momentos más difíciles y darme esa felicidad y plenitud que no es dependiente de ningún ser vivo, gracias a Dios soy la persona que soy el día de hoy.

A mi familia, en especial a mis padres que han sacrificado tanto por mí, gracias por haber creído siempre en mí, por exigirme ese poquito más que marcaba la diferencia y también por brindarme esos principios morales y éticos que me llevaron a ser un mejor profesional, sin ustedes habría sido imposible lograr esta meta. Hoy siento que este logro y los que están por venir son tanto míos como suyos.

Moisés Alexis Capriles González

“Puse en el Señor toda mi esperanza: El se inclinó hacia mí y escuchó mi clamor.
Salmos 40:1 ”

A Dios en primer lugar, por ser el faro que guía mis pasos, por darme la fortaleza en los momentos que quería claudicar y simplemente quería darme por vencida. Por proveerme de perseverancia, paciencia y los conocimientos para terminar esta etapa.

A Pablo Agramonte y Dania Cerda, mis padres, mis dos grandes pilares los que siempre me han inculcado valores para ser mejor ente en la sociedad, los que han sacrificado todo para que yo pueda siempre lograr mis sueños, los que han estado ahí para darme siempre unas palabras de aliento y no decaer, los que me dicen mis verdades por muy mal que se escuche y siempre motivarme a obtener lo mejor de mí.

A Charlin Agramonte, mi hermana, mi cómplice, mi amiga. La que sin entender nada de terminología médica estaba ahí con sus ocurrencias para ayudarme a estudiar y hacer más ligeras las largas horas de estudio.

A cada uno de ustedes le dedico este trabajo y toda mi carrera. Porque sin ustedes simplemente no hubiese sido posible.

Chavelin Agramonte Cerda

RESUMEN

Antecedentes: La puntuación de la escala de Gleason es un indicador importante de pronóstico. Sin embargo, la concordancia entre la biopsia prostática y el espécimen quirúrgico puede ser variable. **Objetivo:** Comparar la diferencia histopatológica según la escala de Gleason entre biopsia prostática y la prostatectomía radical en pacientes con adenocarcinoma de próstata **Material y Método:** Estudio de tipo observacional, transversal y descriptivo con recolección de datos retrospectivo de 44 pacientes, realizado entre Enero- Junio 2015. Pacientes sometidos a terapia previa a la cirugía o con expedientes incompletos fueron excluidos. **Resultados:** 61 por ciento de las biopsias prostáticas tenían puntuación de Gleason que eran concordantes con los de la pieza quirúrgica. **Conclusiones:** La puntuación de Gleason de la biopsia prostática y las de la pieza quirúrgica fueron concordantes en el 61 por ciento de los casos.

Palabras clave: Escala de Gleason, biopsia prostática, prostatectomía radical

ABSTRACT

Background: The rating of the Gleason score is an important indicator of prognosis. However, the correlation between prostate biopsy and surgical specimen can be variable. **Aim:** Compare the histopathological difference according to Gleason score between prostate biopsy and radical prostatectomy in patients with prostate adenocarcinoma **Material and Methods:** An observational, transverse and descriptive, retrospective collection of data from 44 patients, conducted between January-June 2015. Patients undergoing pre-surgical therapy or incomplete records were excluded. **Results:** 61 percent of prostate biopsies had Gleason rating that were consistent with those of the surgical specimen. **Conclusions:** The Gleason score of prostatic biopsy and the surgical specimen were concordant in 61 percent of cases.

Keys words: Gleason score, prostate biopsy, radical prostatectomy

I. INTRODUCCIÓN

La próstata es una diminuta estructura glandular del tamaño de una nuez que forma parte del aparato reproductor masculino. El adenocarcinoma prostático es aquel que se desarrolla en la glándula prostática. Ocupando el segundo lugar de frecuencia a nivel mundial ⁽¹⁾ y el primero en la República Dominicana de los tipos de cánceres que afectan al hombre. ⁽²⁾ Siendo el más frecuente de estos el adenocarcinoma prostático en un 95 por ciento. ⁽³⁾

El adenocarcinoma prostático precoz habitualmente no presenta síntomas y es detectado por la elevación del antígeno específico prostático (AEP) o (PSA frecuentemente abreviado por sus siglas en inglés). La presencia de signos y síntomas son los que hacen al paciente llegar a la consulta. Por lo general la sintomatología que presenta el cáncer de próstata no es específica de este, más bien son signos sugestivos de hipertrofia prostática benigna o prostatitis ya que se ven más frecuente en estas patologías ⁽⁴⁾. Esta puede variar desde un aumento en la frecuencia urinaria hasta hematoesperma que se ve más frecuente en pacientes masculinos jóvenes con hipertrofia prostática benigna ⁽⁵⁾. Otros síntomas incluyen nocturia, urgencia urinaria, hematuria, entre otros.

Para determinar el estadio clínico del adenocarcinoma de próstata se utiliza el tacto rectal, PSA y la puntuación de la escala de Gleason de la biopsia prostática. Esta última utilizada para valorar la probabilidad de crecimiento y diseminación del cáncer. ⁽⁶⁾ la cual evalúa el grado de diferenciación celular que existe en 12 tomas de muestras realizadas en la biopsia, a diferencia de otros tipos de cánceres que requieren solo una o dos tomas de muestra. Se otorga una puntuación que oscile entre 1 y 5 escogiendo los dos patrones celulares más abundantes. Por lo tanto la suma ira desde 2 (1+1) hasta 10 (5+5), agrupándose a su vez en cinco grados de diferenciación. ⁽⁷⁾

Resultados ≤ 6 son considerados como Grado 1, resultados de 7 (3+4) son considerados como Grado 2, resultados de 7 (4+3) son considerados como Grado 3, resultados de 8 son considerados como Grado 4 y resultados de 9-10

son considerados Grado 5. Se ha visto que cada grado corresponde a una disminución de recurrencia del cáncer en 5 años de 95 por ciento para el grado 1, 83 por ciento para el grado 2, 65 por ciento para el grado 3, 63 por ciento para el grado 4, 35 por ciento para el grado 5. ⁽⁸⁾

En la actualidad la concordancia entre el Gleason de la biopsia inicial y el Gleason del espécimen quirúrgico no coincide, ya sea por los diferentes patólogos que analizan las muestras o la inexperiencia de estos. Por el hecho que el análisis de una biopsia es de manera subjetiva independientemente de los patrones ya establecidos para cada grado histológico.

En aquellos pacientes con un Gleason inicial mayor que la del espécimen quirúrgico serán catalogados como sobreestadificados, mientras que aquellos con un Gleason inicial menor que la del espécimen quirúrgico estarían subestadificados. De esa manera si lográramos obtener con mayor precisión los valores de la biopsia inicial, no alteraríamos el protocolo de tratamiento a seguir con dicho paciente.

También se ha encontrado una relación desfavorable en cuanto a la progresión bioquímica, metástasis ⁽⁹⁾ y la sobrevida cáncer específica de aquellos pacientes sometidos a tratamiento conservador o definitivo. ⁽¹⁰⁻¹²⁾

I. 1. ANTECEDENTES

Anteriormente en la República Dominicana se han realizado estudios con relación al carcinoma prostático. Uno de ellos "Prevalencia de carcinoma prostático en una población de pacientes mayores de 40 años" realizado por Deisy Linche Mota, Bienvenida Guerrero Paulino, Marisela Cena Contreras e Ivelisse Mota Chala en la Universidad Central del Este, en San Pedro de Macorís, 1994. En el que participaron 53 pacientes, se pudo identificar que el grupo etario más frecuente fue de 60 a 64 años con un 38.46 por ciento de los cuales el 57.69 por ciento eran agricultores. Los signos y síntomas más frecuentes eran: infección urinaria con un 15.57 por ciento, seguido de nicturia con un 13.33 por ciento y tenesmo vesical con un 11.11 por ciento. ⁽¹³⁾

Otros estudios indagan acerca de la correlación estadística y la discrepancia entre el puntaje de Gleason en la biopsia prostática y la pieza quirúrgica, como el realizado por Cesar Augusto Andrade, David Ramírez Casasfranco, Verónica Tobar Roa en el Hospital Central de la Policía Nacional en México desde el año 2005 hasta el 2008, en el que participaron 60 pacientes con adenocarcinoma de próstata a los cuales se les realizó prostatectomía radical. Demostrando que el puntaje de Gleason en la biopsia de próstata es un predictor poco exacto del puntaje de la pieza quirúrgica, ya que el 41.6 por ciento de los pacientes fueron subestadificados según la correlación entre la biopsia prostática y el espécimen quirúrgico. ⁽¹⁴⁾

Así también como el realizado por Oscar Tapia y col. en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco en Chile entre los años 1993 y 2009, en el que participaron 168 pacientes que da a conocer que la correlación estadística de los valores entre los resultados de la escala de Gleason de la biopsia contra la de la prostatectomía radical se encontraron sub y supradiagnosticados en un 27 por ciento ⁽¹⁵⁾. A su vez cabe mencionar el realizado por Luis Carlos Sánchez, Alejandro Padilla Rubio realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza en México entre septiembre de 2002 y enero de 2006, en el que participaron 40 pacientes, que demostró una concordancia de hasta un 63 por ciento y solo un 27 por ciento de subdiagnostico ⁽¹⁶⁾. También Michael S. Cookson, Neil E. Fleshner, Scott M. Soloway y William R. Fair realizado en el Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center en New York en el que participaron 226 pacientes, demostró un 54 por ciento de subestadificación y un 15 por ciento de sobreestadificación al momento de estudiar el espécimen quirúrgico ⁽¹⁷⁾.

I. 2. JUSTIFICACIÓN

A partir de los resultados arrojados en la escala de Gleason y conjuntamente con otras pruebas, se determina que tratamiento es más conveniente para cada paciente en particular, lo que nos lleva a pensar que el pronóstico del paciente está directamente relacionado con el nivel de experiencia del patólogo que interprete la muestra. En muchos casos las tomas de biopsias no son analizadas en el mismo laboratorio por el mismo especialista, arrojando así resultados que podrían considerarse erróneos y perjudicar la sobrevida de estos pacientes.

Al encontrar tanta diferencia entre las literaturas ya revisadas, nos hace cuestionar la veracidad de la escala de Gleason en la biopsia frente a la de la prostatectomía radical. Siendo los valores de la escala de Gleason en la biopsia un componente crucial para determinar el algoritmo terapéutico.

Por estos motivos consideramos que en el servicio de urología del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter sería conveniente la revisión de casos para realizar una comparación del Gleason de la biopsia y de la prostatectomía radical y determinar la veracidad en cuanto a la relación de ambos resultados de Gleason, ya que si esta se ve alterada podría aumentar el riesgo de progresión bioquímica, metástasis⁽⁹⁾ y la sobrevida cáncer específica de aquellos pacientes sometidos a tratamiento conservador o definitivo.⁽¹⁰⁻¹²⁾

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Anteriormente se diagnosticaba con menos frecuencia el cáncer de próstata, por el hecho de que la expectativa de vida era menor y morían antes de ser diagnosticados, no siendo el cáncer de próstata la causa de su muerte.⁽¹⁸⁾

En la actualidad la incidencia se ha visto que ha tomado un ascenso por el mismo hecho de que las expectativas de vida han aumentado esto directamente proporcional al diagnóstico de este padecimiento. ⁽¹⁹⁾

Se dice que ha mayor edad, mayor es la posibilidad de padecer cualquier enfermedad a nivel prostático, no siendo el cáncer la única causa. En estas incluyéndose la prostatitis, hipertrofia prostática benigna (HPB), entre otros. Todo esto viéndose influenciado por el cambio hormonal fisiológico en el hombre. Se ven involucrados también la edad, la alimentación, componentes hereditarios, infecciosos como posibles factores predisponentes.

Los síntomas pueden tardar mucho tiempo en manifestarse, incluso hasta años. Siendo una de las principales causas de preocupación del paciente la alteración en la función urinaria. Ya sea incapacidad para hacerlo, mayor frecuencia, sentir dolor y/o incontinencia. ⁽²⁰⁾

Hasta la actualidad no se ha encontrado otro método diagnóstico menos incómodo para el paciente como lo es el examen rectal digital. Acompañándose de otros métodos como son el examen sanguíneo específicamente el antígeno prostático específico o PSA, el examen de orina, la ecografía transrectal y la biopsia prostática. ⁽¹⁸⁾

El tratamiento básicamente dependerá en cual fase se encuentra el cáncer, determinando esto la expectativa de vida del paciente.

Entre las opciones terapéuticas existentes se encuentra la terapia hormonal, cirugía y radioterapia. Datos como la etapa del cáncer, grado, edad, estado de salud del paciente son importantes para decidir qué medida terapéutica tomar. ⁽⁵⁾

Siendo el valor de la biopsia uno de los puntos a tomar en cuenta por eso es importante la adecuada, confiable y veraz obtención de la muestra para no tomar una decisión errónea al momento de determinar el tratamiento. Frente a esta situación nos formulamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la diferencia histopatológica entre biopsia prostática y la prostatectomía radical, en pacientes con adenocarcinoma de próstata del Hospital Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015?

II. OBJETIVOS

III.1. General

Comparar la diferencia histopatológica según la escala de Gleason entre biopsia prostática y la prostatectomía radical, en pacientes con adenocarcinoma de próstata del Hospital Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015

III.2. Específicos:

1. Comparar la diferencia histopatológica según la escala de Gleason antes y después de la prostatectomía en los pacientes que asisten a la consulta de urología del Hospital Oncológico. Dr. Heriberto Pieter. Tomando en cuenta:

1.1 Determinar Escala de Gleason según grupo de edades.

1.2. Escala de Gleason y grado de diferenciación celular antes de la cirugía

1.3. Escala de Gleason y grado de diferenciación celular después de la cirugía

1.4. Porcentaje de correlación entre el Gleason antes de la cirugía y después de la cirugía

1.5. Porcentaje de sobreestadificación

1.6. Porcentaje de subestadificación

IV. MARCO TEORICO

IV. 1.1 HISTORIA

Todo esto sobre el cáncer de próstata, se viene viendo hace unos doscientos años atrás aproximadamente. Cuando Langstaff reporto algunos casos esporádicos de la enfermedad en 1817, describiendo como tumores fungantes, que en realidad eran metástasis. ⁽²¹⁾

En aquellos tiempos no existía el examen histológico, por lo que el diagnóstico se realizaba por apariencia macroscópica al momento de la autopsia. Beling de Alemania fue que describió un caso de cáncer de próstata en un militar de 52 años el cual murió de piodrositis bilateral producida por una obstrucción uretral consecuencia de una masa pélvica infiltrante proveniente de la próstata. ⁽²²⁾

Un cirujano francés llamado Tanchou observó que en 1830 y 1840 en Paris de las 9,118 muertes que hubo por cáncer, solo cinco eran por cáncer de próstata. ⁽²³⁾ Todavía en 1846 Walshe decía que era una enfermedad extremadamente rara, citando solamente ocho casos, que eran los únicos acumulados en la literatura mundial. ⁽²⁴⁾

Para 1849 un ex presidente del colegio real de cirujanos, describió dos casos de cáncer de próstata. Uno de ellos a la clínica presentaba dolor tipo ciático y el otro dolor lumbar y paraplejia. Cada uno de estos tenía la próstata pétreo a la palpación, pero todavía en esta época no se podía confirmar el diagnóstico con biopsia. ⁽²⁵⁾

Fue hasta 1853, cuando Adams, un cirujano del Hospital de Londres, quien reportó a la Asociación Real Médica y Quirúrgica de Londres el primer caso de cáncer de próstata confirmado por biopsia. ⁽²⁶⁾

El primer caso reportado por biopsia se trataba de un tumor escirroso en la próstata que afectaba los ganglios pélvicos, encontrado en un hombre de 59 años. Que vivió hasta tres años después de la presentación de los síntomas y luego al momento de la autopsia un patólogo experto lo confirmó a través del examen histológico. ⁽²⁷⁾

Cuarenta años más tarde solo se reportaron casos esporádicos. Donde Whitney de Massachusetts, en 1893 reviso la literatura mundial y encontró apenas 50 casos reportados. ⁽²⁷⁾

Años después Wolff describió 67 casos que fueron recolectados en la literatura francesa, germánica e inglesa. ⁽²⁸⁾

Hasta el inicio del siglo pasado esta enfermedad no era reconocida, hasta que se le comenzaron a realizar biopsias a todas las piezas quirúrgicas obtenidas de la prostatectomía realizada por uropatía obstructiva consecuencia al crecimiento prostático. Antes de este acontecimiento no se diferenciaba el cáncer del crecimiento prostático como causas de obstrucción prostática. ⁽²⁹⁾

Albarran y Halle en 1898 realizaron un estudio histológico con 100 próstatas grandes e identificaron que 14 de ellas tenían cambios malignos. ⁽²⁹⁾

Mientras que Freyer reportó cáncer en 1 de 10 piezas de prostatectomía. ⁽³⁰⁾ Harrison en 1896 afirmó que el cáncer en su progreso y la hipertrofia tiene algunas características en común. ⁽³¹⁾ No creía que la vasectomía y la castración hicieran algún efecto beneficioso en el tratamiento. Realizando así una de las primeras cirugías para cáncer de próstata en 1885, enucleando una masa tumoral por vía perineal. ⁽³²⁾

Stein en 1889 reporto que en 1867 Billroth había realizado la primera extirpación radical de próstata por un carcinoma. ⁽³³⁾

Stein describió a su vez tres casos que había realizado de prostatectomía por cáncer, utilizando la combinación de la vía perineal y la abdominal. ⁽³⁴⁾

Fuller en 1898 realizo una prostatectomía con resección del cuello vesical por un abordaje abdominal. ⁽³⁴⁾

Al momento de realizar la cirugía, la enfermedad se encontraba muy avanzada, por lo que estos procedimientos no alcanzaron mucho éxito. ⁽³⁵⁾

En 1905 en el Hospital Johns Hopkins un Dr. Llamado Young, desarrollo la técnica de prostatectomía perineal, reportando 15 casos. ⁽³⁵⁾

En sus inicios, cuando se comenzó a realizar prostatectomía radical se utilizaba como método paliativo, ya que al momento del diagnóstico se encontraban en

estadios muy avanzados. Ya luego de mejorado el diagnóstico se convirtió como el tratamiento de preferencia. ⁽³⁶⁾

Ya después en 1931 apareció la resección transuretral y se comenzó a utilizar como el método ideal para el cáncer obstructivo. Y 16 años más tarde Millin introdujo la prostatectomía radical retropúbica. ⁽³⁶⁾

Buscando una técnica para mantener la funcionalidad eréctil y preservar los paquetes neurovasculares. Walsh en 1983 modificó e introdujo la ligadura del complejo venoso dorsal. ⁽³⁷⁾

Roentgen en 1895 descubrió los rayos X ⁽³⁸⁾

Curie Tres años más tarde describió las propiedades del radium ⁽³⁹⁾

En sus inicios solo se utilizaba la radioterapia para aliviar los dolores causados en los cánceres de estadios avanzados, que hacían metástasis óseas. Ya que estos no tenían suficiente penetración y no podía llegar a la próstata. ⁽⁴⁰⁾

Minet de Paris en 1909 colocó un tubo de radium en un catéter y así poder irradiar el cáncer de próstata. ⁽⁴¹⁾

Pasteur y Degrais en 1913 obtuvieron una curación de tres años implementando este método. ⁽⁴²⁾

Desnos fue más allá en implantó radium vía directa dentro de la próstata por vía perineal ⁽⁴³⁾

Ese método implementado por Desnos es lo que conocemos hoy día como braquiterapia. Bugbee de New York usó agujas de radium dentro de la próstata, implantadas por vía perineal y suprapúbica. ⁽⁴⁴⁾

Después de 1941 la radioterapia perdió su uso con el descubrimiento de la castración era efectiva en el tratamiento del cáncer de próstata. ⁽⁴⁵⁾

La radioterapia no volvió a tener popularidad hasta 1950, cuando se crearon nuevos radioisótopos inyectados y se desarrolló la teleterapia con cobalto y las máquinas de aceleración lineal. ⁽⁴⁶⁾

John Hunter inicio a utilizar el concepto de ablación de testosterona para intervenir en la progresión de la enfermedad prostática. ⁽⁴⁶⁾

Hunter extendió sus observaciones para exponer la conexión directa de los testículos con los órganos sexuales secundarios y el efecto que tenía la castración sobre estos. ⁽⁴⁷⁾

Gruber en 1847 describió en un hombre que se le había realizado una castración en su juventud, que a los 65 años tenía la próstata atrofiada. ⁽⁴⁷⁾

Bilharz 12 años más tarde observó en dos eunucos de Etiopía atrofia en los órganos genitales. ⁽⁴⁸⁾

Las Observaciones de Bilharz fueron confirmadas por Pelikan, que era un cirujano de San Petersburgo y en 1875 realizó un ensayo sobre los Scoptsy, que eran una pequeña secta religiosa rusa que castraba a sus participantes para abstenerlos de su sexualidad. ⁽⁴⁹⁾

Observó próstatas de eunucos y vió que eran del mismo tamaño que la de los niños, realizando hipótesis sobre la disminución o desaparición de la próstata con la castración y de ser así poder utilizar este método para la enfermedad obstructiva causada por la próstata. ⁽⁵⁰⁾

White de Filadelfia en 1893 escribió una tesis sobre próstata. ⁽⁵⁰⁾ este se preguntaba que si al igual que la extirpación de los ovarios reducía el tamaño de los fibromas uterinos, la de los testículos disminuiría el tamaño prostático. Realizó un estudio en perros, donde los castraba y luego en las autopsias encontró atrofia de sus elementos glandulares y a los 72 días, disminución de hasta ocho veces del peso prostático. Sustentado en estas observaciones recomendó la utilización de la castración como tratamiento de la obstrucción causada por la hipertrofia prostática. ⁽⁵¹⁾

Guyon de Francia hablaba mejor de la vasectomía en vez de castración, hablando de sus buenos resultados. ⁽⁵¹⁾

En 1905 se realizaron estudios en animales donde se identificó la relación entre el testículo y la glándula pituitaria y sus efectos a nivel prostático. ⁽⁵²⁾

Dening de Yale, 30 años más tarde habló sobre una disminución del tamaño prostático de hasta cuatro veces en monos castrados, afirmando que no tenía el mismo efecto en la hiperplasia prostática en humanos. ⁽⁵²⁾

Huggins de Chicago en 1941 fue el que realizó el mayor descubrimiento de los efectos dramáticos de la castración y de la administración de estrógenos sobre las células del cáncer de próstata. Llevándolo a ganar el Premio Nobel ⁽⁵³⁾

Este fue el que mostró interés en las secreciones prostáticas e inició un nuevo plan experimental para aislar próstatas de perros a largo plazo y así calcular secreciones y cuantificar el efecto de los cambios hormonales. ⁽⁵⁴⁾

Estudios en perros viejos que tenían crecimiento prostático demostraron que la castración y/o la administración de estrógenos producen una reducción rápida de los tumores prostáticos caninos. ⁽⁵⁴⁾

En los últimos 100 años la prevalencia del cáncer prostático ha ido en aumento. Que rara vez se reconocía en el siglo XIX. Y existen varias razones por lo que ocurre este hecho. En el siglo XIX la expectativa de vida era menor de 50 años, diferente a la de hoy en día que es de aproximadamente 75 años. Además que mayor incidencia de cáncer prostático está entre los 60 y 80 años, de manera que explica que antes de la década de los 40's los hombres no vivían el tiempo suficiente para desarrollar la enfermedad.

Aparte de que en esa época aún no se diferenciaba la enfermedad benigna y el cáncer como causas en enfermedad prostática obstructiva. Hasta la implementación de prostatectomías y exámenes histológicos de manera rutinaria, Así como ha aumentado la prevalencia del cáncer prostático y la expectativa de vida. De igual manera ha aumentado la detección temprana de

cáncer de próstata, por la implementación de biopsias preoperatorias, el PSA y la mejora en los niveles de atención médica en la población general.

IV. 1.2 ETIOLOGÍA

El cáncer de próstata posee una particularidad porque se encuentra en dos formas: una histológica o latente que se identifica en 30 por ciento en hombres mayores de 50 años y 60 a 70 por ciento en mayores de 80 años; y una forma clínicamente manifiesta que afecta uno de cada seis hombres en Estados Unidos.⁽⁵⁵⁾

Se dice que la forma latente tiene prevalencia similar a nivel mundial y entre los grupos étnicos. Mientras que la clínicamente manifiesta varía notablemente entre país y entre poblaciones de un mismo país.⁽⁵⁵⁾

En la carcinogénesis prostática se observa el desempeño de los andrógenos. El principal a nivel prostático es la Dihidrotestosterona que es catalizada de forma irreversible a testosterona por la acción de la 5alfa-reductasa.⁽⁵⁵⁾

Existen dos isoenzimas de la 5 alfa-reductasa, producto de dos genes separados. La tipo 1 es la que se expresa en hígado, piel y en menor grado en próstata; la tipo 2 se expresa específicamente en el epitelio prostático y otros tejidos genitales.⁽⁵⁵⁾

La 5 alfa-reductasa tipo 2 funcional es requerida para el funcionamiento adecuado de la próstata y genitales externos del hombre y la exposición insuficiente a la dihidrotestosterona parece proteger contra el desarrollo de cáncer de próstata. Además de la falta de acción de la enzima, la ausencia de testosterona también puede proteger contra el desarrollo de cáncer prostático.⁽⁵⁵⁾

IV. 1.3 ANATOMÍA

Una próstata de tamaño normal pesa aproximadamente 18 gramos y mide tres centímetros de longitud, cuatro de ancho y dos de espesor y es atravesada por la uretra prostática. Es de forma ovoide, posee una superficie anterior, una

posterior y una lateral. Con un vértice más estrecho por debajo y una base amplia hacia arriba, seguida de la base de la vejiga. ⁽⁵⁶⁾

La próstata está envuelta por una capsula cuyos componentes son: colágeno, elastina y musculo liso. Hacia atrás y lateralmente la capsula tiene un espesor aproximado de 0,05 centímetros, no obstante los componentes glandulares normales pueden exceder en forma parcial. Desde la superficie posterior de la capsula se extienden bandas microscópicas de musculo liso que se funden con las fascias de Denonvilliers. Un tejido areolar laxo compone un delgado plano entre la fascia de Denonvilliers y el recto. Por encima de las superficies anteriores y anterolaterales de la próstata la capsula se une con la continuación visceral de la fascia endopelviana. Próximo del vértice los ligamentos puboprostáticos se extienden hacia adelante para fijar la próstata al pubis. ⁽⁵⁶⁾

La rama superficial de la vena dorsal se localiza por fuera de esta fascia en la grasa retropúbica y la penetra para drenar en el complejo venoso dorsal. Hacia los lados la próstata se ubica en la segmento pubococcigea del elevador del ano, con cuya fascia endopelviana suprayacente guarda estrecha relación. Por debajo de la unión de la fascia endopelviana parietal y visceral, la fascia pelviana y la capsula prostática se apartan y el espacio entre ella es llenado por tejido areolar graso y por las divisiones laterales del complejo venoso dorsal. ⁽⁵⁶⁾

En una prostatectomía radical retropúbica la fascia endopelviana debe seccionar por fuera del arco tendinoso para impedir traumas del complejo venoso. En el transcurso la fascia endopelviana que envuelve el elevador del ano se despegada del musculo y se mueve en dirección medial junto a la próstata. Si bien esta es realmente una fascia endopelviana parietal, se le denomina a menudo "fascia prostática lateral". ⁽⁵⁶⁾

El vértice de la próstata se extiende con el esfínter uretral estriado. A partir el punto de vista histológico puede observarse que las glándulas prostáticas normales se extienden en el musculo estriado sin ningún estroma fibromuscular o "capsula" interpuestos. ⁽⁵⁶⁾

No existe una capsula verdadera que divida la próstata de la vejiga. Cuando se resecan quirúrgicamente los carcinomas de próstata esta disposición anatómica peculiar puede convertir en difícil la interpretación de los márgenes y ha llevado a algunos patólogos a formular que la capsula no tiene una capsula verdadera. (56)

Compuesta por 70 por ciento de elementos glandulares y de 30 de estroma fibromuscular aproximadamente. El estroma es seguido con la capsula y está compuesto por colágeno y abundante musculo liso. El estroma envuelve los componentes glandulares de la próstata y se contrae durante la eyaculación para exprimir las secreciones prostáticas hacia el interior de la uretra. (56)

La uretra pasa a lo largo de la próstata y normalmente se localiza más contigua a su superficie anterior. La uretra esta tapizada por epitelio transicional, el cual puede ocupar hasta los conductos prostáticos. El urotelio está cubierto por una capa circular externa y otra longitudinal interna. La cresta uretral se proyecta hacia adentro desde la línea media posterior, atravesando la longitud de la uretra prostática y desaparece en el esfínter estriado. A cada lado de esta cresta, se forma un surco. Los conocidos como senos prostáticos, en el cual drenan todos los componentes glandulares. En su punto medio la uretra gira unos 35 grados aproximadamente hacia adelante, pero esta angulación puede variar desde cero hasta 90 grados. Este Angulo es lo que divide la uretra prostática en los segmentos proximal que es el preprostático y el distal o prostático. Viéndose desde los puntos de vista anatómico y funcional. (56)

En el segmento proximal o preprostático el musculo liso circular esta engrosado y formar el esfínter uretral interno. (56)

Existen unas pequeñas glándulas periuretrales, que no poseen musculo liso periglandular, y van entre las fibras del musculo liso longitudinal para quedar confinadas al esfínter preprostático. No obstante estas glándulas componen el uno por ciento de los elementos secretores de la próstata, y alcanzan a formar

de manera significativa el volumen prostático en los hombres de edad avanzada como uno de los sitios de origen de la hipertrofia prostática benigna. ⁽⁵⁶⁾

Más allá del ángulo uretral todos los elementos glandulares principales de la próstata se abren de la uretra prostática. La cresta uretral se agranda y protruye desde la pared posterior para formar el colículo seminal o verumontanum. ⁽⁵⁶⁾

Un remanente del conducto de Muller es el Utrículo, que mide 0,06 centímetros en forma de un diminuto saco que va hacia arriba y hacia atrás en el parénquima prostático: en los hombres con genitales ambiguos puede formar un gran divertículo que protruye desde la cara posterior de la próstata. A cada lado del orificio utricular puede hallarse los dos orificios de los conductos eyaculadores se forma en la unión de los conductos eyaculadores. ⁽⁵⁶⁾

Los conductos eyaculadores se establecen en la unión del conducto deferente y de las vesículas seminales y entran en la base de la próstata fusionándose con la vejiga. Estos conductos atraviesan casi dos centímetros a través de la próstata en línea con la uretra prostática distal y están rodeados por musculo liso circular. ⁽⁵⁶⁾

La zona de transición representa del cinco al diez por ciento del tejido glandular de la próstata. Dando origen a la hipertrofia prostática benigna, que se extiende hasta comprimir la banda fibromuscular en una capsula quirúrgica observada en la enucleación de un adenoma. Se dice que aproximadamente el 20 por ciento de los adenocarcinomas de próstata se originan en esta zona. ⁽⁵⁶⁾

La zona central constituye el 25 por ciento del tejido glandular de la próstata y se extiende en forma de cono alrededor de los conductos eyaculadores hasta llegar a la base de la vejiga. Este tejido es distinto desde el punto de vista estructural e inmunohistoquímico del tejido glandular prostático restante, lo que ha considerado que tiene su origen en el conducto de Wolff. De acuerdo con esto solo el uno al cinco por ciento de los adenocarcinomas se originan en la zona central, aunque puede estar infiltrada por canceres de zonas aledañas. ⁽⁵⁶⁾

La zona periférica compone la mayor cantidad del tejido glandular prostático,

siendo aproximadamente el 70 por ciento. Esta cubre las caras posterior y lateral de la glándula. Sus conductos drenan en el seno prostático a través de toda la longitud de la uretra prostática. El 70 por ciento de los cánceres se producen en esta zona, que es a su vez la más afectada por la prostatitis crónica. ⁽⁵⁶⁾

Se puede decir que hasta un tercio de la masa prostática puede atribuirse al estroma fibromuscular anterior no glandular. En esta región normalmente va desde el cuello vesical hasta el músculo del esfínter estriado, aunque algunas porciones considerables de ella pueden ser sustituidas por tejido glandular en el agrandamiento adenomatoso de la próstata; se continúa directamente con la capsula prostática, la fascia visceral anterior y la porción anterior del esfínter preprostático y está compuesta por elastina, colágeno y músculo tanto liso como estriado y esta pocas veces es invadida por un carcinoma. ⁽⁵⁶⁾

Con mucha frecuencia desde el punto de vista clínico se dice que la próstata posee dos lóbulos laterales separados por un surco central que es el palpable en el examen rectal y un lóbulo medio que puede proyectarse en la vejiga en los hombres de edad avanzada. Estos lóbulos no se corresponden con estructuras histológicamente definidas en la próstata normal pero se relaciona con el agrandamiento patológico de la zona transicional hacia los lados y las glándulas periuretrales hacia el centro. ⁽⁵⁶⁾

La irrigación está dada por la arteria vesical inferior. A medida que llega a la glándula se divide en dos ramas principales. Las arterias uretrales penetran la unión vesicoprostática posterolateralmente y discurre hacia adentro, perpendiculares a la uretra. Estas arterias llegan al cuello vesical en las posiciones de las horas una a cinco y siete a once y las ramas más grandes se localizan posteriormente. Luego ellas giran en sentido caudal, paralelas a la uretra, para irrigar la uretra, las glándulas periuretrales y la zona de transición. Cuando estas glándulas son resecaadas o enucleadas el sangrado más importante se encuentra por lo más común en el cuello vesical, particularmente en las posiciones de las horas 4 y 8. ⁽⁵⁶⁾

La segunda rama principal de la arteria prostática es la arteria capsular. Que da

origen a algunas ramas pequeñas que van por delante para extenderse sobre la capsula prostática. La mayor parte de esta arteria tiene un recorrido posterolateral con respecto a la próstata junto a los nervios cavernosos y termina en el diafragma pelviano. Las ramas capsulares perforan la próstata en ángulo recto y siguen a las bandas reticulares de estroma para irrigar el tejido glandular. (56)

El plexo periprostático es el que da el drenaje venoso de la próstata abundantemente.

El drenaje linfático se dirige principalmente a los ganglios obturadores e iliacos internos. Una pequeña porción del drenaje puede atravesar en un comienzo el grupo presacro o menos común los ganglios iliacos externos. (56)

La inervación simpática y parasimpática proveniente del plexo pelviano y discurre hasta la próstata a través de los nervios cavernosos. Los nervios siguen a las ramas de la arteria capsular para ramificarse en fibras glandulares y del estroma. (56)

Los nervios parasimpáticos terminan en los acinos y promueven la secreción; las fibras parasimpáticas producen contracción del musculo liso de la capsula y el estroma. Las neuronas aferentes de la próstata discurren a través de los plexos pelvianos hasta los centros espinales pelvianos y toracolumbar. (56)

IV.1.4 FISIOPATOLOGÍA

Esencialmente se diferencian tres zonas a nivel prostático: la zona Central atravesada por los conductos eyaculadores que ocupan un 25 por ciento de la glándula, la zona Transicional que envuelve a la uretra posterior con un cinco por ciento del volumen glandular y la zona Periférica que ocupa un 70 por ciento del volumen glandular.(5)

En la zona Periférica se producen el 70 por ciento de los cánceres, en la zona Central un 10 por ciento y en la zona Transicional un 20 por ciento. La zona

Periférica es la palpable al tacto rectal mientras que los tumores que se producen en las zonas Transicional y central se valoran mejor con la ecografía. ⁽⁵⁾

Se estima que el cáncer de próstata proviene de una lesión llamada neoplasia intraepitelial prostática (*prostatic intraepithelial neoplasia*, PIN por sus siglas en ingles), Esta lesión inicia en la próstata de algunos hombres tan precoz como entre los 20 y los 29 años de edad. Se dice que al cumplir 50 años, casi la mitad de los hombres tienen un PIN. ⁽⁵⁴⁾ En esta lesión, se observan cambios microscópicos en el aspecto de la glándula prostática, pero las células anormales no parecen invadir otras partes de la próstata (como lo harían las células cancerosas). Basándose en cuán anormales se ven los patrones de las células, se clasifican de la siguiente forma:

- PIN de bajo grado: los patrones celulares se ven casi normales.
- PIN de alto grado: los patrones celulares se ven más anormales.

Por tener una neoplasia de bajo grado a edad temprana, no es necesario que padezcan de cáncer. Todavía no está clara que importancia tiene la neoplasia intraepitelial de bajo grado con relación al cáncer de próstata. ⁽⁵⁷⁾

Después de reportado un PIN de bajo grado en un biopsia, el paso siguiente es el mismo como si el paciente no tuviera nada anormal reportado. ⁽⁵⁷⁾

Luego de diagnosticado por biopsia un PIN de alto grado, existe una posibilidad de un 20 por ciento de padecer concomitantemente un cáncer de próstata. Por esta razón, se recomienda a estos pacientes los seguimientos con biopsias prostáticas periódicamente y más si la biopsia que hizo el diagnostico no tomo muestras de todas las partes de la próstata. ⁽⁵⁸⁾

Otro posible hallazgo en la biopsia es la Atrofia inflamatoria proliferativa (*proliferative inflammatory atrophy*, (PIA). En esta las células prostáticas luce de un tamaño más pequeño de lo normal con algunos signos de inflamación en el área. Tener PIA no significa tener cáncer, pero algunos investigadores creen que ciertos casos pueden llegar a convertirse en un PIN de alto grado o quizás directamente en un cáncer prostático. ⁽⁵⁸⁾

IV.1.5 EPIDEMIOLOGIA

La neoplasia prostática ha sido la más frecuente de las neoplasias viscerales desde 1984 en los hombres de los Estados Unidos, hoy en día es considerada como un tercio de todos los cánceres.

El riesgo estimado de sufrir enfermedad durante la vida es del 17,6 por ciento en hombres blancos y del 20,6 por ciento en los afroamericanos, con un riesgo de muerte durante la vida del 2,8 y el 4,7 por ciento respectivamente. ⁽⁵⁵⁾

Se dice que para el 1992 la incidencia del cáncer de próstata llegó al máximo, aproximadamente cinco años después de que se introdujera el Antígeno Prostático Específico (PSA) como prueba de detección estándar. ⁽⁵⁵⁾

Entre 1992 y 1995 tuvo una caída la incidencia por el llamado efecto de selección de identificación de los cánceres que previamente eran desconocidos en la población mediante el uso del PSA. ⁽⁵⁵⁾

Entre 1973 y 1990 la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en los Estados Unidos incrementó lentamente. Que pudo deberse a varias razones, una de ellas por el aumento gradual en la cantidad de cánceres biológicamente letales o a razón del uso de la eficacia disminuida de la terapia durante ese periodo. ⁽⁵⁵⁾

Los antropólogos aceptan que existen diferencias sutiles entre las poblaciones, las categorías mayormente utilizadas como blancos, hispanos y afroamericanos se utilizan como elementos descriptivos, sociales y culturales que aún no tienen una base biológica definida. ⁽⁵⁵⁾

Las diferencias asociadas con esta patología entre los grupos étnicos se ven reflejadas en la exposición ambiental común, estilo de vida, la dieta y las actitudes hacia la asistencia de la salud más que en las diferencias en las estructuras genéticas. ⁽⁵⁵⁾

Sabiendo estas advertencias, queda destacar que los afroamericanos tienen la incidencia más alta de cáncer a nivel mundial, con una incidencia relativa de 1,6

en comparación con los de raza blanca en los Estados Unidos, según la Sociedad Americana del Cáncer en el 2005.

Además de que la mortalidad asociada al cáncer de próstata y a la edad es de 2,4 veces mayor en los afroamericanos que en los blancos. ⁽⁵⁵⁾

Datos que fueron arrojados por Medicare cuantifican la supervivencia 1,8 años menor para afroamericanos con enfermedad localizada tratados con prostatectomía radical, 0,7 a los que fueron tratados con radioterapia y un año más corta a los que se quedan en la conducta expectante. ⁽⁵⁵⁾

Las tasas de incidencia más bajas se vieron en Asia (1,9 casos por 100,000 en Tianjin, China) y la más alta en Estados Unidos y Escandinavia, especialmente en los afroamericanos (272 casos por 100,000). ⁽⁵⁵⁾

La mortalidad también es variada entre países, siendo máxima en Suecia (23 por 100,000) y mínima en Asia (menos de 5 por 100,000 en Singapur, Japón y China). ⁽⁵⁵⁾

Variantes como el acceso a la atención médica, la precisión de los registros de cáncer y la detección sistemática con PSA crean las variaciones mundiales y étnicas en la incidencia del cáncer de próstata. ⁽⁵⁵⁾

El medio ambiente desempeña su papel a nivel de los riesgos, viéndose esto reflejado en los japoneses y chinos que viven en Estados Unidos tienen mayor riesgo en desarrollar cáncer de próstata o morir por este, que sus familiares en Japón y China. Así mismo los estadounidenses con origen asiático tienen menor riesgo que los blancos y los afroamericanos. Lo cual también indica la relevancia de su genética. ⁽⁵⁵⁾

Muy pocas veces se diagnostica cáncer de próstata en menores de 50 años, siendo esto el 0,1 por ciento de todos los pacientes. El pico de incidencia se ve reflejado entre los 70 y 74 años y ya el 85 por ciento ha recibido el diagnóstico a la edad de 65 años. A los 85 años el riesgo acumulado de tener diagnóstico de cáncer de próstata va de 0,5 al 20 por ciento en todo el mundo. ⁽⁵⁵⁾

Aquellos pacientes que se les realizan autopsias se encontraron lesiones microscópicas en hombre en la cuarta década en 30 por ciento, en la sexta década un 50 por ciento y más del 75 por ciento en mayores de 85 años. ⁽⁵⁵⁾

Desde la introducción del PSA ha aumentado la incidencia de cáncer locorregional, mientras se ha reducido la enfermedad metastásica. ⁽⁵⁵⁾

IV.1. 6. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Por lo general los signos clínicos que presenta el cáncer de próstata no son específicos de este, más bien son signos que sugestivos de hipertrofia prostática benigna o prostatitis ya que se ven más frecuente en estas patologías ⁽⁴⁾. Los signos pueden variar desde un aumento en la frecuencia urinaria hasta hematoesperma que se ve más frecuente en pacientes masculinos jóvenes con hipertrofia prostática benigna ⁽⁵⁾. Otros síntomas incluyen nocturia, urgencia urinaria, hematuria y dolor óseo que podría estar presente en casos de cáncer prostático con metástasis ósea.

IV.1.6.1 Síntomas

Solo los carcinomas de próstata en estadio avanzado o metastásicos pueden presentar sintomatología, la mayoría de estos cursa asintómicamente durante la enfermedad ⁽¹³⁾. Los síntomas estarán relacionados con el área donde crezca el tumor, como lo es el caso de metástasis ósea a huesos causara osteodinia o en el caso de metástasis ósea a la medula espinal podría causar síntomas sugestivos de compresión medular como parestesia, incontinencia urinaria o fecal, en caso de estar localizado a nivel del cono medular, dolor, claudicación, flacidez, arreflexia, hipostesia, perdida de la sensibilidad ^{(20) (53)}.

IV.1.6.2 Signos

En algunos casos puede ocurrir linfedema de los miembros inferiores debido a linfadenopatía regional pero hay que tomar en consideración que son pocos los pacientes que llegan a desarrollar estos signos debido a que la mayor parte de los pacientes con cáncer de próstata se presentan asintómicamente ⁽²⁰⁾.

IV.1.7. DIAGNOSTICO

Hay varios métodos por los cuales podríamos sospechar de la presencia de cáncer de próstata. La sospecha debe estar sostenida en varios elementos que nos orientan a pensar en este y así dirigir los medios diagnósticos adecuados dando buen uso el sentido de costo-beneficio para el paciente. Entre el arsenal de elementos que deben ser valorados por el médico se incluyen, historia clínica, examen físico, exámenes de laboratorio, marcadores tumorales, medios imagenológicos y medios histopatológicos.

Anteriormente los pacientes eran evaluados mediante el examen rectal y solo una parte de ellos en las que se encontraban endurecimiento, irregularidades y demás eran sometidos a otros métodos de estudios más específicos para detectar cáncer de próstata como lo es el uso de la obtención de PSA ⁽¹⁸⁾. Hoy en día se sabe que un agrandamiento de la glándula prostática es más sugestiva de una hipertrofia prostática benigna que a cáncer de próstata y que estos pacientes presentarían niveles más elevados de PSA. Se ha visto un aumento en la detección del cáncer de próstata en los últimos años y se piensa que esto es debido a un mayor aumento de la cuantificación de los niveles de PSA en pacientes sospechosos de Cáncer de próstata, tales como pacientes mayores de 65 años de edad, pacientes con la sintomatología adecuada o sugestiva de cáncer de próstata, pacientes con antecedentes familiares de cáncer de próstata entre otros ^{(59) (60) (19)}. Estudios sugieren que el aumento en la detección del cáncer de próstata no está directamente relacionado con un aumento en el uso de la cuantificación de PSA. Para el 2015 se establece que 221,000 casos nuevos y 27,500 muertes por cáncer de próstata ⁽⁶¹⁾.

Si es cierto que los niveles de PSA no son específicos para establecer un diagnóstico de cáncer de próstata, si sabemos que en el cáncer de próstata hay niveles elevados de PSA y por lo tanto sigue siendo elemento clave para sospechar del cáncer de próstata. Otras causas de aumento de PSA son nefritis, uretritis, cistitis, prostatitis, vesiculitis seminal, antecedente de biopsia prostática, cáncer de próstata, orquitis, varicocele, hidrocele, epididimitis, litiasis renal, vasectomía, herniorrafias, carcinoma mamario.

Para aumentar la especificidad se han ido implementando diferentes aspectos al momento de usar la cuantificación del PSA como es;

- Utilizar rangos específicos de PSA dependiendo de la edad del paciente que se haga este estudio. El PSA debe ir en aumento conjuntamente con la edad del paciente ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾.
- Otro aspecto es la densidad del PSA, lo que quiere decir que a medida que el tamaño de la próstata aumenta deben aumentar también los valores de PSA ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾.
- La medición del PSA libre y el PSA conjugado ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾.
- La velocidad del PSA es otro aspecto a valorar para aumentar la especificidad de PSA en la detección del CA de próstata ⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾ ⁽⁷¹⁾ ⁽⁶⁴⁾.

El diagnóstico definitivo de Ca de próstata se debe realizar mediante biopsia. Se debe realizar biopsia a aquellos pacientes sospechosos de Ca de próstata como lo es el caso de aquellos pacientes asintomáticos con examen rectal sugestivo de Ca de próstata, es decir, pacientes que presentan irregularidades, endurecimiento al momento del tacto rectal. También está indicada la toma de muestra histopatológica en aquellos pacientes con niveles de PSA alterados y en menor parte aquellos pacientes con sintomatología sugestiva de Ca de próstata los cuales presentan un cinco por ciento ⁽⁷²⁾ ⁽⁶⁶⁾. Los síntomas más frecuentados son nocturia, aumento en la frecuencia urinaria, hematoesperma, hematuria, urgencia urinaria, dolor óseo, así como aquellos pacientes con sintomatología más específica de compresión por la propia tumoración que incluyen parestesia, incontinencia urinaria o fecal en caso de estar localizado a nivel del cono medular, dolor, claudicación, flacidez, arreflexia, hipostesia, pérdida de la sensibilidad⁽⁴⁾⁽¹⁸⁾.

La vía de abordaje para la toma de muestra de la biopsia puede ser por aguja fina, transrectal, transperineal y transuretral. La vía transrectal es la vía más común ya que permite mejor accesibilidad ⁽⁷³⁾. En cambio en algunos países se sigue utilizando la biopsia por aguja fina ya que ofrece menos complicaciones postquirúrgicas como son las hemorragias e infecciones ⁽⁷⁴⁾. La vía transperineal es poco usada ya que esta se prefiere para los casos en que se imposibilita la vía de acceso transrectal como en pacientes con estenosis anal severa, resección perineal ⁽⁷⁴⁾.

Estas vías se sirven de diferentes métodos de imágenes para poder tomar la muestra de los lugares sugestivos de malignidad. Se ha planteado el uso de resonancia magnética para localizar donde será realizada la toma de muestra ya que muchas de las biopsias realizadas con los estudios imagenológicos predeterminados como el TRUS no revelan el área de malignidad y la muestra arroja resultados normales.

IV.1.7.1. Pruebas de laboratorio

En casos de metástasis podemos encontrar niveles elevados de fosfatasa acida en algunos pacientes con cáncer de próstata. Si el paciente presenta metástasis ósea es probable que exista la presencia de niveles aumentados de fosfatasa alcalina. Así como si el cáncer obstruye bilateralmente los uréteres podríamos encontrar azotemia al momento de realizar los exámenes correspondientes ⁽⁷⁵⁾

IV.1.7.1. 1 Marcadores tumorales

Sin lugar a duda los marcadores tumorales son una de las herramientas más eficaces al momento de detectar malignidades. El caso del carcinoma de próstata no es la excepción, desde el descubrimiento del antígeno prostático específico en el año 1979 hasta el uso del mismo en el año 1980 los especialistas en el área se han beneficiado de su alta sensibilidad ya que todos los cánceres de próstata cursan con un aumento de este. Por otro lado el uso del antígeno prostático específico carece de especificidad por lo que no todos los pacientes que cursan con niveles elevados de antígeno prostático específico tendrán necesariamente un proceso maligno, como es en el caso de la hipertrofia prostática benigna mayormente vista en adultos jóvenes.

La detección del cáncer de próstata antes de la introducción del antígeno prostático específico se realizaba con la ayuda del examen digital rectal y sintomatología, dejando sin un manejo adecuado a un porcentaje considerable de pacientes con cáncer de próstata que presentaban un examen digital rectal normal y que no cursaban con síntomas.

Marcadores de tejido prostático

GSTP1

Glutación S-transferasa es una familia de enzimas detoxificadoras que actúan conjugando sustratos reactivos con glutación reducido. Es producto de la hipermetilación de genes conjuntamente con la proteína A isoforme de dominio familiar (RASSF1A).

La detección de los segmentos de genes promotores que están compuestas por regiones ricas en GC (islotos de CpG) puede hacerse por medio de PCR de restricción de la nucleasa (RE-PCR), secuencia bisulfato genómica (BCR), PCR de metilación específica (MSP).

Se han visto niveles elevados de hipermetilación de GSTP1 CpG en atipia, neoplasia intraepitelial prostática y semen, orina y plasma de hombres con cáncer de próstata. Estos se encuentran elevados en un 79 por ciento de los pacientes que presentan cáncer de próstata y en un 67 por ciento de pacientes con neoplasia intraepitelial prostática o atipia ⁽⁷⁶⁾.

El RASSF1A se encuentra elevado en un 70 por ciento de cáncer de próstata y está asociado a tumores más agresivos ⁽⁷⁷⁾.

TMPRSS2

La fusión de los genes TMPRSS2 y el factor de transferencia ETS han sido detectada en un 37 por ciento de las muestras obtenidas de pacientes con cáncer de próstata. La utilidad de usar una sola fusión de genes no correlaciona con los resultados de los pacientes intervenidos con prostatectomía, sugiriendo el uso de más de una función. Otros estudios hablan de una combinación usando PCA-3 para aumentar la sensibilidad de estas pruebas en un 73 por ciento, pero la detección de fusión de genes en orina de los pacientes no ha probado ser útil para determinar la agresividad del tumor ⁽⁷⁸⁾.

Otros estudios genéticos

Se han podido identificar algunos patrones de polimorfismo nucleótido simple que sugiere riesgo elevado para desarrollar cáncer. Estas pruebas pueden ser realizadas con una simple extracción de sangre o toma de muestra de material genético de la cavidad bucal.

Biomarcadores

1. PSMA

Antígeno de membrana prostático específico (PSMA) es una hidrolasa que se encuentra en la membrana de todas las células epiteliales prostáticas, por esto, sus niveles elevados se han estudiado en casos de cáncer de próstata. Otros lugares donde se han encontrado esta clase de hidrolasa son en el cerebro metabolizando n-acetil-aspartil-glutamato y también en los intestinos como carboxipeptidasa.

Los valores de PSMA están elevados en un 47 por ciento de pacientes con cáncer de próstata en comparación con un 5 por ciento de pacientes sin presencia de cáncer que presentaban valores elevados de PSMA ⁽⁷⁹⁾.

La variante PSM' se ha estudiado en modo de relación con el PSMA y se han encontrado diferentes rangos para hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata y una próstata sin patología aparente. Arrojando una relación de 0.075 – 0.45 para próstata sin patología, 0.76 – 1.6 para hipertrofia prostática benigna y >1.6 para cáncer de próstata.

2. Kalikreinas

hK1 y hK2 son genes de la familia kalikreina que han sido relacionados con pacientes con cáncer de próstata ya que han encontrado la expresión de cierta homología con el antígeno prostático específico (PSA o hK3). Estos genes se localizan en el cromosoma 19 q13.2-q13.4.

Estudios demuestran que el gen hK2 regula la actividad del antígeno prostático específico y que su elevación está presente en cáncer de próstata pobremente diferenciados.

hK3 o antígeno prostático específico PSA es una proteasa de la familia de genes de kalikreina que es producida en el lumen de las células epiteliales prostáticas con la función de licuar el semen después de la eyaculación.

La expresión de PSA no es únicamente de la próstata, otros tejidos han sido identificados en la expresión de este como lo es el tejido mamario normal, tumores renales, adrenales y mamaros.

Normalmente si medimos los niveles sanguíneos de PSA en un paciente masculino joven los resultados estarían entre 0.5 – 5.0 mg/ml⁽⁷⁷⁾. Estos valores normales son dependientes de la edad, raza y tamaño de la próstata. Los pacientes de raza negra tienden a manejar niveles normales de PSA más elevados en comparación con los de raza blanca. Los valores del PSA aumentan cuatro por ciento por cada milímetro de volumen prostático que aumente. Siendo así los valores normales encontrados en pacientes masculinos entre 50 – 80 años de edad sin enfermedad prostática varían entre 0.1 – 4.0 mg/ml⁽⁸⁰⁾.

Los niveles estarán aumentados en una amplia gama de patologías de la próstata como la hipertrofia prostática benigna, prostatitis, cáncer prostático o también en la manipulación de la próstata como es el caso de la biopsia prostática o el masaje prostático. Es decir, el aumento de los niveles de PSA no son específicos del cáncer de próstata, de hecho hay evidencia que demuestra que hay una disminución de la cantidad de mRNA a nivel celular en el cáncer prostático. Más bien el aumento se debe a una alteración o pérdida de la membrana basal prostática que permite el paso del PSA a la circulación sanguínea⁽⁸¹⁾.

En un paciente con hipertrofia prostática benigna se estipula un aumento de 0.04 mg/ml de PSA anuales⁽⁸²⁾.

Existen otros marcadores tumorales familias de las kalikreinas que hasta el momento siguen en investigación para futuras aplicaciones en la detección temprana del Ca de próstata, así como en el pronóstico y diferenciación con otras patologías benignas en estos pacientes.

Entre los marcadores tumorales más importantes tenemos al KLK11, KLK14, KLK15, KLK4.

3. Derivados del PSA

El PSA puede presentarse en sangre de dos formas distintas, una forma es compuesta o unido a proteínas en un 60 por ciento, generalmente ACT y en menor parte con A2M y API. La otra forma de presentación del antígeno específico prostático en sangre es de forma simple o libre en un 40 por ciento.

La distribución en la cual se presenta el PSA compuesto en sangre sería 75 por ciento PSA-ACT, 5 por ciento PSA-API y 20 por ciento PSA-A2M.⁽⁸³⁾

Se ha demostrado que en pacientes con cáncer de próstata hay una mayor concentración en sangre de PSA-ACT que de PSA libre en comparación con pacientes que no presentan cáncer de próstata.⁽⁸⁴⁾ Por esta razón se ha implementado el uso del porcentaje de la relación del PSA libre en sangre o sus siglas %fPSA, aportando mayor especificidad⁽⁸⁵⁾.

Actualmente el %fPSA se usa para aquellos paciente con hipertrofia prostática benigna y ligera elevación de PSA (4 – 10 ng/ml) aprobado por la FDA. Un gran porcentaje de biopsias innecesarias pueden ser evitadas cuando el porcentaje de %fPSA está entre 14-28 por ciento manteniendo la sensibilidad de este estudio en un 70 – 90 por ciento para pacientes con niveles totales de antígeno prostático específico entre 4 -10 ng/ml⁽⁸⁵⁾.

En pacientes con niveles de PSA menores de 4 ng/ml y un porcentaje de %fPSA de 27 por ciento se detectó el 90 por ciento de los cánceres de próstata y un 18 por ciento de las biopsias innecesarias. Con valores de 18 – 20 por ciento de %fPSA se detectó 73 por ciento de pacientes con biopsias innecesarias⁽⁸⁶⁾.

A diferencia de los niveles de PSA que varían con respecto a la raza o en el uso de finasteride, el %fPSA no cambia con estas variables haciendo más recomendable su uso en estas circunstancias.

.3.1 ProPSA

ProPSA es una forma inactiva de PSA que también se ha encontrado en valores elevados en pacientes con cáncer de próstata. Para mayor sensibilidad se prefiere medir la relación entre ProPSA y %fPSA, que ha demostrado ser más eficaz que el uso únicamente de fPSA al momento de determinar las biopsias innecesarias⁽⁸⁷⁾.

3.2 PSA Benigno

BPSA es otra isoforma de PSA encontrado en tejido de la hipertrofia prostática benigna, demostrando ser útil para identificar los casos de HPB asintomática de

la sintomática, pero su uso no es aplicable para distinguir entre HPB y Ca de próstata.

3.3 PSA intacta

PSA intacta es otra forma de pPSA. Hasta el momento se están estudiando los beneficios de la relación PSA intacta con %fPSA.

3.4 hK2

Como mencionamos anteriormente la kalikreina humana tipo 2 conserva homología de hasta 80 por ciento con la hK3 o PSA y ambas a su vez son reguladas por andrógenos. En epitelio prostático normal la reactividad inmunológica del PSA es mayor en comparación con la hK2, mientras que en presencia de Cáncer de próstata hK2 es más expresado que el PSA. Esta relación inversa de hK2 se ha visto en la presencia de una escala de Gleason de alto grado, es decir, grado 4 o 5 conjuntamente con metástasis a nódulos linfáticos en comparación a una escala de Gleason de bajo grado, es decir, 1 -3 o con epitelio normal, en la cual la expresión de PSA fue mayor ⁽⁸⁸⁾.

Hombres con bajo grado de enfermedad presentan niveles de hK2 menores que aquellos con alto grado de enfermedad. Esto ha motivado el uso de la relación de hK2 al PSA libre lo que permite la discriminación entre tejido normal y cáncer. Con el cual se ha podido identificar hasta un 40 por ciento de cáncer en pacientes con elevaciones de PSA entre 2-4 ng/ml. Se dice que podría ser útil al momento de elegir criterios para repetir la biopsia ⁽⁸⁹⁾.

3.5 PCA-3

Se ha detectado la presencia del gen DD3 en el cromosoma 9q21-22 en pacientes con Cáncer de próstata y Ca de próstata con metástasis en un 95 por ciento. Se dice que las pruebas para detectarlo son capaces de hacerlo en tan solo una presencia de 10 por ciento de Cáncer de próstata ⁽⁹⁰⁾.

Analizando la orina por medio de QRT-PCR en aquellos pacientes con biopsia de próstata por elevación de niveles séricos de PSA por encima de 3 ng/ml, el test demostró tener una sensibilidad de 67 por ciento y una especificidad de 83

por ciento para hombres diagnosticados con cáncer después de una biopsia confirmatoria⁽⁹¹⁾.

Otro hecho importante es que los niveles de PCA-3 no se mostraban elevados en presencia de un aumento del tamaño de la próstata, pero si en un aumento del volumen del tumor. Las pruebas de PCA-3 se han estandarizado en orina, haciendo fácil su obtención y ofreciendo una sensibilidad de 69 por ciento y una especificidad de 79 por ciento ⁽⁹²⁾. La FDA aún no ha aprobado este tipo de pruebas pero algunos laboratorios de estados unidos la ofrecen.

IV.1.7.1.2 BIOMARCADORES CELULARES

Células tumorales circulantes

Se ha sugerido que la detección de células epiteliales prostáticas en sangre podría indicar la presencia de células tumorales que migraron desde la próstata o quizás la presencia de metástasis. Se han empleado unas combinaciones de anticuerpos con el fin de detectar las células epiteliales en sangre. Un ejemplo de esto es The Cell search circulating Tumor Cell Kit que fue aprobado por la FDA para detectar la presencia de los anticuerpos contra CD45, EpCAM, y cytokeratinas 8, 18 y 19. Un conteo mayor de cinco células por cada 7.5 ml de sangre en cualquier etapa de la enfermedad sería suficiente para indicar mal pronóstico en estos pacientes. Mientras mayor el conteo de Células tumorales circulantes peor era la sobrevida de los pacientes siendo incluso más exacto que el uso de PSA. El inconveniente con estas pruebas es que así como encontramos la presencia de células epiteliales en casos de Cáncer de próstata, podemos encontrar la presencia de este tipo de células en pacientes sanos. Otra desventaja sería en el caso de aquellos pacientes con metástasis ósea donde las células epiteliales no siempre estarían presentes en sangre.

IV.1.7.2 IMAGENOLOGIA (EN EL DIAGNOSTICO)

Existen varios métodos de imágenes que hacen la función de guía al momento de realizar la toma de muestra o biopsia, la cual puede ser realizada de forma manual o computarizada como explicaremos detalladamente más adelante. Entre los métodos conocidos para guiar la toma de muestra se encuentra el uso de la ultrasonografía transrectal, resonancia magnética, tomografía

computarizada y de cada uno de estos se pueden utilizar diferentes modalidades a conveniencia de lo que resultara más eficaz para la detección de cáncer en ese paciente.

IV.1.7.2.1 Ultrasonografía

Se utiliza en plano longitudinal para medir altura y ancho de la glándula prostática. La biopsia guiada por ultrasonografía transrectal bi-dimensional se utiliza mayormente para medir volumen. El modo con orientación de sonda es utilizado para medir longitud y ancho de la glándula prostática. La biopsia guiada por sonografía transrectal tri-dimensional es usada con fines de obtener más detalles acerca de la localización y extensión del cáncer de próstata. La ultrasonografía con modalidad doppler se utiliza para identificar áreas con alta vascularidad. La elastosonografía puede ser de utilidad para evaluar diferencia de tejidos a la compresión manual.

Al visualizar la próstata mediante ultrasonografía normalmente podemos observarla mediante los planos sagital y longitudinal con un tipo de ecotextura uniforme. En cambio cuando tenemos casos de lesiones hipoecogenicas nos sugieren altas probabilidades de cáncer. Lesiones isoecogenicas no son sugestivas de cáncer de próstata aunque algunos estudios demuestran que un tercio de estas lesiones son sugestivas de cáncer de próstata ⁽⁹³⁾ ⁽⁹⁴⁾.

IV.1.7.2.2 Resonancia magnética

En el caso de la resonancia magnética las lesiones identificadas pueden ser abordadas de diferentes formas para la extracción de la muestra.

La forma más utilizada es la técnica que combina la ultrasonografía conjuntamente con la resonancia magnética para la dirigir la biopsia. Algunos estudios demuestran que esta técnica incrementa la detección de cáncer en pacientes con PSA elevado ⁽⁹⁵⁾ ⁽⁹⁶⁾ ⁽⁹⁷⁾ ⁽⁹⁸⁾.

Se dice que la utilización de la resonancia magnética como guía para la realización de la biopsia identifica cáncer de próstata clínicamente importante utilizando una menor cantidad de muestra sin importar la técnica.

IV.1.7.3 BIOPSIA

METODO DE ABORDAJE PARA BIOPSIA

1. Transrectal

Es el método de abordaje más utilizado. Dentro de este medio de abordaje tenemos diferentes técnicas como son; la biopsia sextante, técnicas extendidas, repetición o saturación de biopsias.

Biopsia sextante

Se toman tres cilindros de cada lóbulo con un cm de separación, se obtienen seis cilindros de la línea parasagital a medio camino entre el borde lateral y la línea media de la próstata en ambos lóbulos a la altura de la base, porción media y ápex.

Sumatorio de dos biopsias en sextante

Esta técnica consigue realizar la extracción de las muestras usando la misma disposición de la técnica clásica, en su totalidad extraerían 12 cilindros.

Biopsia con toma de 11 cilindros

En esta técnica las tomas eran extraídas de dos zonas transicionales, cuernos laterales de cada lóbulo, zona medial y la distribución usada en la técnica sextante.

Biopsia de ocho cilindros

Esta consiste en usar la técnica sextante y extraer dos tomas más de ambas zonas laterales haciendo un total de 10 cilindros. El uso de esta técnica propiciaba una sensibilidad hasta de 96 por ciento.

Biopsia con toma sistemática de 12 cilindros

Esta conseguía obtener las muestras de la técnica sextante añadiendo tres tomas adicionales de las zonas laterales.

Biopsia extendida o de las cinco regiones

Esta técnica surge para mejorar la sensibilidad de la biopsia sextante convencional, proponiendo tomar 13 muestras en total. Dos de estas muestras serían extraídas de la zona lateral de cada lóbulo y tres de la zona medial. Los primeros estudios que compararon esta modificación con la ya conocida técnica sextante, arrojaron resultados favorecedores para la modificación, una reducción de 35 por ciento de falsos negativos. De los tumores que fueron diagnosticados por la técnica modificada, un 88 por ciento se encontraban en los cuernos prostáticos laterales ⁽⁹⁹⁾.

Un estudio prospectivo con 483 pacientes demostró que agregando la toma de muestra en las zonas lateral de la base y la medial de la glándula aumentaba la detección en un 16 por ciento comparada con la biopsia sextante tradicional ⁽¹⁰⁰⁾. En la actualidad se considera inadecuado utilizar el método de biopsia sextante tradicional a sabiendas de la existencia de otras técnicas de toma de muestra más eficaces.

La zona de transición y las vesículas seminales no son muestreadas de rutina ya que son consideradas de poca afinidad para la detección del cáncer de próstata en la biopsia inicial.

Repetición o saturación de biopsias

Generalmente cuando un paciente sigue con niveles elevados de PSA luego de una primera biopsia se recomienda dar seguimiento eventualmente con una nueva toma de muestra en búsqueda de malignidad a nivel de la glándula prostática. Pero se ha demostrado que la certeza para detectar el cáncer de próstata va disminuyendo mientras se indican repetir la biopsia, es decir, las posibilidades de detectar el cáncer de próstata en aquellos pacientes en los que se les realiza la biopsia por tercera vez son menores que en aquellos pacientes en los que se les realiza la biopsia por segunda vez.

Un ejemplo de esto fue el estudio realizado por el Estudio Europeo de Detección de Cáncer de Próstata (2001) el cual utilizó 1051 pacientes con valores de PSA entre 4-10 ng/ml y reportó que el porcentaje de biopsias positivas inicial era de 22 por ciento. Este porcentaje fue disminuyendo a 10 por ciento para la segunda biopsia, cinco por ciento para la tercera y cuatro por ciento para la cuarta ⁽⁸⁶⁾.

Está indicada la segunda biopsia en todos los pacientes con una primera toma de biopsia sin hallazgos positivos para malignidad y solo puede estar indicada una tercera o cuarta toma de muestra en aquellos pacientes con mal pronóstico o alta sospecha de cáncer.

2. Transperineal

Es utilizado en aquellos pacientes en los cuales no es posible realizar un abordaje transrectal, como son, aquellos pacientes con estenosis anal severa, resección perineal, anomalías congénitas, entre otras condiciones ⁽¹⁰⁰⁾.

Es posible utilizar este abordaje por con la ayuda de ultrasonógrafo, resonancia magnética o tomografía computarizada. Algunos estudios han comparado el uso de este abordaje en comparación con la biopsia transrectal guiada por ultrasonografía dando resultados bastante similares con la única diferencia de que el abordaje transperineal conlleva mayor riesgo de complicaciones como pueden ser hematuria, hematosperma, infecciones de vías urinarias, bacteremia, sepsis, abscesos, síndrome por compresión⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾.

3. Transuretral

Esta se utilizaba en aquellos casos de cáncer de la zona de transición o luego de un muestreo negativo utilizando la técnica transrectal, pero estos ocurren en menos de un cinco por ciento de los casos ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁴⁾.

1. Otras modalidades de biopsia

Biopsia por aguja fina

Esta técnica aún se sigue utilizando en algunos países debido a su bajo costo, rapidez y facilidad ser realizada. El inconveniente es que la sensibilidad y especificidad de esta técnica dependerá del personal entrenado para realizarla y esto hace que sea controversial su uso ⁽¹⁰⁵⁾.

Guiado con plantilla

Se ha visto que es beneficiosa para repetir la biopsia en pacientes con hallazgos de premalignidad en la biopsia inicial. Es capaz de detectar cáncer de próstata en el 39 por ciento de pacientes que repitieron biopsia por resultados negativos

en la biopsia transrectal inicial ⁽¹⁰⁵⁾. Algunas desventajas de este método de abordaje serían el uso de anestésicos y mayor riesgo de complicaciones como mencionaremos a continuación.

Complicaciones de las biopsias de próstata

Las complicaciones más frecuentes que presentan los pacientes luego de haber realizado la biopsia prostática es el sangrado. Este sangrado puede estar presente en la orina en un 23 -63 por ciento de los casos y de estos el 0.7 por ciento retienen un coagulo. Pero otras formas de presentación del sangrado puede ser hematospermia o sangrado al eyacular, presente en 9.8-50.4 por ciento de los casos por cuatro a seis semanas. El sangrado rectal se presenta en 2.1 a 21.7 por ciento de los pacientes.

El sangrado no es la única complicación que presentan aquellos pacientes biopsiados como muestra la siguiente tabla de complicaciones más frecuentes ^{(106) (107) (108)}.

Complicación	Frecuencia (%)
Hematuria	23-63
Bacteriuria	32
Bacteremia/Sepsis	48-69
ITU	2
Prostatitis aguda	2
hematosperma	9.8-50.4

IV.1.8. ESTADIFICACION

Existen varias formas de clasificar o estadificar el cáncer de próstata. La forma clínica dispone de parámetros como el examen digital rectal, hallazgos de biopsia por aguja fina e imágenes que se describen en el sistema Tumor-nódulo-metástasis (TNM). La forma patológica se basa en el análisis histopatológico.

Los criterios patológicos más importantes para determinar el pronóstico luego de prostatectomía radical son; el grado de tumor, estado de los márgenes,

enfermedad extracapsular, invasión a vesículas seminales, infiltración a ganglios pélvicos.

IV.1.8.1 TNM

Hoy en día el método para estadificar el cáncer de próstata está basado en el sistema tumor-nódulo-metástasis ⁽¹⁰⁹⁾.

4. T Tumor primario
5. Tx No se puede evaluar el tumor primario.
6. T0 No hay evidencia de tumor primario.
7. T1 Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
 - T1a Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5 por ciento del tejido resecado.
 - T1b Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5 por ciento del tejido resecado.
 - T1c Tumor identificado mediante punción biopsia (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).
8. T2 Tumor confinado en la próstata.
 - T2a El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
 - T2b El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
 - T2c El tumor abarca ambos lóbulos.
9. T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.
 - T3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
 - T3b Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es
10. T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

N: Ganglios linfáticos regionales

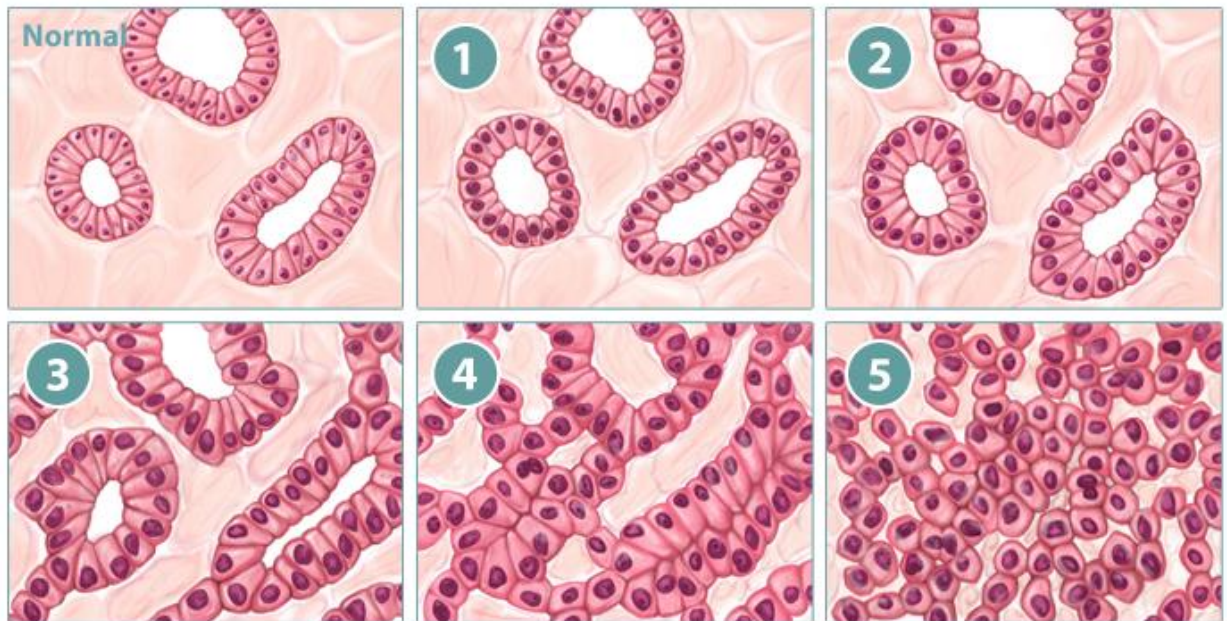
- Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M: Metástasis a distancia

- Mx No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
 - M1a Ganglio/s linfático/s no regionales.
 - M1b Hueso/s. M1c Otra/s localización/es.

IV.1.8.2 Escala de Gleason

Esta escala se utiliza para determinar el grado del cáncer de próstata asignando un valor que van del 1 al 5, dependiendo del parecido de la muestra de cáncer con el tejido normal de la próstata ⁽⁷⁾.



- Si es muy parecido al tejido prostático normal, será grado 1.
- Células cancerosas y patrones de crecimiento muy anormales, será grado 5.
- Los grados 2 al 4 tienen características entre estos extremos.

Debido a que los cánceres de próstata a menudo tienen áreas con diferentes grados, se asigna un grado a las dos áreas que forman la mayor parte del cáncer. Estos dos grados se suman para obtener la suma de Gleason. Mientras más alta es la suma, mayor probabilidad de crecimiento y propagación del cáncer.

La puntuación de Gleason puede ser entre 2 y 10.

Excepciones de la Escala de Gleason:

- Si el grado más alto compone la mayoría de la biopsia (95 por ciento o más), el grado para esa área se cuenta doble en la puntuación Gleason.
- Si hay grados 3 en una biopsia por punción, el grado más alto siempre se incluye en la puntuación Gleason.

Se considera que el cáncer es bien diferenciado o de bajo grado cuando la suma de Gleason es de menor o igual a 6. Si la puntuación es de 7 el cáncer será moderadamente diferenciado o grado intermedio. Y se habla de cáncer pobremente diferenciado o de alto grado cuando la suma de Gleason es mayor o igual a 8.

Resultados ≤ 6 son considerados como Grado 1, resultados de 7 (3+4) son considerados como Grado 2, resultados de 7 (4+3) son considerados como Grado 3, resultados de 8 son considerados como Grado 4 y resultados de 9-10 son considerados Grado 5. Se ha visto que cada grado corresponde a una disminución de recurrencia del cáncer en 5 años de 95 por ciento para el grado 1, 83 por ciento para el grado 2, 65 por ciento para el grado 3, 63 por ciento para el grado 4, 35 por ciento para el grado 5. ⁽⁸⁾

IV.1.8.3 Clasificación D' Amico

Permite determinar el riesgo de recaída bioquímica a cinco años basado en el estadio clínico ⁽¹¹¹⁾, así:

Bajo riesgo (Recaída: 14,8 por ciento)

- Antígeno igual o menor a 10 ng/ml.
- Gleason igual o menor a 6
- Estadio clínico T1C o T2a

Riesgo intermedio (Recaída: 37 por ciento)

- Antígeno de 10 a 20 ng/ml.
- Suma de Gleason 7
- Estadio clínico T2b

Riesgo alto (Recaída: 47 por ciento)

- Antígeno mayor a 20 ng/ml.
- Suma de Gleason de 8 a 10
- Estadio clínico igual o mayor a T2C

IV.1.9 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen muchas lesiones benignas que son muy parecidas al carcinoma prostático. Viéndose en esta situación de confusión lo adecuado es el uso de anticuerpos contra la citoqueratina de alto peso molecular y el p63. Para realizar el diagnóstico definitivo. ⁽¹¹²⁾

Las células del cáncer de próstata de muestran tinción, mientras que las células benignas contienen células basales y por eso se marcan con los anticuerpos.

Es también una opción pruebas inmunohistoquímicas con anticuerpos anti alfa-metilacil-CoA racemasa, este marca destacadamente el cáncer de próstata y la neoplasia prostática intraepitelial (NPI) de alto grado. Son técnicas que ayudan al diagnóstico cuando la neoplasia se encuentra circunscrita, pero sin descuidar que existen algunos casos donde podrían dar tinciones falsas negativas o falsas positivas con alfa-metilacil-CoA racemasa. ⁽¹¹³⁾

Existen también hallazgos sugestivos pero no diagnósticos de carcinoma. Según la literatura la incidencia de casos atípicos en muestras adquiridas por biopsia de 39 estudios. Tiene un promedio de 7,6 por ciento. ⁽¹¹²⁾

Por esta misma situación es recomendado que los anatomopatologos informen con una completa descripción los casos atípicos, como "foco de glándulas atípicas" en lugar de utilizar terminología ambigua como "hiperplasia atípica" O "proliferación de acinos atípicos". Además de añadir comentarios que explique la sospecha de focos cancerosos, si bien no se haya confirmado el diagnostico, con recomendación de volver a realizar la biopsia. De esta forma el urólogo sabe frente a qué tipo de lesión se encuentra. ⁽¹¹²⁾

Según estudios realizados por la Clínica Mayo y el Johns Hopkins Hospital, la probabilidad de que el diagnóstico definitivo de cáncer luego de diagnóstico de atipia va desde un 42 a 49 por ciento.

Es sorprendente que hombres con un diagnóstico preliminar de una biopsia atípica y niveles de PSA y hallazgos al tacto rectal no se correlacione con el riesgo de encontrar cáncer en una segunda biopsia. Sin importar cual sea el nivel sérico del PSA, todo paciente con diagnóstico inicial de atipia requiere una segunda punción biopsia. ⁽¹¹²⁾

IV.1.10 TRATAMIENTO

Existen diferentes alternativas terapéuticas para el cáncer de próstata, dependiendo si este es localizado o avanzado. Y serán desarrollados a continuación. ⁽⁵⁾

Cuando un tumor de próstata es encontrado en estadio temprano es muy probable que sea sensible al tratamiento hormonal, pudiéndose beneficiar de radioterapia y de cirugía que llega a ser hasta curativa. La supervivencia en estos pacientes libre de enfermedad llega a ser mayor que 70 por ciento y la supervivencia global al 60 por ciento con 10 años de tratamiento. Siendo muy prospera la evolución y el pronóstico. ⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾

Pero estos que son encontrados en estadios tempranos no son los que producen un problema emergente en salud pública. Sino aquellos que se diseminan y se encuentran en forma metastasica al momento del diagnóstico. ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁷⁾ En este escenario ya se hace difícil o casi improbable la posibilidad de curación en estos pacientes. Lo que se recomienda optimizar la calidad de vida. Con la mejoría de los síntomas producidos tanto por la enfermedad como los producidos por el tratamiento e intentar alargar la supervivencia global utilizando tratamientos que actúen frente al tumor. ⁽¹¹⁸⁻¹¹⁹⁾

IV.1.10 .1 Tratamiento del cáncer de próstata: localizado

Existen tres opciones terapéuticas en estos pacientes. Que va desde cirugía, radioterapia con o sin hormonoterapia hasta la conducta expectante con la observación vigilada. ⁽⁵⁾

Para decidir cuál es la opción terapéutica más indicada para el paciente, lo correcto es determinar la extensión de la enfermedad. Esto se ayuda con diferentes factores como el estadiaje, el nivel de PSA en sangre, el volumen tumoral (número de biopsias positivas y porcentaje de material obtenido en la biopsia que está afectado por el tumor), grado de agresividad del tumor que es interpretado en la escala de Gleason. ⁽⁵⁾

Hasta la actualidad no existe una diferenciación entre las opciones del tratamiento, siendo la toma de decisión individual en cada paciente. Por lo general en pacientes jóvenes es preferida la cirugía y en los mayores es recomendada la radioterapia o simplemente observación. ⁽⁵⁾

❖ Cirugía

La Prostatectomía Radical, en esta se extrae la próstata. Teniendo dos formas de realizarla: una de ellas por vía perineal y la otra vía retropúbica. Cuando existe la necesidad de extirpar ganglios linfáticos pélvicos antes de reseca tejido prostático y también lograr mejor visualización de los nervios erectores la de elección es la retropúbica. Siendo esta la más preferida por los cirujanos en los últimos tiempos. Los pacientes que cuentan con cáncer localizado de bajo grado tienen una probabilidad de 80-85 por ciento de permanecer libres de enfermedad aun a los 15 años de la cirugía. ⁽⁵⁾

❖ Radioterapia

Existen dos formas de radioterapia en cáncer de próstata:

- Radioterapia externa
- Braquiterapia o Radioterapia de implantación intersticial.

Radioterapia externa:

En esta se utiliza un acelerador lineal, moviéndose alrededor del paciente y dirige la radiación a la pelvis. Se administra día por día, cinco días a la semana por cuatro a siete semanas. Dependiendo si se coloca sola o en combinación con braquiterapia. ⁽⁵⁾

No se ha determinado si los resultados arrojados en la cirugía y la radioterapia son los mismos por el hecho de que en pacientes jóvenes sin comorbilidades se trata de primera instancia con cirugía. ⁽⁵⁾

Los pacientes que son sometidos a radioterapia generalmente tienen estadios más avanzados. Viéndose como desventaja la falta de evaluación directa de los ganglios linfáticos y los tejidos circundantes. Que si pueden evaluarse durante la prostatectomía. ⁽⁵⁾

No obstante se puede decir que los resultados entre la cirugía y la radioterapia externa en tumores localizados de bajo grado con equivalentes. Teniendo a los cinco años, hasta un 80 por ciento en el control de la enfermedad. ⁽⁵⁾

Un seguimiento de estudios realizados en pacientes con tumores tanto de alto como bajo grado, mostraron resultados equivalentes cuando se utilizan altas dosis de radioterapia. Llamándose alta dosis mayor o igual a 72 Gy. ⁽⁵⁾

Para mejorar los efectos secundarios producidos por la radioterapia externa clásica, se han creado diferentes técnicas de irradiación:

1. Radioterapia conformada o tridimensional (RTC-3D):

Después de varios estudios clínicos se ha determinado como el tratamiento estándar cuando se refiere a radioterapia. Esta reduce efectos secundarios, sobre todo los causados a nivel intestinal, por administrar mayor dosis a la próstata, sin dañar los tejidos aledaños. ⁽⁵⁾

2. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT):

Esta técnica de costo muy elevado porque logra la administración de hasta 81 Gy con poca toxicidad intestinal. Además de que logra escalar dosis e intensidades en el mismo momento de la radiación. Logra incluir a su vez ganglios linfáticos pélvicos. ⁽⁵⁾

3. Braquiterapia o Radioterapia de implantación intersticial:

Permite por medio de ecografía guiada administrar la fuente radiactiva a la próstata.

No existen estudios que determinen la diferencia entre braquiterapia y radioterapia externa cuando el cáncer de próstata se encuentra localizado, solo si se ha llegado a determinar que es óptimo en aquellos pacientes con tumores de bajo grado. En cuanto aquellos pacientes con tumores de riesgo intermedio y alto se han visto mejores beneficiados con la radioterapia externa que con la braquiterapia sola. No obstante se esta evaluando en la actualidad la utilización de una sobredosis de braquiterapia con radioterapia externa en pacientes con alto riesgo tumoral. ⁽⁵⁾

4. Radioterapia guiada por imagen (IGRT):

En esta se utilizan técnicas de imagen avanzada tipo resonancia magnética con espectroscopia combinada con la administración de dosis altas de radioterapia externa, que llega hasta los 90 Gy. ⁽⁵⁾

❖ Observación Vigilada

En pacientes con expectativa de vida limitada o con enfermedades asociadas o en aquellos con tumores pequeños, con Gleason bajo y lento aumento de PSA. ⁽⁵⁾

No es la decisión adecuada cuando se trata de pacientes jóvenes, con Gleason elevado, rápido crecimiento tumoral, volumen tumoral elevado. Porque en ellos tienen alta probabilidad de morir por el cáncer de próstata. ⁽⁵⁾

Cuando se elige esta opción es imprescindible el seguimiento y la monitorización de los niveles del PSA. ⁽⁵⁾

Se estima que 50 por ciento de los pacientes aproximadamente que están bajo vigilancia, en un tiempo de tres años pasan a recibir tratamiento ya sea por la progresión de la enfermedad o por la ansiedad de estar sin tratamiento. ⁽⁵⁾

❖ Tratamiento hormonal o supresión androgénica

El objetivo del tratamiento hormonal es disminuir el tratamiento de los andrógenos. El principal de ellos es la testosterona, que es producida en su mayor proporción a nivel testicular, promoviendo el crecimiento de las células cancerosas a nivel prostático. Pacientes con bajos niveles androgénicos y cáncer de próstata se ven de tamaño reducido y con crecimiento muy lento. Cabe destacar que la privación androgénica no cura el cáncer y no sustituye un tratamiento curativo.⁽⁵⁾

En ciertos estudios realizados se ha comprobado que al añadir tratamiento hormonal luego de tratamiento local, ya sea cirugía o radioterapia se han optimizado los resultados en aquellos pacientes con riesgo intermedio y alto, no siendo así en pacientes con bajo grado.⁽⁵⁾

Es controversial la duración del tratamiento, generalmente se inicia de uno a dos meses antes y se extiende hasta seis meses en caso de riesgo intermedio o hasta dos años en aquellos con riesgo elevado.⁽⁵⁾

❖ Crioterapia

También podemos mencionar esta opción terapéutica que trata básicamente de destruir las células tumorales aplicando congelación en la próstata.⁽⁵⁾

No existen datos disponibles de sus resultados a largo plazo, por lo que no es recomendada como terapéutica estándar en el cáncer prostático localizado, como lo es la cirugía y la radioterapia. Esta puede ser útil en aquellos pacientes en los que el tumor reaparece luego de radioterapia o de una cirugía.⁽⁵⁾

IV.1.10.2 Tratamiento cáncer de próstata: Avanzado

De un 15 a un 20 por ciento aproximadamente de los pacientes con cáncer prostático se encuentran en fase avanzado al momento de realizar el diagnóstico, en otras palabras, ya el tumor se ha esparcido más allá de la

próstata invadiendo órganos vecinos por continuidad. Siendo cáncer prostático localmente avanzado correspondiendo a un T3, T4 en la clasificación del TNM; o bien un estadio III si están afectados los ganglios linfáticos regionales, o cuando invade otros órganos a distancia encontrándose estos en estadio IV o metastásico. ⁽⁵⁾

Entre las opciones terapéuticas recomendadas en estos pacientes, se encuentran:

- Radioterapia externa con o sin braquiterapia.
- Resección transuretral de próstata o (RTU).
- Prostatectomía Radical.
- Supresión androgénica combinada con cirugía y/o radioterapia.

❖ Radioterapia

-Radioterapia externa: es utilizada también en aquellos pacientes con tumores localmente avanzados combinada con supresión androgénica. Administrando la terapéutica cinco días a la semana por ocho semanas. ⁽⁵⁾

-Radioterapia externa + braquiterapia: como hemos visto con anterioridad este método consiste en administrar la radiación dentro de la próstata por medio de ecografía. Se utiliza en tumores localmente avanzados cuando se combina con radioterapia externa. Con una duración de cuatro a cinco semanas frente a las ocho semanas de la radioterapia externa, pero cuando existen síntomas urinarios pronunciados no se recomienda. ⁽⁵⁾

❖ Resección transuretral prostática

En este método se extrae la glándula a través del canal uretral. Previniendo el crecimiento tumoral por un tiempo, para mejorar la obstrucción del flujo urinario que produce el tumor. Se considera como una técnica conservadora y queda manifiesto que no se ven los mismos resultados a largo plazo, como se ven si se realizara una prostatectomía. ⁽⁵⁾

❖ Prostatectomía radical

Cuando el tumor se encuentra localmente avanzado, no es frecuente este tipo de abordaje por dos razones. Una de ellas es que se dificulta la resección de todo el tumor y la probabilidad de que el tumor haya infiltrado ganglios linfáticos o tejidos adyacentes es muy alta. Y la otra es que las posibilidades de lograr curación con este método son extremadamente bajas. ⁽⁵⁾

❖ Supresión androgénica

Existen varias estrategias terapéuticas para alcanzar la supresión androgénica:

1. orquiectomía bilateral o Castración quirúrgica

Los testículos producen el 95 por ciento de toda la testosterona circulante, promoviendo así el crecimiento tumoral. Esta técnica empleada a partir de 1967 y colocándose como la mejor opción terapéutica de esa época ⁽¹²⁰⁾. Comparada con la de administración de estrógenos. Entre las ventajas se ve el bajo costo, menos complicaciones y ausencia de efectos secundarios cardiovasculares como lo provocan los estrógenos. Y sus desventajas podemos ver los efectos propios de la deprivación androgénica como es la disfunción eréctil, sofocos, pérdida de libido, anemia, pérdida de masa muscular, osteoporosis, además del impacto psicológico en el paciente. ⁽¹²²⁻¹²³⁾

En la actualidad se conserva este método para aquellos pacientes que precisen castración inmediata por dolor intenso, compresión medular. También en aquellos pacientes que tengan alteraciones hemostáticas al administrar fármacos a nivel muscular. ⁽¹²⁰⁻¹²⁶⁾

2. Análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH).

Estos intervienen en la liberación de hormona luteinizante y por tanto la producción testicular de testosterona. El efecto de este tratamiento se podría decir que es similar que al de la orquiectomía ⁽¹²⁶⁻¹²⁷⁾ exceptuando el impacto

psicológico, que hace que la mayoría de los pacientes elijan esta opción, antes que la castración quirúrgica. ⁽¹²⁶⁾

Inicialmente cuando los análogos de LH-RH se fijan al receptor hormonal producen una liberación transitoria de hormona luteinizante y por tanto de testosterona. Esto es el llamado FLARE-UP o estallido de la enfermedad, produciendo un empeoramiento clínico por el crecimiento del tejido tumoral. Esto se evita administrando con anterioridad un antiandrogénico (bicalutamida o flutamida) que actúan bloqueando los receptores androgénicos. ⁽¹²⁷⁾

Se encuentra en estudio los antagonistas de LH-RH. Que estos actúan directamente inhibiendo la secreción de LH-RH y así evita el fenómeno de FLARE-UP. ⁽¹²⁸⁾

3. Antiandrógenos.

Funcionan compitiendo con la testosterona y la DHT sobre el receptor androgénico citoplasmático, no llegando así a lograr su función sobre las células diana.

Se encuentran en dos tipos: los esteroideos, como lo es el acetato de ciproterona; y los no esteroideos o puros como la bicalutamida, nilutamida, flutamida.

Una de sus indicaciones más importantes en la actualidad es su administración antes de la de los análogos de LH-RH para así evitar el efecto FLARE-UP ⁽¹²⁸⁾

Forma parte de lo que es el bloqueo androgénico completo (BAC) cuando se asocia a orquiectomía o a los análogos de LH-RH.

La ginecomastia, dolor mamario (30-60 por ciento), los sofocos (2-7 por ciento), la disfunción hepática (2-10 por ciento) y la diarrea (20-23 por ciento). Son los efectos secundarios más frecuentes que causan estos fármacos. ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾

Se estima que aproximadamente el 80 por ciento de los pacientes podría conservar la actividad sexual, por la cantidad de testosterona plasmática que se mantienen en cifras normales. ⁽¹³²⁻¹³³⁾

IV.1.10.3 Tratamiento cáncer de próstata: Metastásico

-Primera línea

En la actualidad, la terapéutica de primera línea en pacientes con cáncer prostático metastásicos es la supresión hormonal, y se puede clasificar dependiendo su sensibilidad en:

- a) hormonosensible y dependiente de andrógenos
- b) hormonosensible e independiente de andrógenos (los clones celulares proliferan en ausencia de andrógenos pero pueden responder a maniobras hormonales de segunda línea estrógenos, corticoides y ketoconazol)
- c) hormonorresistente e independiente de andrógenos.

Pacientes con metástasis óseas, afectación secundaria extraganglionar más frecuente, la media de supervivencia tras la supresión androgénica es de tres años ⁽¹²⁰⁻¹²¹⁾

Otras opciones terapéuticas son:

- Orquiectomía
- Inyecciones de agonistas de la LH-RH
- Bloqueo hormonal intermitente

Bloqueo Hormonal intermitente:

Este método consiste en retirar el tratamiento por un periodo de tiempo, para permitir que el paciente recupere su función sexual temporalmente.

Por lo general se retira el tratamiento cuando se logra la máxima respuesta y se vuelve a iniciar cuando los niveles de PSA se elevan por encima de lo determinado (10-20 ng/ml) o si aparece un nuevo punto metastásico. Mientras más va pasando sin el tratamiento, mayor es el riesgo de que la enfermedad progrese por los niveles plasmáticos en sangre. ⁽⁵⁾

Se ha determinado como adecuado al subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica cuando son debidamente informados del beneficio y el riesgo de este tipo de estrategias. ⁽⁵⁾

También se encuentra la monoterapia con andrógenos que está asociado a menor disfunción eréctil y menos pérdida de tejido óseo. Siendo su uso reservado en pacientes con tumores de bajo grado o enfermedad metastásica de poco volumen. ⁽⁵⁾

La mayoría de estos pacientes tratados con monoterapia les falla el tratamiento en los dos primeros años de haberlo iniciado.

-Segunda línea

Cuando el tratamiento falla a las opciones de primera línea, se accede a un segundo intento de tratamiento hormonal. ⁽⁵⁾

1. La primera decisión a tomar es retirar la supresión hormonal, en caso que tenga un bloqueo completo, muchas veces en estos pacientes se observa mejoría de los síntomas y signos de la enfermedad y disminución transitoria del PSA, que llega a alcanzar hasta cuatro meses.
2. Otro método es cambiar el tipo de antiandrógeno.
3. Otros fármacos que se utilizan para bloquear la actividad de los andrógenos son los corticoides (prednisona o Dexametasona) o un antifúngico (ketoconazol)

-Monoterapia frente al bloqueo androgénico completo

Cuando se utiliza el Bloqueo androgénico completo la finalidad es eliminar todos los andrógenos que se encuentran circulando, cuando se utiliza los análogos de LH-RH es para actuar sobre los provenientes del testículo y los antiandrogenos los que vienen de las glándulas suprarrenales.

Se evaluaron varios metaanálisis, donde comparaban la monoterapia con análogos LH-RH u orquiectomía frente al Bloqueo androgénico completo. Y en este quedó demostrado que no existían diferencias significativas en la supervivencia. ⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾

La *Agency for Health Care Policy and Research* tampoco encontró diferencias relevantes en el seguimiento por dos años de ambas terapias ⁽¹³⁶⁾ pero si encontró un aumento mínimo en la supervivencia a cinco años en aquellos que se encontraban con bloqueo androgénico completo.

No obstante otro estudio pero ahora realizado por el Prostate Cancer Clinical Trialist Collaborative Group, no encontró diferencias significativas con ninguna de las terapias en la supervivencia a cinco años. ⁽¹³³⁾

Se estima que a los dos años del diagnóstico habrán fallecido el 60 por ciento de los pacientes y solo 40 por ciento es el que se beneficiara con el uso de andrógenos por cinco años. Viendo esto impide recomendar de forma general el uso de estos fármacos asumiendo los efectos adversos producidos por su empleo.

Muchos autores lo que recomienda es el uso en pacientes con mucha carga tumoral o sea estadio D2, administrados durante dos a cuatro semanas antes del análogo de LH-RH, con lo que se evita el fenómeno de FLARE-UP antes descrito, para proceder luego a su retirada⁽¹³⁸⁾.

Bloqueo androgénico: temprano o tardío

Cuando hablábamos de enfermedad avanzada se pensaba solo en aquellos pacientes con metástasis ósea o a tejidos blandos. Y esta en realidad abarca un poco más, debemos incluir también aquellos con tumor localmente avanzado, adenopatías tumorales y los que tienen elevación del PSA luego de ser tratados con radioterapia o prostatectomía, incluso aquellos que tienen inicialmente un Gleason de 9 o 10. ⁽¹³⁹⁾

Un estudio realizado por el *Medical Research Council* en 938 pacientes con cáncer de próstata metastásico o localmente avanzado a los cuales se aleatorizaron para aplicarle la hormonoterapia temprana y tardía. ⁽¹³⁷⁾ demostró un aumento significativo en la supervivencia en aquellos que recibían tratamiento temprano. Así como también optimizó la calidad de vida por reducción del dolor óseo y las fracturas patológicas causadas por las metástasis óseas. Además de la obstrucción urinaria y la compresión medular. ⁽¹⁴¹⁾

Queda en evidencia que pacientes con metástasis o con enfermedad localmente avanzada que no son candidatos a cirugía o radioterapia, se benefician con el inicio temprano de supresión androgénica, aumentando así la supervivencia y optimización de signos y síntomas. (140-143)

Quimioterapia

No importando el tratamiento de bloqueo hormonal de primera, segunda y hasta tercera línea, existen pacientes que por desgracia se vuelven refractarios al tratamiento hormonal. Y se ve con mayor frecuencia en los primeros 18 a 24 meses después de la castración quirúrgica o farmacológica y hace que esta patología se torne más agresiva clínicamente. Llevando al deterioro clínico de estos pacientes en cortos periodos de tiempo. (144)

Viendo esta condición tan desalentadora, se han motivado nuevas investigaciones para crear nuevas medidas terapéuticas en estos pacientes que se vuelven refractarios al tratamiento. Entrando aquí el papel de la quimioterapia. (145)

Tannock et al utilizaron Mitoxantrona (que es una antriciclina de primera generación) combinada con prednisona y demostró esto un incremento significativo en la mejoría de los síntomas y disminución en el consumo analgésico, comparado con aquellos pacientes que solo utilizaban prednisona. (145-146) Tras la confirmación de los resultados fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense y se convirtió en el tratamiento de referencia de esta enfermedad. (146)

No obstante, este método logro disminuir significativamente los niveles séricos del PSA. Pero no mostro beneficio en la supervivencia de los pacientes.

Aproximadamente diez años atrás la FDA aprobó el uso de docetaxel en combinación con prednisona en pacientes con cáncer prostático metastasico refractario. (148)

En la actualidad se considera el docetaxel como la terapéutica estándar en pacientes con carcinoma prostático hormonorresistente avanzado. (149-150)

IV.1.10.4 Complicaciones del tratamiento

❖ Complicaciones más frecuentes de la prostatectomía:

- Incontinencia urinaria
- Disfunción eréctil o impotencia

En la mayoría de los casos aparecen inmediatamente después de la cirugía y mejoran transcurrido algún tiempo. La probabilidad de que aparezcan es más alta a mayor edad.

En los últimos años son menos frecuentes las complicaciones, sin embargo no siempre es posible realizar una cirugía que preserve o respete los nervios responsables de la función urinaria y sexual. En general, no se recomienda este tipo de cirugía en tumores grandes, con alto Gleason o elevados niveles de PSA.

(5)

❖ Complicaciones de la RT: son consecuencia de la pequeña cantidad de radiación que reciben los tejidos sanos cercanos al tumor (vejiga y recto sobre todo), con los nuevos avances tecnológicos se han ido minimizando cada vez más. Las más frecuentes son:

- Aumento de la frecuencia miccional y sensación de urgencia miccional
- Dolor al orinar
- Impotencia, en este caso más frecuente a medida que transcurre tiempo desde la RT.
- Problemas intestinales (diarrea, dolor y sangrado, los dos últimos secundarios a la inflamación producida en el recto denominada proctitis)

❖ Complicaciones de la braquiterapia: ocasiona un síndrome urinario agudo (de corta duración) provocado por la inflamación de la próstata que incluso puede provocar retención aguda de orina. Provoca menos incontinencia que la RT

externa, menos problemas a nivel del recto. El riesgo de impotencia e similar al de los otros tratamientos.⁽⁵³⁾

V. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido del ser humano desde su nacimiento.	Cantidad de años cumplidos hasta el momento del estudio.	Numérico
Escala de Gleason de la Biopsia	Grado de diferenciación histopatológica de biopsia prostática.	Puntuación en números (Rango del 2 – 10).	Numérico
Escala de Gleason del Espécimen Quirúrgico	Grado de diferenciación histopatológica del espécimen quirúrgico.	Puntuación en números (Rango del 2 – 10).	Numérico
% Correlación	% de concordancia entre el puntaje de Escala de Gleason de la biopsia y la pieza quirúrgica.	Porcentaje en números.	Numérico
% Sobreestadificación	% de puntaje de Escala de Gleason que fue mayor al momento de la biopsia en	Porcentaje en números.	Numérico

	comparación con el puntaje de Escala Gleason de la pieza quirúrgica.		
% de Subestadificación	% de puntaje de Escala Gleason que fue menor al momento de la Biopsia en comparación con la pieza quirúrgica.	Porcentaje en números.	Numérico

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

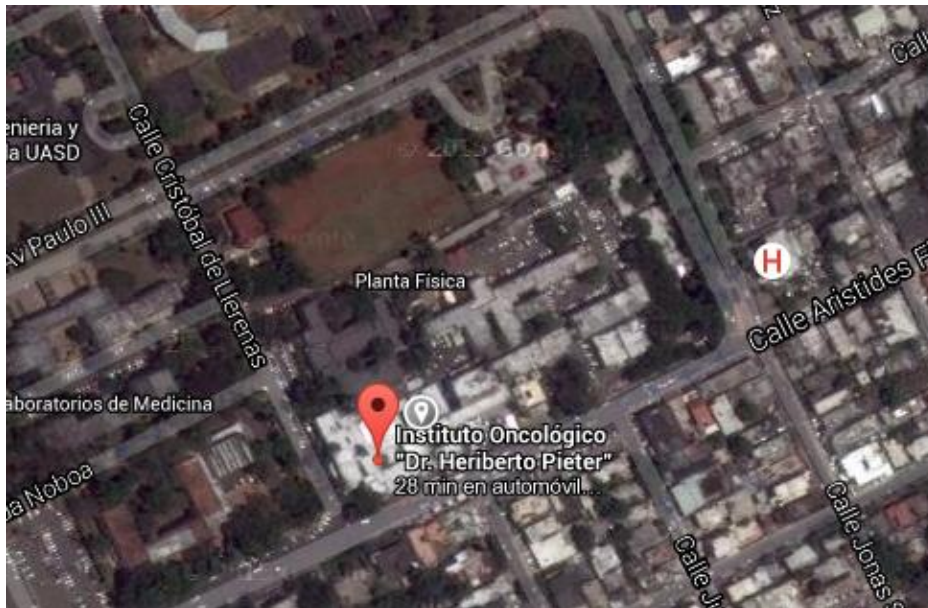
Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal y descriptivo con recolección de datos retrospectivo en aquellos pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, a los cuales se les realizó prostatectomía radical en el “Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter” del periodo Enero - Junio 2015.

VI.2. Área de estudio

Este estudio se llevó a cabo en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter localizado al sur, con la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidron; al este, con la Av. Santo Tomas de Aquino; al Oeste, Calle Cristóbal de Llerenas; al norte, Av. Paulo III. Santo Domingo, DN. República Dominicana.



Mapa Cartográfico



Mapa Satelital

VI.3. Universo

Un total de 44 pacientes con adenocarcinoma de próstata diagnosticados en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero- Junio 2015

VI.4. Muestra

Fueron 33 pacientes con adenocarcinoma de próstata diagnosticados en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter a los cuales se les realizo prostatectomía radical periodo enero – junio 2015.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

- Pacientes con adenocarcinoma de próstata
- Pacientes con prostatectomía radical
- Pacientes comprendidos entre el periodo enero – junio 2015
- Pacientes que tengan el expediente completo

VI.5.2. De exclusión

- Pacientes que cursaban con otro tipo de cáncer de próstata
- Pacientes que recibieron radioterapia conjuntamente o antes de cirugía

- Pacientes que recibieron hormonoterapia conjuntamente o antes de cirugía
- Pacientes a los que no fue realizada la prostatectomía radical
- Pacientes que tengan el expediente incompleto

VI.6. Instrumento de recolección de la información

Para esto se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, transversal y descriptivo con carácter retrospectivo de las historias clínicas de aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata a los cuales se les realizó prostatectomía radical en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo Enero – Junio 2015.

VI.7. Procedimiento

Se procedió con el análisis de aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata los cuales fueron sometidos a prostatectomía radical en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015 se solicitó una carta de autorización por parte del departamento de enseñanza de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) para tener acceso a las historias clínicas y posteriormente se hizo una revisión de cada una con el consentimiento de dicho instituto y del médico especialista encargado.

VI.8. Tabulación

Toda la información de la recolección de datos fue digitada a la computadora para luego ser analizada estadísticamente en una base de datos. Para esto se utilizaron los programas SPSS17 y Microsoft Excel 2007.

VI.9. Análisis

El análisis de los datos se realizó mediante SPSS17 para poder obtener el porcentaje de correlación entre el puntaje de Gleason obtenido en la biopsia de próstata y la prostatectomía radical, así como, el porcentaje de subestadificación y sobreestadificación de cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión atendido en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter periodo Enero – Junio 2015.

VI.10. Aspectos éticos

No se expuso ninguna información que divulgue o comprometa la privacidad de cada uno de los pacientes que serán utilizados en este estudio. Toda la información fue analizada bajo el consentimiento y vigilancia estricta de las autoridades de dicho instituto y del médico especialista a cargo de cada paciente

VII. RESULTADOS

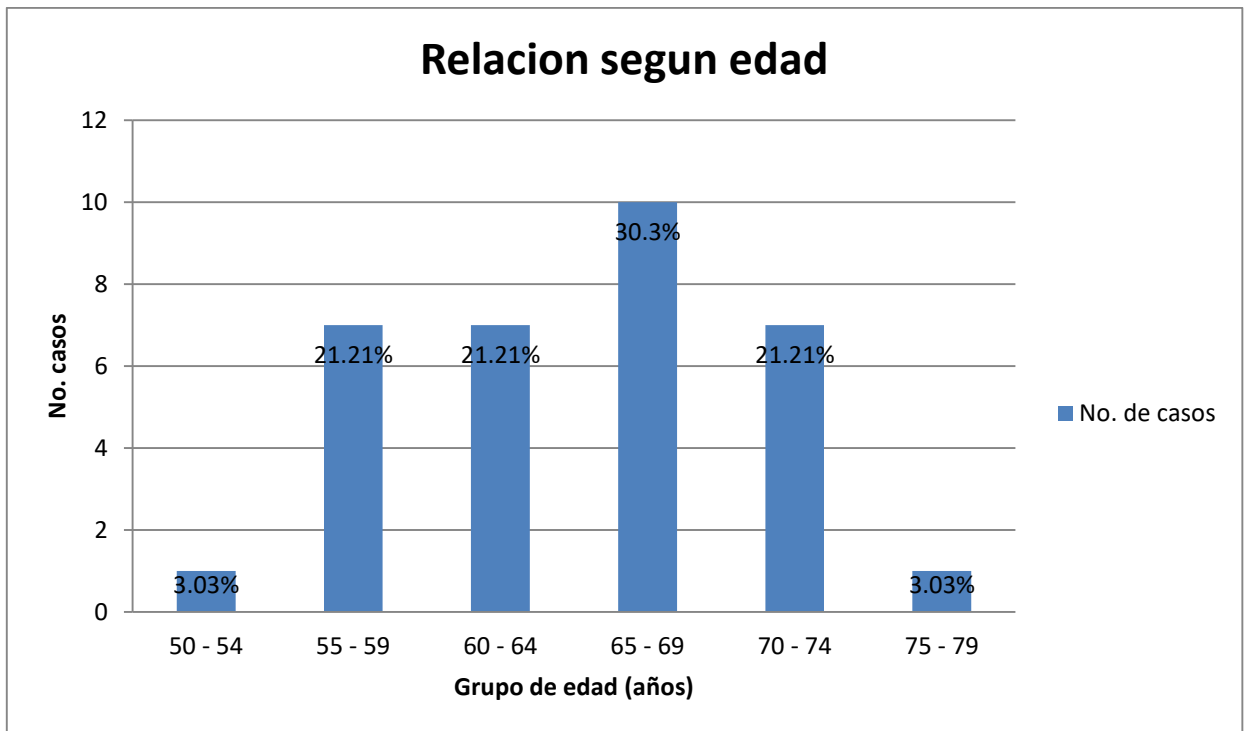
Cuadro 1. Relación según edad de pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata, Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Santo Domingo, Enero – Junio 2015.

Grupo de edad	No. de casos	%
50 - 54	1	3.03%
55 - 59	7	21.21%
60 - 64	7	21.21%
65 - 69	10	30.30%
70 - 74	7	21.21%
75 - 79	1	3.03%
Total	33	100.00%

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Heriberto Pieter.

De acuerdo a la relación según edad de pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata que son objeto de investigación, el 30 por ciento de los pacientes oscila entre 65 y 69 años de edad, siendo este el grupo de edad más frecuente, mientras que los grupos de edades menos frecuentes son 50 a 54 y 75 a 79 con 3.03 por ciento cada uno respectivamente.

Grafico 1. Relación según edad de pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata, Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Santo Domingo, Enero – Junio 2015.



Fuente: Cuadro 1

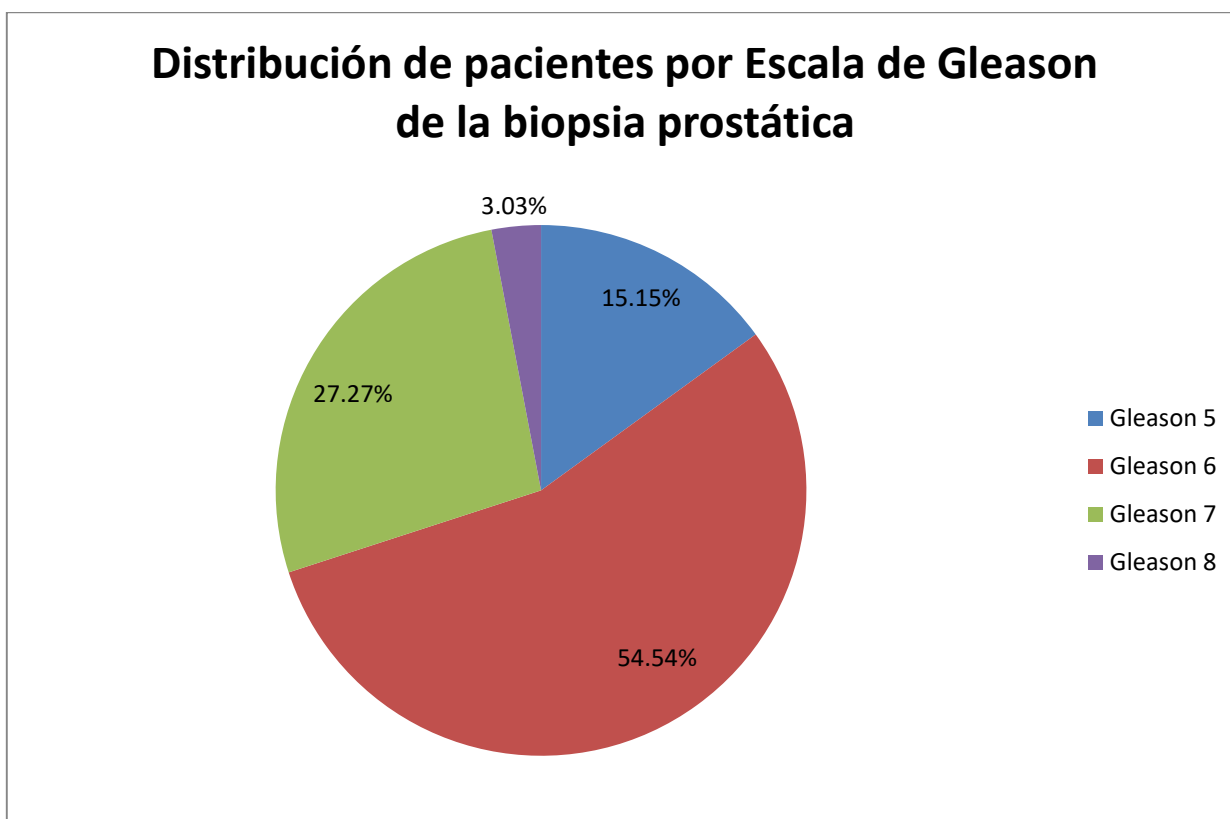
Cuadro 2. Distribución de Escala de Gleason de la biopsia prostática en pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata, Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Santo Domingo, Enero – Junio 2015.

Escala de Gleason	No. Pacientes (%)
5	5 (15.15%)
6	18 (54.54%)
7	9 (27.27%)
8	1 (3.03%)
Total	33 (100%)

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Heriberto Pieter.

De acuerdo a la distribución de pacientes por Escala de Gleason de la biopsia prostática que son objeto de investigación, se obtuvo un total de 33 pacientes, 18 correspondientes al Gleason 6 que representa el 54.54 por ciento, 9 correspondientes al Gleason 7 que representa el 27.27 por ciento, 5 correspondientes al Gleason 5 que representa el 15.15 por ciento y 1 correspondiente al Gleason 8 que representa el 3.03 por ciento.

Grafico 2. Distribución de Escala de Gleason de la biopsia prostática en pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter periodo Enero – Junio 2015.



Fuente: Cuadro 2

Cuadro 3. Distribución de pacientes por Escala de Gleason del espécimen quirúrgico en pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter periodo Enero – Junio 2015.

Escala de Gleason	No. Pacientes (%)
5	0 (0%)
6	23 (69.69%)
7	10 (30.30%)
8	0 (0%)

Total 33 (100%)

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Heriberto Pieter.

De acuerdo a la distribución de pacientes por Escala de Gleason del espécimen quirúrgico que son objeto de investigación, se obtuvo un total de 33 pacientes, 23 correspondientes al Gleason 6 que representa el 69.69 por ciento y 10 correspondientes al Gleason 7 que representa el 30.30 por ciento.

Grafico 3. Distribución de pacientes por Escala de Gleason del espécimen quirúrgico en pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter periodo Enero – Junio 2015.



Fuente: Cuadro 3

Cuadro 4. Relación según edad de pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata y Escala de Gleason de Biopsia Prostática, Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Santo Domingo, Enero – Junio 2015.

Grupo de edad en años	No. de casos Biopsia Prostática (%)			
	Gleason 5	Gleason 6	Gleason 7	Gleason 8
50 - 54	0 (0%)	1 (3.03%)	0 (0%)	0 (0%)
55 - 59	2 (6.06%)	3 (9.09%)	2 (6.06%)	0 (0%)

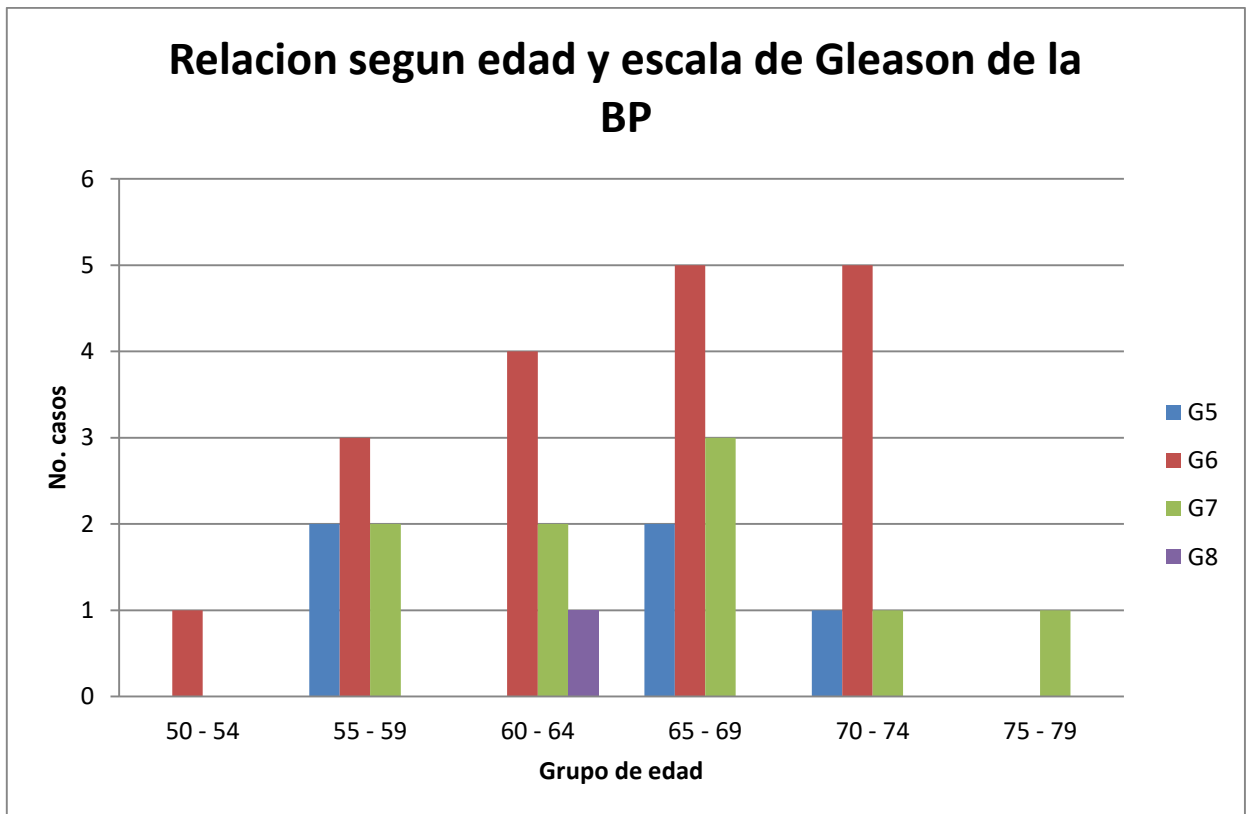
60 - 64	0 (0%)	4 (12.12%)	2 (6.06%)	1 (3.03%)
65 - 69	2 (6.06%)	5 (15.15%)	3 (9.09%)	0 (0%)
70 - 74	1 (3.03%)	5 (15.15%)	1 (3.03%)	0 (0%)
75 - 79	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.03%)	0 (0%)

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Heriberto Pieter.

De acuerdo a la relación según edad de pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata y Escala de Gleason de Biopsia Prostática que son objeto de estudio, el grupo de edad que obtuvo el puntaje de Gleason mas alto al momento de la biopsia prostática es de 60 a 64 años con un caso de Gleason 8 que representa el 3.03 por ciento de los pacientes, mientras que los grupos de edades con el puntaje de Gleason mas bajo son de 55 a 59 años, 65 a 69 años con dos casos de Gleason 5 cada uno que representa el 6.06 por ciento y 6.06 por ciento de los casos respectivamente y de 70 a 74 años con solo un caso que representa el 3.03 por ciento.

El puntaje de Gleason 6 es el más frecuente con un total de 18 casos que representa el 54.54 por ciento, siendo los grupos de edades de 64 a 69 años y 70 a 74 años los más frecuentes con un total de 10 casos que representan el 30.30 por ciento.

Grafico 4. Relación según edad de pacientes con prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata y Escala de Gleason de Biopsia Prostática, Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, Santo Domingo, Enero – Junio 2015.



Fuente: Cuadro 4

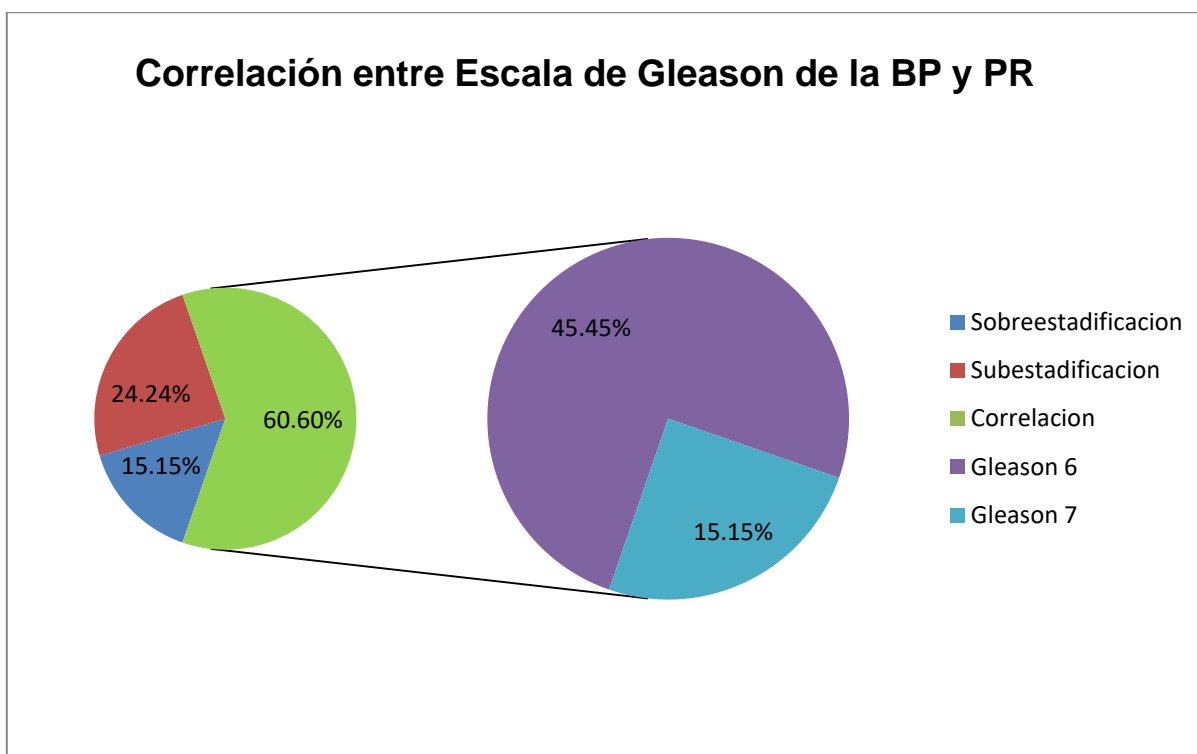
Cuadro 5. Correlación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.

Gleason	Correlación (%)
5	0 (0%)
6	15 (45.45%)
7	5 (15.15%)
8	0 (0%)
Total	20 (60.60%)

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Heriberto Pieter.

La correlación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical es de un 60.60 por ciento, mientras que el 39.40 por ciento restante corresponde a aquellos casos de subestatificación y sobreestatificación.

Grafico 5. Correlación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.



Fuente: Cuadro 5

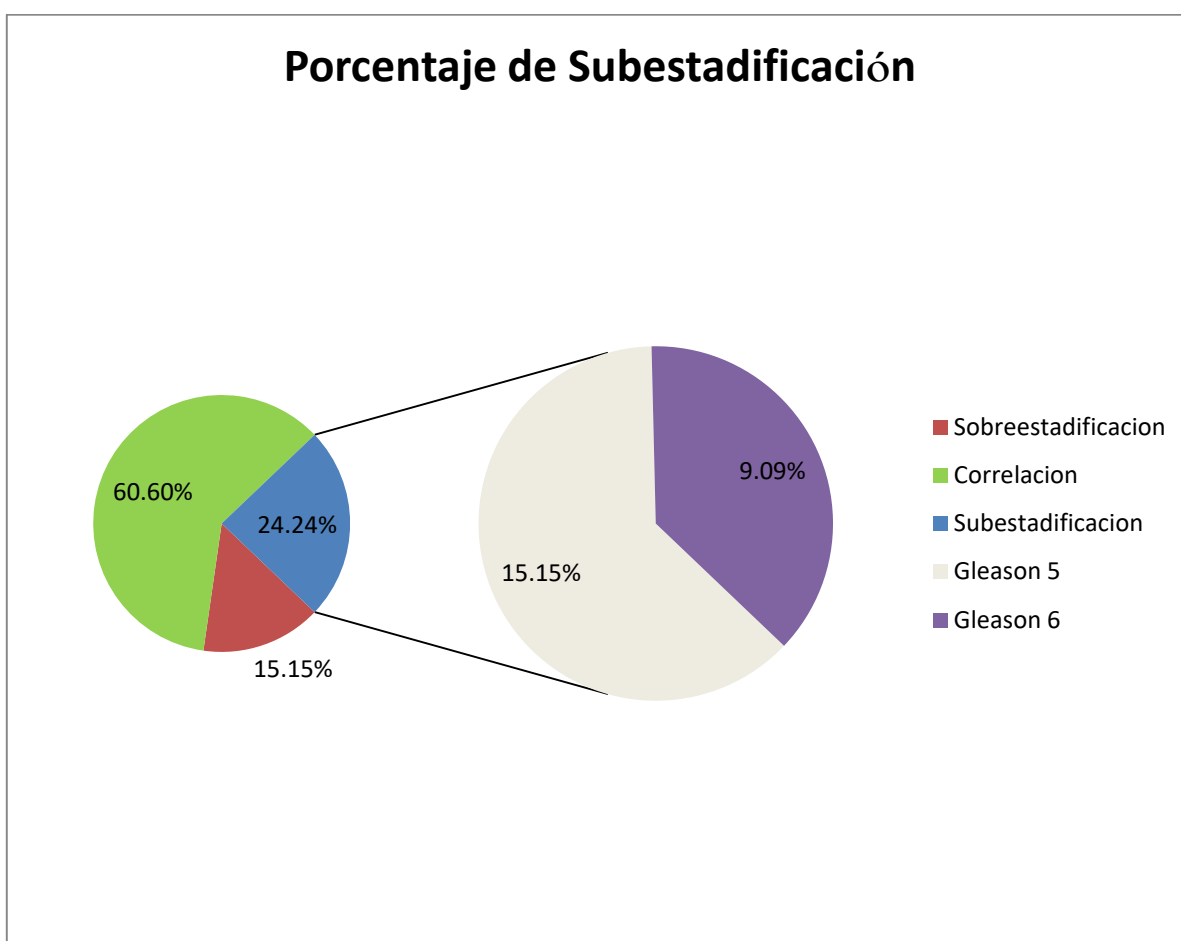
Cuadro 6. Subestadificación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.

Gleason	Subestadificación (%)
5	5 (15.15%)
6	3 (9.09%)
7	0 (0%)
8	0 (0%)
Total	8 (24.24%)

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter.

La subestadificación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical es de un 24.24 por ciento, mientras que el 75.76 por ciento restante corresponde a aquellos casos de correlación y sobreestadificación.

Grafico 6. Subestadificación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.



Fuente: Cuadro 6

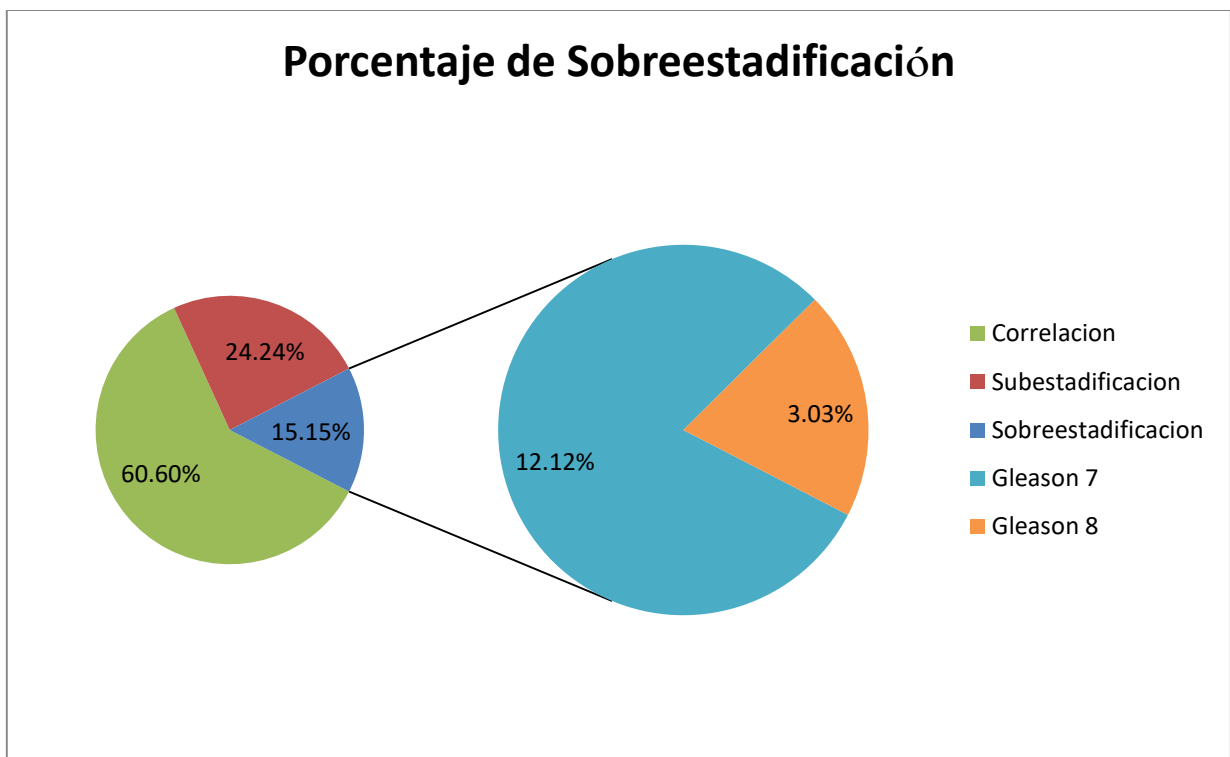
Cuadro 7. Sobreestadificación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.

Gleason	Sobreestadificación
5	0 (0%)
6	0 (0%)
7	4 (12.12%)
8	1 (3.03%)
Total	5 (15.15%)

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter.

La sobreestadificación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical es de un 15.15 por ciento, mientras que el 84.85 por ciento restante correspondía a aquellos casos de correlación y subestadificación.

Grafico 7. Sobreestadificación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.



Fuente: cuadro 7.

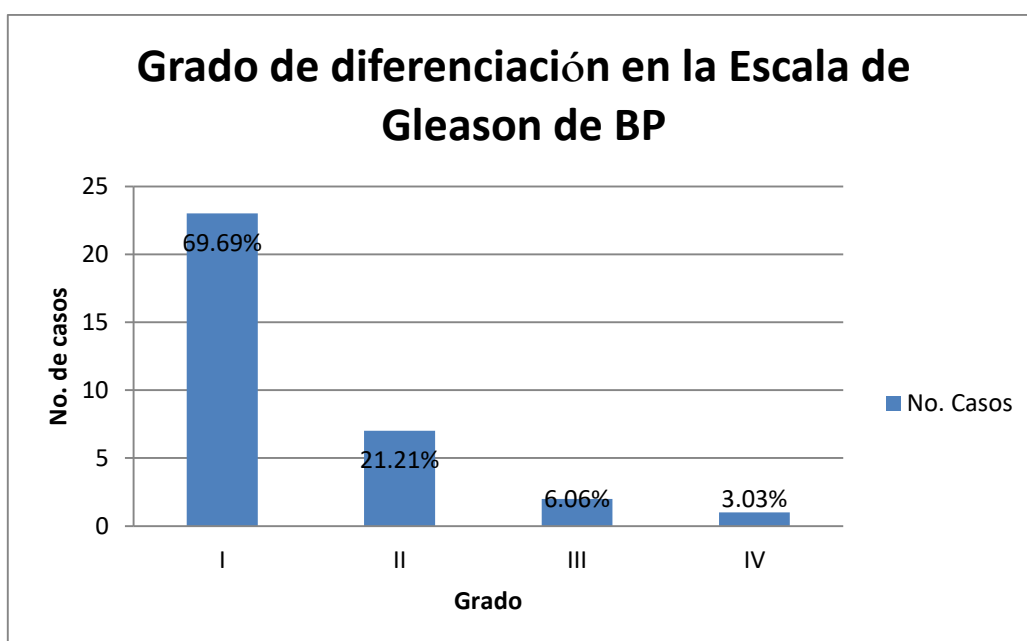
Cuadro 8. Grado de diferenciación en la escala de Gleason de la biopsia prostática en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.

Grado	Biopsia (pacientes y %)
I (<6)	23 (69.69%)
II (3+4)	7 (21.21%)
III (4+3)	2 (6.06%)
IV (8)	1 (3.03%)
V (9-10)	0 (0%)
Total	33 (100%)

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter.

El 69.69 por ciento de las biopsias prostáticas fueron clasificadas como Grado I, mientras que 21.21 por ciento de las biopsias prostáticas correspondían a la categoría Grado II, el 6.06 por ciento de las biopsias prostáticas correspondían a el Grado III y solo un 3.03 por ciento de las biopsias prostáticas correspondían al grado IV.

Grafico 8. Grado de diferenciación en la escala de Gleason de la biopsia prostática en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.



Fuente: cuadro 8.

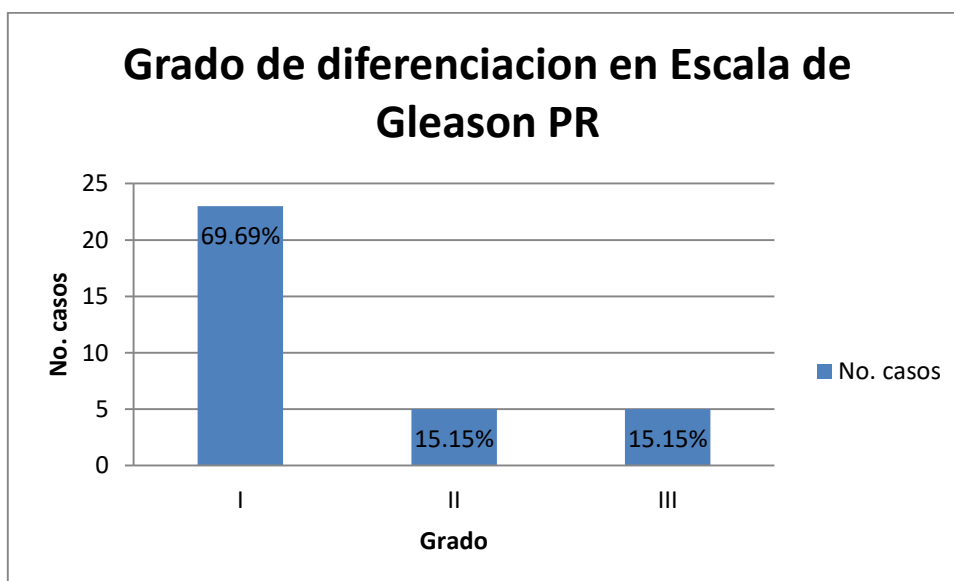
Cuadro 9. Grado de diferenciación en la escala de Gleason del espécimen quirúrgico en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.

Grado	PR (pacientes y %)
I (<6)	23 (69.69%)
II (3+4)	5 (15.15%)
III (4+3)	5 (15.15%)
IV (8)	0 (0%)
V (9-10)	0 (0%)
Total	33 (100%)

Fuente: Archivo Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter.

El 69.69 por ciento de los especímenes quirúrgicos fueron clasificados como Grado I, mientras que un 15.15 por ciento de los especímenes quirúrgicos fueron clasificados como Grado II y el 15.15 por ciento de los especímenes quirúrgicos correspondían a el grado III.

Grafico 9. Grado de diferenciación en la escala de Gleason del espécimen quirúrgico en aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2015.



Fuente: cuadro 9

VIII. DISCUSIÓN

El presente estudio se llevó a cabo para comparar el examen histopatológico según la escala de Gleason entre la biopsia prostática y el espécimen quirúrgico y así determinar el por ciento de correlación entre ambas variables.

La muestra inicial fue de 44 pacientes, que acudieron a la consulta de urología en el periodo Enero-Junio 2015 donde se les diagnosticó Adenocarcinoma prostático por biopsia y se les realizó prostatectomía radical. Al revisar los expedientes de cada paciente se excluyeron 11, de los cuales se había hecho el diagnóstico mediante biopsia pero no fue posible graduarlos dentro de la escala de Gleason, utilizando otro método como fue la tinción inmunohistoquímica. Quedando solo 33 pacientes.

Observamos que el paciente con menor edad dentro del estudio fue de 50 años y el de mayor edad 80 años. Viéndose que la edad más frecuente fue 70 años con 4 pacientes, seguida de 67 y 61 años con 3 pacientes cada uno. Observándose que el 30 por ciento de los pacientes oscilaban entre 65 y 69 años. Comparando estos resultados con un estudio realizado por Deisy Linche Mota, Bienvenida Guerrero Paulino, Marisela Cena Contreras e Ivelisse Mota Chala en la Universidad Central del Este, en San Pedro de Macorís, 1994, en el que participaron 53 pacientes, se pudo identificar que el grupo etario más frecuente fue de 60 a 64 años con un 38.46 por ciento seguido del grupo de 65 a 69 años con 34.61% vemos que los resultados fueron similares a nuestro estudio.

De acuerdo a la distribución de pacientes por Escala de Gleason de la biopsia prostática 18 casos corresponden al Gleason 6 que representa el 54.54 por ciento, 9 corresponden al Gleason 7 que representa el 27.27 por ciento, 5 corresponden al Gleason 5 que representa el 15.15 por ciento y 1 corresponde al Gleason 8 que representa el 3.03 por ciento. Comparado con un estudio realizado por Oscar Tapia y col. en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco en Chile entre los años 1993 y 2009, donde participaron 168 pacientes. Solo se observaron dos estadios de diferenciación celular, el 38 por ciento (64) de las biopsias por punción correspondió a un puntaje de Gleason 7 y 35 por ciento (59) puntaje de Gleason 6. No concordando con nuestro estudio, que al

momento de la distribución de pacientes por estadios de diferenciación celular de la biopsia prostática, se observaron cuatro estadios. A diferencia que la escala de Gleason del espécimen quirúrgico 23 casos corresponden al Gleason 6 que representa el 69.69 por ciento y 10 corresponden al Gleason 7 que representa el 30.30 por ciento. Observándose solamente dos estadios de Gleason en el espécimen quirúrgico. Resultados similares como en el estudio realizado por Oscar Tapia y col... Que únicamente se encontraron de igual manera dos estadios de Gleason en el espécimen quirúrgico, siendo igual el Gleason 6 y 7.

Es de suma importancia médica los hallazgos encontrados en este estudio, ya que la falta de concordancia entre las dos biopsias podría llevar a diferente estrategia de manejo hasta en 10 por ciento de los pacientes. ⁽¹⁵¹⁾

En los años 90s la concordancia entre la biopsia prostática y la prostatectomía era entre 28 y 58 por ciento. Que como se ha visto en la actualidad este por ciento de concordancia a mejorado. Quizás por el consenso que hubo en los 90s donde se hicieron recomendaciones que rara vez debían reportarse los Gleason de bajo grado. ⁽¹⁵²⁾

IX.CONCLUSION

Luego de analizar los resultados, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. El 30 por ciento de los pacientes con prostatectomía radical por Adenocarcinoma de próstata oscila entre 65 y 69 años de edad, siendo este el grupo de edad más frecuente.
2. El 54.54 por ciento de los pacientes obtuvieron Gleason 6, al momento de la biopsia prostática.
3. El 69.69 por ciento de los pacientes obtuvieron Gleason 6 en el espécimen quirúrgico.
4. La correlación entre la escala de Gleason de la biopsia prostática y de la prostatectomía radical fue de un 61 por ciento.
5. Un 24.24 por ciento fueron los pacientes subestadificados al momento de comparar la biopsia prostática y el espécimen quirúrgico.
6. Un 15.15 por ciento fueron los pacientes sobreestadificados al momento de comparar la biopsia prostática y el espécimen quirúrgico.
7. El 69.69 por ciento de las biopsias prostáticas fueron clasificadas como Grado I.
8. El 69.69 por ciento de los especímenes quirúrgicos fueron clasificados como Grado I.

X. RECOMENDACIONES

1. Orientar a los pacientes del riesgo de subestadificación con el puntaje de Gleason al momento de realizarles la biopsia prostática, principalmente cuando entran en tratamientos no quirúrgicos y pudieran ameritar uno quirúrgico.
2. Orientar a los pacientes del riesgo de sobreestadificación, en el cual podrían exponerse a las complicaciones que conllevan los métodos invasivos como es la cirugía.
3. Aplicar, conjuntamente con el puntaje de la Escala de Gleason de la biopsia prostática, medios de inmunohistoquímica que ayuden a hacer del puntaje un predictor más exacto.
4. Capacitación de los médicos patólogos que analizan las biopsias prostáticas en una subespecialización o “fellow” en uropatología.
5. La creación de la subespecialización de uropatología en el país avalado académicamente por las universidades y el ministerio de educación superior de ciencia y tecnología (MESCyT).
6. Establecer que el mismo médico patólogo que analiza la biopsia prostática sea quien analice espécimen quirúrgico para aumentar la precisión de los resultados.
7. Mejorar el protocolo de diagnóstico y manejo de aquellos pacientes con adenocarcinoma de próstata que asisten a la consulta de urología en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter.
8. Promover futuras investigaciones en el país acerca de las determinantes que afecten la concordancia del Puntaje de Gleason y recidiva tumoral en estos pacientes.

VIII. REFERENCIAS

1. Jemal, A; Murray, T; Samuels, A; Ghafoor, A; Ward, E; and Thun, M: Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin*, 53:5, 2003.
2. Oliva, M: Registro hospitalario de tumores de la Liga Dominicana Contra el Cáncer (en línea) 2002. (Fecha de consulta: 1 junio 2015) Disponible en: <www.iohp.org/pdf/Reporte_1998_2001.pdf>
3. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R et-al. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics*. 2011;31 (3): 677-703
4. Collin SM, Metcalfe C, Donovan JL, et al. Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *Eur J Cancer* 2009; 45:3254.
5. González, A: Cancer de Próstata. Sociedad Española de Oncología Médica. (En línea) (Fecha de consulta: 17 de marzo 2015) <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/prostata?showall=1>
6. Naya, Y; Ochiai, A; Troncoso, P; Babaian, R: A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stag
7. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11:134.
8. Carter, H. Ballentine et al. "Gleason Score 6 Adenocarcinoma: Should It Be Labeled As Cancer?" *Journal of Clinical Oncology* 30.35 (2012): 4294–4296.PMC. Web. 1 Sept. 2015.
9. Kattan, M; Wheeler, Y and Scardino, P: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 17:1499, 1999
10. D'amico, A; Cote, K; Loffredo, M; Renshaw, A and Chen, M: Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure. *J Urol*, 169: 1320. 2003.

11. Valicenti, R; Lu, J; Pilepich, M; Asbell, S and Grignon, D: Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group Trials. J Clin Oncol, 18: 2740, 2000.
12. Albertsen, P; Hanley, J and Fine, J: 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA, 293: 2095, 2005
13. Linche, D. Guerrero, B. Cena, M. Mota, I: Prevalencia de carcinoma prostático en una población de pacientes mayores de 40 años (En línea) Vol 55 Nos 3 y 4. Julio- Diciembre 1994. (Fecha de Consulta: 1 Septiembre 2015) Disponible en: <http://www.bvs.org.do/revistas/rmd/1994/55/03/RMD-1994-55-03-04-185-187.pdf>
14. Augusto, C. Ramirez, D. Tobar, V: Comparación del puntaje de Gleason en la biopsia transrectal de próstata con el espécimen quirúrgico en los pacientes del hospital central de la policía nacional (En línea) Vol. XIX 2010 (Fecha de consulta: 2 Agosto 2015) Disponible en: www.urologiacolombiana.com/userfiles/file/diciembre10/4/3-%20Comparacion%20del%20puntaje%20de%20Gleason.pdf
15. Tapia, O. Bellolijo, E. Roa, J: Puntaje de Gleason en cáncer de próstata: correlación de la biopsia por punción y prostatectomía radical. Revista Scielo (En línea) vol.139 no.2 Santiago feb 2011 (Fecha de consulta: 2 Agosto 2015) Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000200005
16. Sanchez, L. Padilla, A: Estudio comparativo entre el resultado de la escala de Gleason en la biopsia transrectal guiada por ultrasonido y el resultado de escala de Gleason en la prostatectomía radical de los pacientes con cáncer de próstata. Imbiomed (En línea) vol 22. No. 2 (Fecha de consulta: 1 Agosto 2015) Disponible en: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=46120&id_seccion=1586&id_ejemplar=4678&id_revista=104
17. Cookson, M. Fleshner, N. Soloway, S: Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: Accuracy and clinical implications. The Journal of Urology (En línea) Febrero 1997, Vol 157. No.2 (Fecha de consulta: 1 Agosto 2015) Disponible en: [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(01\)65201-7/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(01)65201-7/abstract)

18. Stacy Loeb, MD Early Detection, Diagnosis, and Staging of Prostate Cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2011. pp. 2763- 2764.
19. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009; 360:1320.
20. Matthew R. Cooperberg. Neoplasias Prostaticas. In: McAninch JW, Lue TF, editors. Smith y Tanagho Urologia General. 18th edition. Mexico: Lange; 2013. pp. 360-361
21. Langstaff, G.: Cases of fungus haematodes. Med Chir Trans. 8:279, 1817.
22. Beling, S. Carcinomatose Degeneration der Vorsteber Druse. Archiv. Med. Erfahr, 8:443, 1872.
23. Tanchou, S: Recherchers sur le Traitement Medicin des Turneurs Cancereuses. Paris: Park, Germer et Baillierep 277, 1844.
24. Walshe, W. H. The Nature and Treatment of Cancer London. Taylor and Wilton, 1846.
25. Brodie, B. C.: Lectures on the Diseases of the Urinary Organs, 4th ed. London: Longman, Green, Brown and Thompson, 206, 1849.
26. 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
27. Whitney, C. M.: Malignant disease of the prostate, with report of a case of carcinoma, Boston Med Sug J, 128:361, 1893.
28. Wolff, R: Uber des Bosartigen Geschwulste de prostata. Deutsche Zeit Chir, 53:156, 1899.
29. Albarrán, J and Halle, N.: Hipertrophie et neoplasies epitheliales de la prostate. Compt. Rend. Soc. Biol, 5:722, 1898.
30. Freyer, P.: Lecture on cancer of the prostate. Lancet, 11: 1680, 1913.
31. Harrison R.: Lecture on vesical stones and prostate disorders. Lancet, 2:1660, 1896.
32. Lytton, B. Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. J. of Urol.165, 1859-1862, 2001.
33. Stein, A.: Uber die Extraction der Prostata Wegen Miligneneu Bildangen. Archiv Clin Chir, 39:537, 1889.

34. Fuller E.: Recovery with restoration of vesicle functions following total extrirpation of the prostate and resection of the bladder for malignant disease. Trans. Am. Assoc. Genito Urin. Surg., 450, 1898.
35. Young, H.: Four cases of radical prostatectomy. Johns Hopkins Bull, 16:315, 1905.
36. Millin, T.: Retropubic prostatectomy. Lancet, 2:695, 1945.
37. Walsh, P.C., Lepor, H. and Eggleston, J.C.: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate, 4:473, 1983.
38. Roentgen. W. C.: Uber eine Neue Art von Strahlen. Setz Ger Phys Med, 182, 1895.
39. Curie, Pcurie M. S. and Benoit, G. : Sur une nouvelle substance fotent radioactive, contenue dans la pitchblende. Compt. Rend, 12:1215, 1898.
40. Umbert, A. and Imbert J.: Carcinome prostato-pelviene diffuse, a mairche aigue, gueri par la radiotherapie Bull. Acad. Med. Paris, 52:139, 1904.
41. Minet, H.: Aplication du radium aux tumeurs vesicales, a l'hipertrophie et au cancer de la prostate. Assoc Franc Urol, 13:629, 1909.
42. Pasteau, O. Ands Degrais: De l'emploi du radium dans leur traitement des cancers de la prostate. J UrolMed Chir, 4:3411913.
43. Desnos, E.: Traitement de la hipertrophie a de cancer protatique par la radium, J. Urol Med Chir, 6:282, 1914.
44. Bugbee, H. G.: Experiences with radium in cancer of the prostate. J. of Urol, 6:459, 1921.
45. Huggins, C., Stephens, R.C. and Hodges, C.V.: Studies on prostate cancer: 2. The effects of castration on advance carcinoma of the prostate gland. Arch. Surg., 43:209, 1941.
46. The Works of John Hunter F:R:S: With notes. Edited by J.F. Palmer London: Longman, 1837.
47. Gruber, W.: Prostatic atrophy in a man of 68 years castrated early in youth. Mullers Areh, 1847.
48. Bilharz, A. Description anatomica organorum genitalium eunichi Aethiopsis. Berolini, 1859.
49. Pelikan Z.: Gerichtlich-medicinische Untersuchungen uber Das Skopzenthum in Russland, nebst historischen Notizen, Ricker. Giessen, 1876.

50. White, W.J.: Surgical of the hypertrophied prostate. *Ann Surg.*, 152, 1893.
51. Guyon, Association Francais de l'Urologie. *Lancet* 1250, 1897.
52. Deming, C. L. Jenkins, R.H. and Van Wagenen, G.: Further studies in the endocrinological relationship of prostatic hypertrophy. *J. Urol*, 34:678, 1935.
53. Huggins, C. B., Masina, M. H., Eichelberger L. et al: Quantitative studies of prostatic secretion. 1 Characteristics 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.
54. 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.
55. Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters (2007) *Campbell-Walsh Urologia*. (9 ed) Recuperado de: https://books.google.com.do/books?id=Rc4NFKLJL4sC&pg=PA2545&lpg=PA2545&dq=campbell+urologia+ver+en+linea&source=bl&ots=03VnugngH-&sig=VXD_e0fXi1uCWIB4Prgr5fcaLHw&hl=es-419&sa=X&ei=rzZeVY7IKZDIIsATu04HYAw&ved=0CDcQ6AEwBA#v=onepage&q=campbell%20urologia%20ver%20en%20linea&f=true
56. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH: *Grey's Anatomy*, 37th ed. New York, Churchill Livingstone, 1989.
57. Cancer de próstata (s.f) Recuperado el 30 junio 2015, de <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-what-is-what-is-prostate-cancer>
58. NARVAEZ Miguel. Cancer de próstata. En *Monografias.com* (En línea) Abril 30, 2012. México (Fecha de consulta: 30 Junio 2015). Disponible en: < <http://www.monografias.com/trabajos93/el-cancer-de-prostata/el-cancer-de-prostata.shtml#ixzz3avdf6Qzu>>
59. LAG, Eisner, MP, Kosary, CL, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999*, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2002.
60. Brett AS, Ablin RJ. Prostate-cancer screening--what the U.S. Preventive Services Task Force left out. *N Engl J Med* 2011; 365:1949.
61. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.

62. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guidelines, AHCPR Publication no. 94-0582, Agency for Health Care Policy and Research; U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 1994.
63. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270:860.
64. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909.
65. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141:1076.
66. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1373.
67. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151:1283.
68. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998; 52:372.
69. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162:293.
70. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215.
71. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1373.
72. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, et al. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng./ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. *J Urol* 2002; 167:103.

73. Edouard J. Trabulsi. Ultrasonography and Biopsy of the prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2011. pp. 2737- 2738.
74. Edouard J. Trabulsi. Ultrasonography and Biopsy of the prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2011. pp. 2743- 2744
75. Matthew R. Cooperberg. Neoplasias Prostaticas. In: McAninch JW, Lue TF, editors. Smith y Tanagho Urologia General. 18th edition. Mexico: Lange; 2013. pp. 362-363.
76. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, et al. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol.* 2003;163:923–933.
77. Robert H. Getzenberg. Prostate Cancer Tumor Markers. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2011. pp. 2748- 2749
78. Hessels D, Smith FP, Verhaegh GW, et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(17):5103-8.
79. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 1987;7:927-35.
80. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
81. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909-16.
82. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal Evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215-20.
83. Christensson A, Lilja H. Complex formation between protein C inhibitor and prostate-specific antigen in vitro and in human semen. *Eur J Biochem* 1994; 220:45-53.

84. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51:222-6.
85. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279;1542-7.
86. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4 ng/mL. *Urology* 1999; 54:517-22.
87. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/mL. *Jurol* 2003; 170(6 Pt.1):2181-5.
88. Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* 1997; 49:857-62.
89. Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, et al. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999; 54:839-54.
90. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002; 62:2695-8.
91. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:8-15: discussion 15-16.
92. Groskopf J, Aubin SM, Dieras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006; 52:1089-95.
93. Shinohara K, Scardino PT, Carter SS, Wheeler TM. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal and malignant prostate. *Urol Clin North Am* 1989; 16:675.
94. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 1989; 142:76.

95. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011; 186:1281.
96. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 2013; 63:214.
97. Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, et al. Real-time Virtual Sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *Int J Urol* 2010; 17:855.
98. Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 2012; 62:986.
99. ESKEW, L.S.; BARE, R.L.; McCULLOUGH, D.L.: "Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 157: 199, 1997.
100. PRESTI, J.C.; CHANG, J.J.; BHARGAVA,V. y cols.: "The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial". *J. Urol.*, 163: 163, 2000.
101. Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, et al. Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. *Int J Urol* 2007; 14:719.
102. Hossack T, Patel MI, Huo A, et al. Location and pathological characteristics of cancers in radical prostatectomy specimens identified by transperineal biopsy compared to transrectal biopsy. *J Urol* 2012; 188:781.
103. Lin CC, Huang WJ, Wu LJ, et al. Diagnosis of prostate cancer: repeated transrectal prostate biopsy or transurethral resection. *J Chin Med Assoc* 2008; 71:448.
104. Coplen DE, Andriole GL, Yuan JJ, 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.
105. Moran BJ, Braccioforte MH. Stereotactic transperineal prostate biopsy. *Urology* 2009; 73:386.

106. Böcking A. [Cytopathology of the prostate]. *Pathologe* 1998; 19:53.
107. Aus G, Hermansson CG, Hugosson J, Pedersen KV. Transrectal ultrasound examination of the prostate: complications and acceptance by patients. *Br J Urol.*1993; 71(4):457-459.
108. Torp-Pedersen S, Lee F, Littrup PJ, Siders DB, Kumasaka GH, Solomon MH et al. Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal US. Longitudinal and multiplanar scanning. *Radiology* 1989; 170(1Pt1):23-27.
109. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec;pp. 243-248.
110. AMIN M, BOCCON-GIBOD L, EGEVAD L y cols. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005; (Suppl); 216: 20-33
111. D'AMICO A, WHITTINGTON R, MALKOWICZ S y cols. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 969-74
112. Peyromaure M, Ravery V, Messas A, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L. pain and morbidity of an extensive prostate 10- biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J Urol.* 2002;167(1):218-221.
113. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA: Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon France, IARC Press, 2004.
114. Pacholke HD, Wajzman Z, Algood CB, Morris CG, Zlotecki RA. Postoperative adjuvant and salvage radiotherapy for prostate cancer: impact on freedom from biochemical relapse and survival. *Urology.* 2004; 64:982-6.
115. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol.* 1994; 152:1850-7. Medline
116. Hachiya T, Okada Y, Kawata N, Hirano D, Yoshida T, Okada K, et al. Long-term survival following radical prostatectomy in Japanese men with clinically localized prostate cancer: a single institutional study. *Int J Urol.* 2004; 11:862-9.

117. Joly F, Tannock IF. Chemotherapy for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15:1582-4.
Medline
118. Raghavan D. Chemotherapy for prostate cancer: small steps or leaps and bounds? No huzzahs just yet! *Br J Cancer.* 2004; 91:1003-4.
Medline
119. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh YC, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3485-90.
Medline
120. Kaya E, Feuer D. Prostate cancer: palliative care and pain relief. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004; 7:311-5.
Medline
121. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet.* 1967; 124:1011-7.
122. Cassileth BR, Soloway MS, Vogelzang NJ, Schellhammer PS, Seidmon EJ, Hait HI, et al. Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology.* 1989; 33:57-62.
Medline
123. Samdal F, Vada K, Lundmo PI, Mjølnerod OK. Orchidectomy or LHRH-analogue? Which do the patients prefer and what treatment would Norwegian urologists prefer if they had advanced cancer of the prostate? *Scand J Urol Nephrol.* 1991; 25:197-9.
124. McLeod DG, Vogelzang N. Initial management of metastatic prostate cancer. En: Vogelzang NJ, Scardino P, Shipley W, Coffey D, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 824-37.
125. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000; 355:1491-8.
126. Crawford ED, Boccon-Gibbod L, Buchorsky P. Management of newly-diagnosed metastatic prostate cancer. En: Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis

L, editors. Prostate cancer. 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Paris: Health Publication; 1999. p. 353-94.

Medline

127. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. Br J Urol. 1991;67:502-8.

Medline

128. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. Urology. 1995; 46:220-6.

Medline

129. Stricker HJ. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in prostate cancer. Urology. 2001;58:24-7.

Medline

130. Goldenberg SL, Bruchofsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. Urol Clin North Am. 1991;18:111-22.

Medline

131. Lund F, Rasmussen F. Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study. Br J Urol. 1988; 61:140-2.

Medline

132. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. Br J Urol. 1987;59:156-8.

Medline

133. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. J Clin Oncol. 1999; 17:2027-38.

Medline

134. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate

cancer. Eur Urol. 1998;33:447-56.

Medline

135. Kolvenbag S, Iversen O, Newling D. Antiandrogen monotherapy: a new form of treatment for patients with prostate cancer. *Urology*. 2001; 58:16.

136. Agency for Health Care Policy and Research. 1999. Disponible en: <http://www.ahcpr.gov/qual/cahpsix.htm>

137. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1999; 2:4-8.

Medline

138. Carroll PR, Kantoff PW, Balk SP, Brown MA, D'Amico AV, George DJ, et al. Overview consensus statement. Newer approaches to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Urology*. 2002; 60:1-6.

Medline

139. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology*. 1997; 49:71-8.

Medline

140. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, Knight SJ, DeAntoni E, Sharp L, et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology*. 1997; 50:366-72.

Medline

141. Messing E. The timing of hormone therapy for men with asymptomatic advanced prostate cancer. *Urol Oncol*. 2003; 21:245-54.

Medline

142. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol*. 1997; 79:235-46.

Medline

143. Miyamoto H, Messing EM. Early versus late hormonal therapy for prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2004; 5:188-96. Medline
144. Moul JW, Zlotta AR. Hormonal therapy options for prostate-specific antigen-only recurrence of prostate cancer after previous local therapy. *BJU Int.* 2005; 95:285-90. Medline
145. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer.* 1993; 71:1098-109. Medline
146. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996; 14:1756-64. Medline
147. Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T, Panzarella T, Smith TJ, Warde P, et al. Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2272-9. Medline
148. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2506-13.
149. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1513-20. Medline
150. Efstathiou E, Bozas G, Kostakopoulos A, Kastritis E, Deliveliotis C, Antoniou N, et al. Combination of docetaxel, estramustine phosphate, and zoledronic acid in androgen-independent metastatic prostate cancer: efficacy, safety, and clinical benefit assessment. *Urology.* 2005; 65:126-30.
151. Frable, J: Surgical pathology, *Archives of pathology and laboratory medicine.* May 2006; 130, 5; 620.

152. Epstein, J: Gleason score 2 -4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. Am J Surg pathol 2000; 24: 477.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2015	
Selección del tema	2015	Febrero
Búsqueda de referencias		Marzo-Mayo
Elaboración del anteproyecto		Abril-Mayo

Sometimiento y aprobación	2015	Mayo
Ejecución de las encuestas		Junio
Tabulación y análisis de la información		Julio
Redacción del informe		
Revisión del informe		Agosto
Encuadernación		
Presentación		

XII.2 Formulario de recolección de datos

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU)

Tesis de Grado: Adenocarcinoma de Próstata. Comparación del examen histopatológico (Escala de Gleason) antes y después de la cirugía, Enero-Junio 2015 en el Instituto Oncológico "Dr. Heriberto Pieter"

Datos Generales

No. De record	Edad	Fecha	Hora

- Escala de Gleason total antes de la cirugía.
 <6 (Grado 1) ____
 7 (3+4) (Grado 2) ____
 7 (4+3) (Grado 3) ____
 8 (Grado 4) ____
 9-10 (Grado 5) ____
 - Patólogo que realizó la biopsia antes de la cirugía:
 _____.
 - Lugar de realización de la biopsia prostática: _____
 - Escala de Gleason total después de la cirugía.
 <6 (Grado 1) ____
 7 (3+4) (Grado 2) ____
 7 (4+3) (Grado 3) ____
 8 (Grado 4) ____
 9-10 (Grado 5) ____
 - Patólogo que realizó la biopsia del espécimen quirúrgico: _____.
 - Lugar de realización de la biopsia del espécimen quirúrgico:
 _____.
- Observaciones: _____ Firma del Investigador: _____

XII.3 Evaluación de Trabajo de Grado

Sustentantes:

 Moisés Capriles González

 Chavelin Agramonte Cerda

Asesores:

Dr. Bolívar Rodríguez (clínico)

Dr. William Duke (metodológico)

Jurados:

Autoridades:

Dr. José Asilis Záiter

Dr. Eduardo García

Decano Facultad Ciencias de la Salud
Medicina

Director Escuela de

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____