



Universidad de Valladolid



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA
SALUD**

TESIS DOCTORAL:

Influencia del protocolo diagnóstico y la edad en la Tasa de Incidencia de Cáncer de Próstata en Castilla y León según Registro Nacional 2010

Presentada por
M^a Isabel Gutiérrez Pérez
Para optar al grado de
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
José H Amón Sesmero
Manuel González Sagrado

Valladolid 2021

AGRADECIMIENTOS

Mi andadura en la medicina y en el difícil camino de la investigación se remonta a la década de los noventa. Siempre tuve mucho interés en realizar dicho trabajo y pude tener la oportunidad gracias a mis dos magníficos directores de tesis.

El Doctor Don José H. Amón Sesmero que me propuso el camino a seguir en el mundo de la urología desconocido por mí y, su aliento continuo para que no desfalleciera en el mismo y; el Doctor Don Manuel González Sagrado que ha estado apoyando con su continuo e incansable quehacer en la estadística. La amistad, confianza y disponibilidad de ambos tutores en todo momento ha sido vital para llevar a buen puerto esta tesis doctoral.

A Doña Rosa Conde Vicente por las aportaciones esenciales y orientaciones siempre tan útiles.

Por último, a mi familia y muy especialmente a José y Diego, por ceder parte del tiempo, por darme aliento para atenuar las adversidades y apoyarme para superarme cada día.

“L’essentiel est invisible pour les yeux. C’est le temps que tu as perdu pour ta rose que fait ta rose si importante. Les hommes ont oublié cette vérité. Mais tu ne dois pas l’oublier. Tu deviens responsable pour toujours de ce que tu as apprivoisé. Tu es responsable de ta rose...”

Antoine de Saint-Exupéry

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN

1.1- Epidemiología del cáncer de próstata

1.2.- Etiología del cáncer de próstata.-

1.2.1.- Edad

1.2.2.- Etnia

1.2.3.- Herencia

1.2.4.- Factores hormonales

1.2-5.- Obesidad

1.2.6.-Diabetes Mellitus

1.2.7.- Síndrome Metabólico

1.2.8.- Hipertensión arterial

1.3.- Clínica del cáncer de próstata

1.4.- Diagnóstico del cáncer de próstata.-

1.4.1.- Diagnostico clínico

1.4.1.1.- Historia Clínica

1.4.1.2.- Exploración física

1.4.2.- Marcadores tumorales.-

1.4.2.1.- Antígeno específico prostático (PSA)

1.4.2.2.- Cribado del CaP a través del PSA

1.4.3.- Diagnostico histopatológico y de extensión en el CaP.-

1.4.3.1.- Biopsia prostática

1.4.3.2.- La resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) o ponderada por fusión (mpMRI)

1.4.3.3.- Anatomía patológica del CaP

1.4.3.4.- Clasificación Gleason

1.4.3.5.- Clasificación TNM

2.- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.- METODOLOGIA

4.- RESULTADOS

5.- DISCUSIÓN (LIMITACIONES)

6.- CONCLUSIONES

7.- BIBLIOGRAFÍA

1.- INTRODUCCIÓN.-

1.1- EPIDEMIOLOGIA.-

En el siglo XX, cualquier tipo de cáncer incluido el de próstata, constituía la 7ª causa de muerte; en el presente siglo y según los registros, puede representar la 1ª o la 2ª causa de muerte en el mundo occidental. En España, como en otros países desarrollados, el cáncer de próstata (CaP) es actualmente un importante problema de salud pública¹⁻⁴.

El cáncer es una de las enfermedades de mayor relevancia en el mundo por su incidencia, prevalencia y mortalidad. En el 2007 en nuestro país, supuso la 1ª causa de muerte en varones, por delante de las enfermedades cardiovasculares, convirtiéndose en un problema de salud prioritario. No obstante, el riesgo de mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo desde 1990 considerablemente (Figura 1). Uno de cada tres varones se diagnosticará de cáncer a lo largo de su vida. Cada año su incidencia aumenta, pero también disminuye su mortalidad, lo cual refleja los avances en su diagnóstico y tratamiento⁵. Es esperable que en los próximos años, con el envejecimiento progresivo de la población, esta incidencia continúe aumentando. Esto lo convierte en un importante problema sanitario debido a los cuidados que precisan los pacientes oncológicos, que asocian además la edad avanzada y la coexistencia de otras patologías⁶.

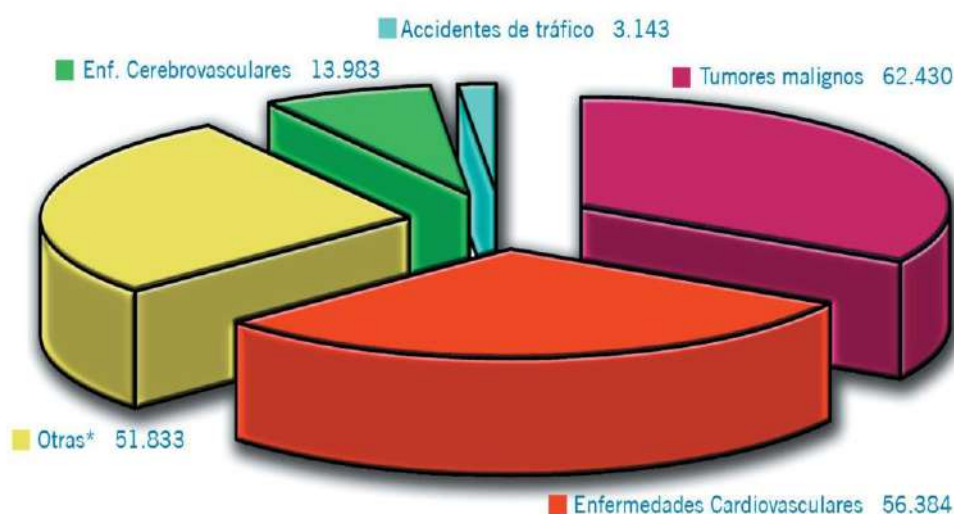


Figura 1.- Principales causas de mortalidad en varones en España. * Otras: diabetes, enfermedades respiratorias, del aparato digestivo, renales, suicidios, caídas accidentales, causas externas, anomalías congénitas, causas perinatales y mal definidas. Fuente: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/mort2007.pdf>

En el 2012, las enfermedades no transmisibles (ENT) se han convertido en la primordial causa de muerte en todo el mundo, siendo las más importantes por orden de frecuencia: las enfermedades cardiovasculares (46%), el cáncer (22%) y las enfermedades respiratorias (11%); sin embargo, el cáncer fue la 1ª causa de muerte en casi 50 países desarrollados y ocupó la 2ª posición en otros 40 países. Para alcanzar el objetivo de reducir la mortalidad prematura en un 25% para el

año 2025, los líderes mundiales con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y dentro del *Proyecto de Marco Global de Monitoreo y Metas para la Prevención y Control de las ENT*, se comprometieron a combatir su aumento sin precedentes, a través de estrategias de gestión y prevención. La mayoría de los indicadores incluidos se relacionaban con la vigilancia de la prevalencia de los factores de riesgo (FR). Como indicador básico de este proyecto la "incidencia por tipo de cáncer por 100.000 habitantes año" recogida por los registros de cáncer basados en la población (PBCRs). Aunque las encuestas sobre FR y el registro de estadísticas vitales son la base de la vigilancia de las ENT; los PBCBs desempeñan un papel único e importante, proporcionando indicadores de incidencia y supervivencia basados en la población. El principal desafío es la heterogeneidad de la enfermedad; por lo tanto, se requiere una información detallada tanto del órgano afectado como del tipo histológico para clasificar la naturaleza y el alcance de la enfermedad; siendo el sistema de clasificación más utilizado la *Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología* (3ª edición). Además, estos registros operan dentro de un marco de tiempo que está en consonancia con la larga latencia de la enfermedad y constituyen un elemento clave en el control del cáncer, permitiendo medir la carga de enfermedad (CE) y evaluar el impacto de actuaciones específicas, así como investigar la diversidad de FR implicados en su etiología, cuya eliminación o reducción podría disminuir la futura CE de cáncer. Los enfoques específicos para la vigilancia y el control del cáncer deben adaptarse al perfil y al riesgo de la enfermedad de la población a nivel local. Los PBCRs incluyen indicadores que tienen como denominador la población que vive en la zona de influencia de los hospitales^{5, 7}, destacando:

- La *Incidencia* "número de casos nuevos diagnosticados en un período determinado, normalmente anual, en una población concreta". Puede expresarse como el número absoluto de casos nuevos en un año o como el número de casos nuevos por 100.000 personas año.
- Las *Tendencias y Proyecciones* de la localización del cáncer.
- La *Supervivencia* "proporción de supervivientes en un tiempo dado tras el diagnóstico. Nos informa de la accesibilidad y rentabilidad de la asistencia sanitaria.
- La *Prevalencia* "número o proporción de pacientes que padecen cáncer en un periodo o momento concreto". El número de pacientes diagnosticados con un tipo concreto de cáncer que continúan vivos al año, a los 3 años o a los 5 años; incluyendo tanto los diagnósticos recientes como los pasados. Se encuentra determinada por la supervivencia, es decir, la prevalencia es más elevada en los cánceres con mayor supervivencia; mientras que los que tienen una supervivencia más corta tienen una menor prevalencia aunque se diagnostiquen más frecuentemente. Permite planificar los servicios de salud.

Los requisitos de los PBCRs^{5, 7}:

- Su funcionamiento depende de la disponibilidad de servicios médicos (de diagnóstico, de tratamiento y de cuidados paliativos) y de recursos (materiales y económicos); así como del tamaño y la distribución geográfica de una población.
- Precisan de adecuados sistemas de registro, que permitan disponer de información sobre datos clínicos y patológicos que sean fiables.
- Los indicadores que verifican la calidad de la información recogida se deben basar en:
 - La *comparabilidad* (considerando los procedimientos, normas y definiciones utilizados en los registros, así como su adhesión a las normas y directrices internacionales), por medio de:
 - Un sistema único clasificación y codificación de tumores.
 - Una definición de incidencia común (registrando la fecha).
 - Establecer normas para múltiples tumores (distinción entre caso nuevo, recurrencia o metástasis de uno previo).
 - La *integridad* (la proporción de todos los casos incidentes de cáncer que se incluyen en la base de datos) mediante la/s:
 - Estabilidad de los nuevos casos registrados por sitio y año.
 - Comparación de las tasas de incidencia en el tiempo o entre poblaciones.
 - Curvas de incidencia específicas por edad.
 - Proporción de casos verificados por histología, citología o hematología.
 - Relación mortalidad/Incidencia como indicador importante que implica comparar muertes que se obtienen de un registro casi independiente del registro de origen "sistema de estadísticas vitales" y el "número de nuevos casos para un cáncer específico registrado en el mismo periodo de tiempo". Requiere que los datos de mortalidad sean de buena calidad, es decir, que se registre la causa exacta de la muerte.
 - La *accesibilidad* a los certificados de defunción, como medio para la adquisición de información en los casos que se perdieron en el proceso de registro en vida. Los casos registrados por este método solamente, no indican integridad de la inscripción, pues si es alta se confía en exceso en este tipo de fuente de información y si es baja puede ser debido a la eficiencia en la búsqueda de casos que se notificaron por primera vez como certificado de defunción.
 - La *validez* (precisión de los documentos y el nivel de experiencia en la conceptualización, codificación y recodificación de casos), a través de:
 - La consistencia interna (verificación y corrección de datos antes de su presentación).
 - Los criterios de diagnóstico (por verificación histológica por un patólogo o por certificado de defunción que adolece de precisión en comparación con los registros clínicos o patológicos).

- Análisis de la información que falta (sitio primario desconocido, la edad o la etnia no especificada).
- La verificación de la codificación, identificación de registros duplicados, revisar datos imposibles o improbables de combinación de códigos y la conversión de datos a una configuración modelo.
- La comparación de los índices cuantitativos establecidos con "un patrón oro".

Las limitaciones⁸ de los PBCRs son:

- La situación variable de los diversos registros existentes.
- Retrasos en la obtención de los resultados definitivos.
- Explotación de los datos irregular.
- Falta de integración entre los sistemas de información de los distintos centros asistenciales. Esto implica una dificultad añadida para un análisis más rápido de la información.

Una de las principales fuentes de información de los PBCRs son los registros hospitalarios de tumores (RHTs), que recogen información sobre "todos los casos nuevos diagnosticados de cáncer en pacientes que residen en su área de cobertura y durante un periodo de tiempo delimitado". Estos registros permiten evaluar de forma objetiva las necesidades del paciente oncológico, los programas de cáncer y la calidad asistencial; emitiendo anualmente un informe sobre las actividades oncológicas del hospital. Sus fuentes de información son las bases de datos de las altas hospitalarias recogidas por los servicios de documentación clínica y de anatomía patológica. No siendo útiles para la planificación o evaluación del cáncer a nivel nacional, ya que el muestreo no se basa en la población. La decisión del número de pacientes oncológicos a incluir depende de los objetivos planteados y de la disponibilidad de recursos tanto humanos como económicos. La información aportada es insuficiente debido al número inadecuado de registros existentes, a la situación o el tipo de registro, los escasos recursos disponibles (la mayoría no disponen de personal a tiempo completo) y la ausencia de regularización respecto de los criterios o normas de recogida de los datos⁸. El intento de actualizar los RHTs a PBCRs puede parecer razonable pero, podría ser contradictorio en el sentido de que ambos tipos de registros desempeñan un papel vital y complementario en el apoyo de la asistencia sanitaria⁷.

En España, los dos PBCRs más antiguos fueron el registro de Zaragoza creado en 1960, y el de Navarra en 1970. En 1976 se puso en marcha el Plan Nacional de PBCRs, añadiendo a los existentes cuatro más de nueva creación en Asturias, Tenerife, Sevilla y Valladolid, si bien no todos mantuvieron su continuidad a lo largo de los años. Actualmente, hay 15 registros [Figura 2], cuyos datos están incluidos en la publicación de referencia *Cancer Incidence in Five Continents* editada

por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC). En un breve periodo de tiempo los PBCRs se han hecho más eficaces gracias a los avances en las técnicas de comunicación y de los procedimientos de registro. Además, se considero la idea de crear una *Red de Registro de Cáncer Español* que pudiera convertirse en una herramienta fundamental en el desarrollo de normas para el registro, el aprendizaje y la ayuda técnica y; que permitiera llevar a cabo auditorias de calidad y la utilización de los datos en un intento de reducir la CE por cáncer en nuestro país^{9, 10}. La población cubierta en España en 2015 fue del 28,8% (13.373.357 de un total de 46.449.656 habitantes)

11.

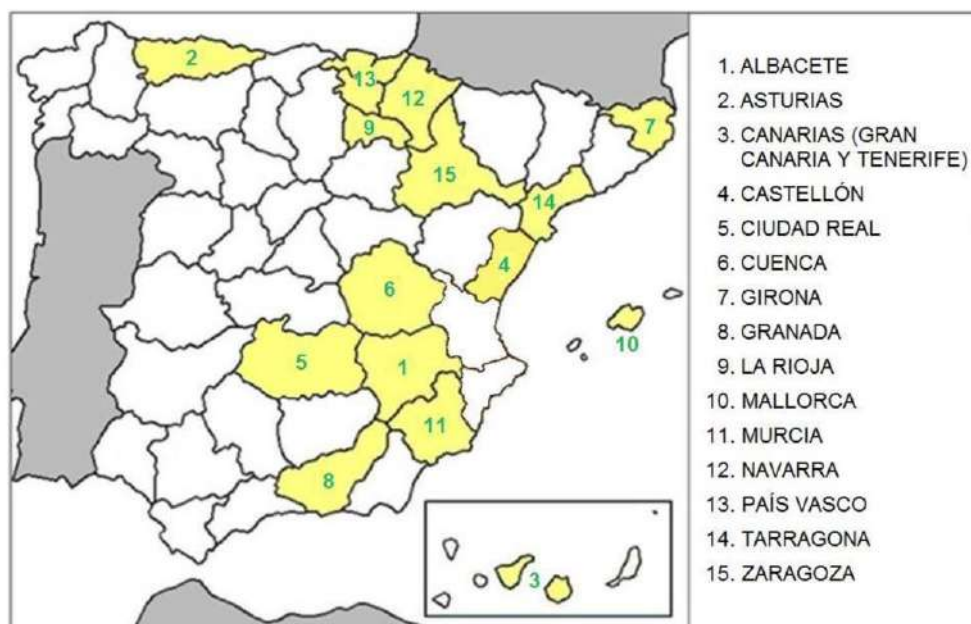


Figura 2.- Los PBCRs de España que han aportado datos para el cálculo de las estimaciones de la incidencia y/o la supervivencia del cáncer en España. Fuente: Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Jaume Galceran y colaboradores. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014.

El primer RHTs data de 1975. Su funcionamiento depende del departamento de anatomía patológica, de la dirección médica, de documentación clínica, de codificación hospitalaria, de comité de tumores y del sistema sanitario de la comunidad autónoma (C.A.) correspondiente. Las fuentes de información utilizadas fueron variables, siendo lo más frecuente la combinación de anatomía patológica, oncología médica y documentación clínica. La sociedad española de anatomía patológica (SEAP), constituyo en el 2001 una *Red nacional de registros hospitalarios de tumores RN-RHTs*, formado en su inicio por 22 RHTs de 12 CC.AA. de hospitales públicos y/o privados de distinto nivel asistencial; coordinado por patólogos, preventivistas, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas y de otras especialidades relacionadas con la oncología, documentalistas y médicos de familia (Tabla 1). La mayoría colaboro con la A.E.C.C dentro del *Plan de Apoyo y Coordinación de los RHTs* y cuyos datos se publicaron cada año hasta 1999. Con un primer *Manual de procedimientos*, que garantizase la calidad, la confidencialidad y la uniformidad en la recogida de los da-

tos. Se desarrollo un sistema de comunicación electrónico con un servidor ubicado en la sede central de la SEAP; que permitía el intercambio de información y datos entre todos los registros de los miembros de la red. Desde el principio, sus líneas de actuación fueron:

| CC.AA | RHTs integrantes de la Red Nacional de la SEAP |
|-----------------------------|---|
| ANDALUCIA | Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Victoria" (Málaga) Hospital Universitario "Puerta del Mar" (Cádiz) Hospital Universitario "Virgen Macarena" (Sevilla) |
| ARAGON | Hospital de Barbastro (Huesca) Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" (Zaragoza) Hospital "Obispo Polanco" (Teruel) |
| ASTURIAS | Hospital Central de Asturias (Oviedo) Hospital Comarcal de Jirón (Asturias) |
| BALEARES | Hospital "Virgen Monte Toro" (Maó-Menorca) |
| CANARIAS | Hospital Universitario de Canarias (Tenerife) Hospital "Virgen de la Candelaria" (Tenerife) |
| CASTILLA-LA MANCHA | Hospital "Virgen de la Salud" (Toledo) |
| CATALUÑA | Hospital del Mar (Barcelona) |
| COMUNIDAD VALENCIANA | Instituto Valenciano de Oncología (Valencia) |
| CASTILLA Y LEÓN | Hospital "Virgen Blanca" (León) Hospital "Del Río Hortega" (Valladolid) Hospital General "SACYL" (Soria) Hospital "Nuestra Señora de Sonsoles" (Ávila) |
| EXTREMADURA | Hospital "San Pedro Alcántara" (Cáceres) |
| GALICIA | Complejo Hospitalario (Orense) |
| COMUNIDAD DE MADRID | Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" (Madrid) Hospital "Severo Ochoa" (Leganes) Hospital Universitario "12 de Octubre" (Madrid) Hospital Universitario "Príncipe de Asturias" (Alcalá de Henares) |

Tabla 1.- Los RHTs integrantes de la Red Nacional de la SEAP. Fuente: Matilla A, Folgueras MV, Muniesa JA, Martínez MA, Alvarez M, González A. Estado Actual y nuevas dimensiones de los registros hospitalarios de tumores. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Suplemento 2011

- Conocer la historia natural del tumor: condicionamiento genético y lesiones precursoras, tipos de crecimiento neoplásico, evolución, pronóstico y causas de muerte.
- Conocer la fecha de primer síntoma, el diagnóstico de presunción o sospecha, el diagnóstico de confirmación (anatomopatológico). El intervalo síntoma-diagnóstico de sospecha, era relevante en la aplicación de programas de prevención 2ª, detección precoz y calidad asistencial y terapéutica; condicionando la supervivencia y el pronóstico de muchos tumores.
- La planificación hospitalaria mediante la evaluación de la eficacia de las unidades relacionadas con la oncología.
- La calidad asistencial (demoras asistenciales [uno de los indicadores más importante para el análisis de estrategias de prevención 2ª y de gestión de procesos asistenciales integrados], porcentaje de diagnósticos histológicos, estadio tumoral, evolución de los tratamientos, variación de la supervivencia, seguimiento de los pacientes, recidivas).
- La investigación oncológica (tumores múltiples, estudios sobre grupos específicos como ancianos, trasplantados...etc., programas de cribado poblacional, análisis comparativo y de integración de los datos de PBCRs y RHTs...etc.).
- Colaboración con otros registros de cáncer y en ausencia de PBCRs, realizar estimaciones de incidencia y supervivencia de poblaciones determinadas a partir de los datos de mortalidad de las áreas geográficas en las que existan RHTs y extrapolarlas a áreas que puedan ser semejantes.

La evaluación de la información aportada puede realizarse en función del número de tumores registrados, de la distribución de incidencias/frecuencias (por edad, sexo, topografía y morfología microscópica), de los índices de confirmación cito-histológicos, de las demoras asistenciales (de consulta, de diagnóstico y de tratamiento), de la distribución de determinados tipos topográficos por su estadificación específica en el momento del diagnóstico y de las secuencias de tratamientos administrados. En la actualidad, los RHTs son considerados como herramientas útiles para el control del cáncer. Proporcionan información detallada y continua sobre cada caso de cáncer, siendo imprescindibles para la evaluación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En el seguimiento de los casos aporta información sobre la supervivencia, por ello se convierten en un elemento que puede garantizar la calidad asistencial y ser útil en la investigación oncológica^{12, 13}.

La CE es una medida de la salud de la población que tiene en cuenta la morbilidad y la mortalidad debida a diferentes enfermedades y lesiones. Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) se utilizan como una medida de la CE. Este indicador representa "el número de años de vida saludable perdidos debido a una enfermedad o FR". Los cánceres representan en España una CE del 16%, que coincide con lo estimado por la OMS y suponen la 2ª causa de AVAD después de los trastornos neuropsiquiátricos. Al analizar los componentes de los AVAD, su relación con el CaP es de 2. En todos los tipos de cáncer el componente de mortalidad da más peso a la CE que el componente de discapacidad. Sin embargo, en el CaP más del 25% de la CE es debida a los AVAD¹³. En España la mayor CE por cáncer es atribuible a los cánceres de pulmón, colorrectal, mama, estomago y próstata. La elevada CE del CaP se debe principalmente a su alta incidencia y su larga duración, factores que lo convierten en uno de los cánceres con más peso en términos de discapacidad^{1, 14}.

Los *indicadores nacionales de la carga del cáncer (INCC)* son información esencial para la vigilancia del cáncer en *estrategias de prevención y de planificación de la salud, que permitan optimizar los recursos y evaluar el impacto de las intervenciones*. En los países con un registro parcial de cobertura y con patrones de riesgo geográficamente variables, como es el caso de España, permiten obtener tendencias durante un periodo de tiempo de la incidencia y la prevalencia del cáncer a nivel nacional¹⁵. La obtención y actualización de los principales INCC es esencial para el control de la propagación de esta enfermedad, el establecimiento de prioridades en la gestión de la atención de la salud, la definición de las áreas de investigación y el desarrollo de los programas de control de cáncer¹⁶. La distribución de los programas de detección en todo el país y las mejoras generales en la supervivencia derivados de los avances diagnósticos y terapéuticos, junto con el envejecimiento de la población, es seguro que aumentará la demanda de servicios de oncología,

así como la necesidad de medidas epidemiológicas para identificar las prioridades y asignar los recursos¹⁷.

La asistencia sanitaria en España se organiza en un Sistema Nacional de Salud (SNS) con cobertura universal y prestación gratuita para todos los ciudadanos españoles. Sin embargo, lo más relevante de la organización es su descentralización, con la responsabilidad delegada en las autoridades sanitarias de las 17 CC.AA. que tienen el poder de planificar y organizar sus servicios de salud. El Consejo Interterritorial compuesto por los consejeros de las respectivas autoridades sanitarias regionales y con representantes del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, decide sobre cuestiones que afectan a todo el sistema. Para actuar de manera coordinada en la lucha contra el cáncer, este Consejo determinó la creación de una *Estrategia Integral de cáncer* que recogiera propuestas, estableciera objetivos que permitieran la reducción de la morbimortalidad producida por el cáncer y mejorara la calidad de vida (CdV) de los pacientes y su entorno. En los sucesivos Planes de Salud y en especial en los *Planes integrales contra el cáncer* de las distintas CC.AA., se especificaron las actuaciones en prevención 1ª (detección de FR) y 2ª (programas de cribado poblacional o detección precoz con atención temprana y mejora de la calidad asistencial) orientadas a disminuir la morbimortalidad por cáncer. El principal desafío fue establecer prioridades a nivel nacional, que luego deberían ser acordadas y aplicadas en un nivel de salud regional. El reto era construir un consenso basado en la evidencia sostenible. Se creó un Comité que incluía representantes de cada Servicio Regional de salud, Sociedades Científicas y Asociaciones de pacientes. El proceso consistió en una revisión de la evidencia, un análisis del impacto y las tendencias de cáncer, el examen de los pertinentes FR y; una discusión sobre su detección, las prioridades en la prevención 1ª, el tratamiento del cáncer, el apoyo psicosocial, los cuidados paliativos y la investigación. Su objetivo era reducir la CE por cáncer, mejorar la supervivencia y la CdV de los enfermos oncológicos, de acuerdo con el enfoque de la OMS para el control del cáncer. La estrategia ha tratado de establecer un número limitado de metas alcanzables después de considerar la evidencia sobre el impacto del cáncer y la estructura organizativa del SNS español¹⁸.

La epidemiología del cáncer ha sido ampliamente estudiada, sobre todo, en términos de mortalidad. El aumento de la supervivencia en muchos tumores malignos significa que, además de la mortalidad, es cada vez más necesario tener en cuenta las consecuencias no mortales de la enfermedad, como es la discapacidad debida a la misma o al tratamiento y el empeoramiento de la CdV del paciente¹⁴. El cáncer se ha considerado una moderna enfermedad, debido a que está vinculado con un aumento de la esperanza de vida¹⁶. A pesar del aumento de la incidencia del cáncer, su mortalidad tiene una tendencia descendente en la Unión Europea¹⁹ en su conjunto así como en España²⁰, que se ha atribuido a la detección precoz y a la eficacia terapéutica. En cambio, se ha

detectado el aumento en las desigualdades, tanto entre los grupos socioeconómicos como entre países y áreas geográficas^{21, 22}.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)⁵, edita anualmente un informe sobre las cifras del cáncer en España, extrayendo información sobre incidencia, supervivencia, prevalencia y mortalidad por cáncer de las siguientes fuentes:

- Las cifras de incidencia se consultan en el programa GLOBOCAN, que proporciona estimaciones contemporáneas de la incidencia, prevalencia y AVAD de los principales cánceres. Supone una valiosa visión de lo que representa la CE en el mundo, con datos globales pero también por países y regiones, según sexo y con predicciones hasta 20 años (calculadas considerando el envejecimiento y el crecimiento de la población). El programa es elaborado por la IARC (organismo especializado en cáncer de la OMS).
- La mortalidad es el único indicador con carácter universal en nuestro país. Puede reflejar no sólo la incidencia de un tumor específico, sino también la práctica médica y el acceso a la atención de salud en un área específica. Para los datos y evolución de la mortalidad, se ha utilizado la información del Centro de Epidemiología del Instituto Carlos III, que proviene de los certificados de defunción (siguiendo los criterios de las diferentes revisiones de la *Clasificación Internacional de Enfermedades y Causas de Muerte* [CIE 9ª hasta 1991 y CIE 10ª a partir de entonces] por causa, sexo, edad y lugar de residencia) y; en el denominador las estimaciones de población a 1 de julio de cada año, por grupos de edad, facilitadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE)²³⁻⁴.
- Para conocer la supervivencia de los pacientes con cáncer en Europa se han desarrollado los Proyectos EUROCARE, que han supuesto el seguimiento de todos los casos incluidos en los PBCRs de los países participantes e informan de la supervivencia global.
- La prevalencia total se basa en el cálculo realizado por el Instituto Nacional de Cáncer a partir de la estimación de la prevalencia total de cáncer en Estados Unidos.

En la C.A Castellano y Leonesa (C.A. CyL) se inicio en el 2003 el *Proyecto Oncoguías* con el apoyo de la Consejería de Sanidad, para llevar a cabo una planificación en materia de cáncer. En él vienen participando profesionales de distintas especialidades y de todas las áreas de la C.A., integrados en diversos grupos de trabajo. Su metodología está basada en la *Gestión por Procesos* y entre sus objetivos destacan la mejora en la prevención 1ª, el diagnóstico precoz, la curación, la asistencia paliativa y la CdV de los pacientes oncológicos y de los cuidadores principales. Hasta el momento actual se han elaborado 5 documentos de trabajo, entre los que se encuentra el dedicado al CaP²⁵.

En Castilla y León se creó en 2005 el *Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León* por la Consejería de Sanidad, estando adscrito a la Dirección General de Salud Pública [ORDEN SAN/205/2005, de 8 de febrero, "BOCyL" nº 36, de 22 de febrero] (Figura 3). Se inició en las provincias de León, Soria, Salamanca y Valladolid y; se fue implantando desde 2008 al 2012 progresivamente en el resto (Ávila, Burgos, Palencia, Segovia y Zamora), abarcando toda la C.A.; con un total de 2.546.078 habitantes según el Padrón municipal del 2012 (Figura 4).

Comprende:

- PBCRs (todos los casos de cáncer diagnosticados por primera vez en una población geográficamente definida y en un tiempo determinado. Permitiendo estimar la Incidencia de Cáncer).
- RHTs (todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados y/o atendidos en un hospital concreto, independientemente de la zona de residencia del paciente).

Por Orden SAN/1363/2004, de 27 agosto, se procede a la creación del fichero automatizado con los datos de carácter personal, denominado *Registro de Cáncer de Castilla y León* ("BOCyL" nº 171, de 3 septiembre).

Sus objetivos son:

- Conocer la incidencia y las características principales de los cánceres sufridos por la población castellana y leonesa.
- Promover y facilitar investigaciones epidemiológicas.
- Proporcionar datos para la planificación y la evaluación de las actividades preventivas y asistenciales relacionadas con las enfermedades tumorales.

Para la Codificación, así como para la inclusión y exclusión de los tumores y el desarrollo de otras funciones del Registro, se siguen las Recomendaciones de organismos internacionales: IARC "International Agency for Research of Cancer" , IACR "International Association of Cancer Registries" y ENCR "The European Network of Cancer Registries".



Figura 3.- Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León.

Fuente: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/registro-poblacional-cancer>



Figura 4.- Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León.

Fuente: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/registro-poblacional-cancer>

Su estructura y funcionamiento sigue el siguiente organigrama (Figura 5):

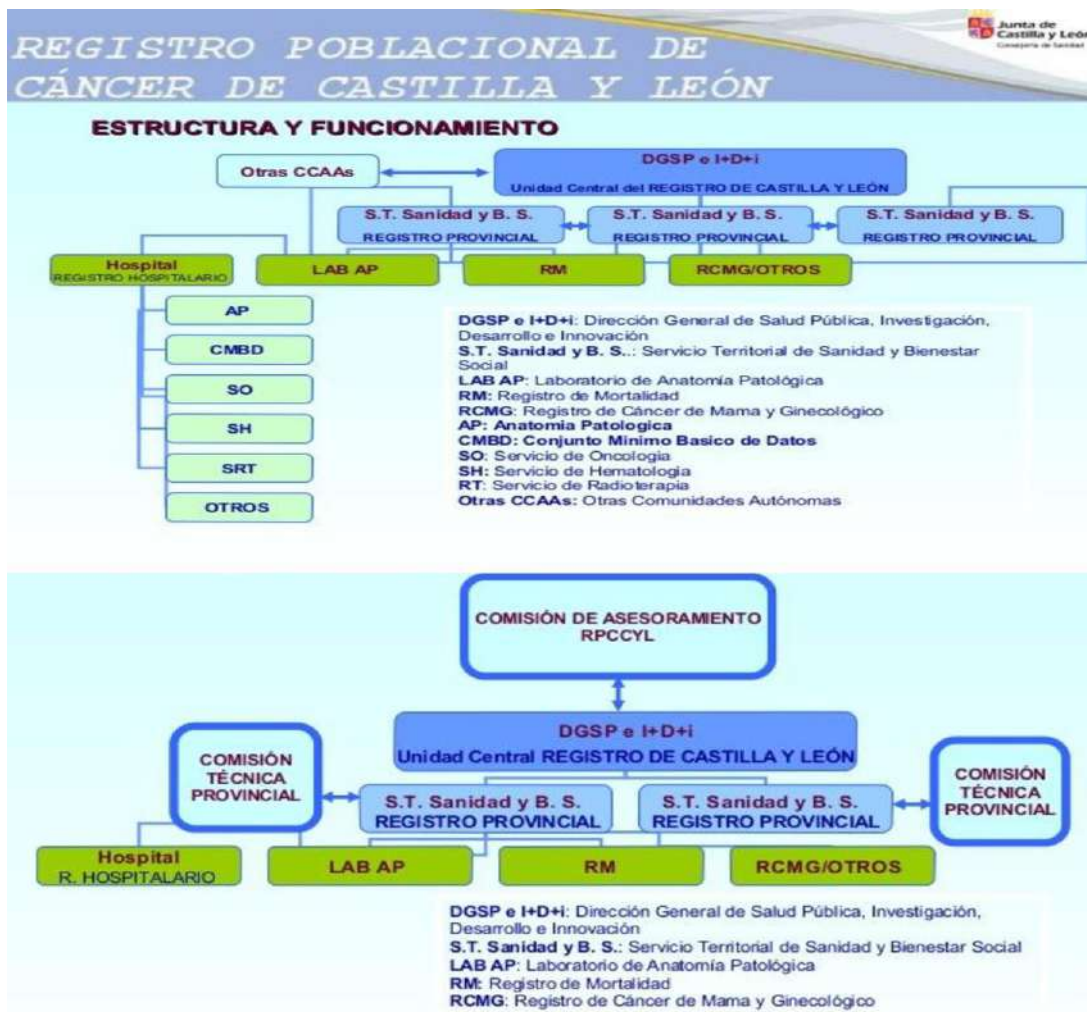


Figura 5.- Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León.

Fuente: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/registro-poblacional-cancer>

El PBCRs CyL acumula casi 100.000 notificaciones de tumores desde el inicio de su actividad en el 2005. En nuestra C.A. durante el año 2013, las enfermedades oncológicas afectaron más a los varones (60%), especialmente a partir de los 50 años. El 68% de los cánceres registrados en hombres se presentaron en mayores de 65 años, siendo el tumor más frecuente el CaP (21,9%), ocupando el 2º puesto en frecuencia en la población general de Castilla y León (13,2%)²⁶.

La Red Española de Registros de Cáncer *REDECAN* se constituyó a finales del 2010 con el objetivo de crear una base de datos conjunta sobre incidencia, supervivencia y prevalencia del cáncer en España, que asegurase la máxima calidad y la actualización de la información. Los datos eran aportados por los PBCRs de Albacete, Asturias, Canarias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, País Vasco, Gerona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona. Estando los datos de incidencia mucho más actualizados que los del Informe GLOBOCAN, aunque solo cubran al 30% de la población, al igual que sucede con otros países próximos como Francia o Italia²⁷.

La *Incidencia del cáncer en cinco continentes (CI5)*²⁸ proporciona datos de los PBCRs de todo el mundo. La publicación del Volumen X comprendió datos de 290 registros que cubrían 424 poblaciones en 68 países en el periodo de registro 2003-2007. La proporción de la población mundial cubierta fue del 14% siendo el nivel de cobertura menor en África (2%), Asia (6%) y América Central y del Sur (8%), en relación a Europa (42%), Oceanía (78%) y América del Norte (95%). En regiones de medianos y bajos recursos de África, Asia y América Latina la cobertura estaba por debajo del 10% y en algunas de ellas, todavía no se habían establecido registros y en otras los PBCRs eran la única fuente de información por la ausencia de un certificado de defunción regular y seguro. Con un número cada vez mayor de PBCRs de alta calidad, la información recogida en CI5 se perfila como tremendamente valiosa, permitiendo comprender los patrones y tendencias del cáncer y estimar su CE mundial y; dar testimonio de la variabilidad en las tasas de distintos tipos de cáncer en diferentes poblaciones entre y dentro de los continentes. La *Iniciativa Global para el desarrollo del cáncer (GICR)*, pretende ser una solución para apoyar el desarrollo de registros en países de bajos y medianos ingresos y, asegurar el cumplimiento del apoyo en esta tarea de las principales organizaciones internacionales. La OMS se ha comprometido a utilizar la GICR como una herramienta que ayude a los estados miembros a conseguir los objetivos en el Marco de Monitoreo Global (Figuras 6, 7).

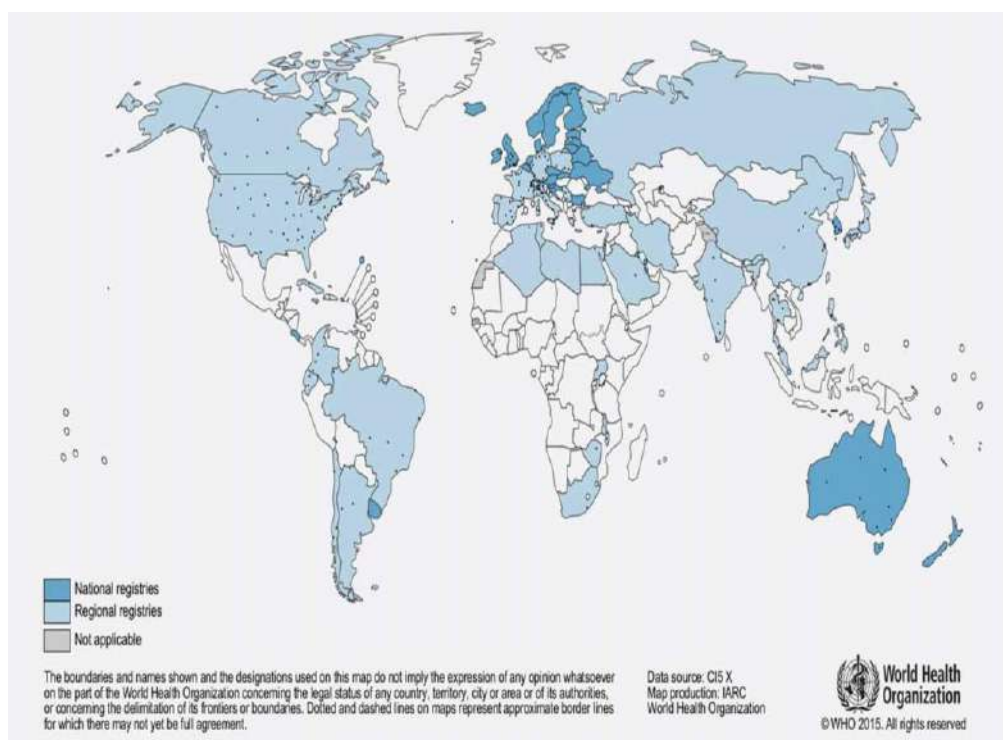


Figura 6.- Mapa global de registros incluidos en CI5 Volumen X, con las principales ciudades marcadas.
Fuente: Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int. J. Cancer*; 2015(137):2060-2071. DOI: 10.1002/ijc.29670

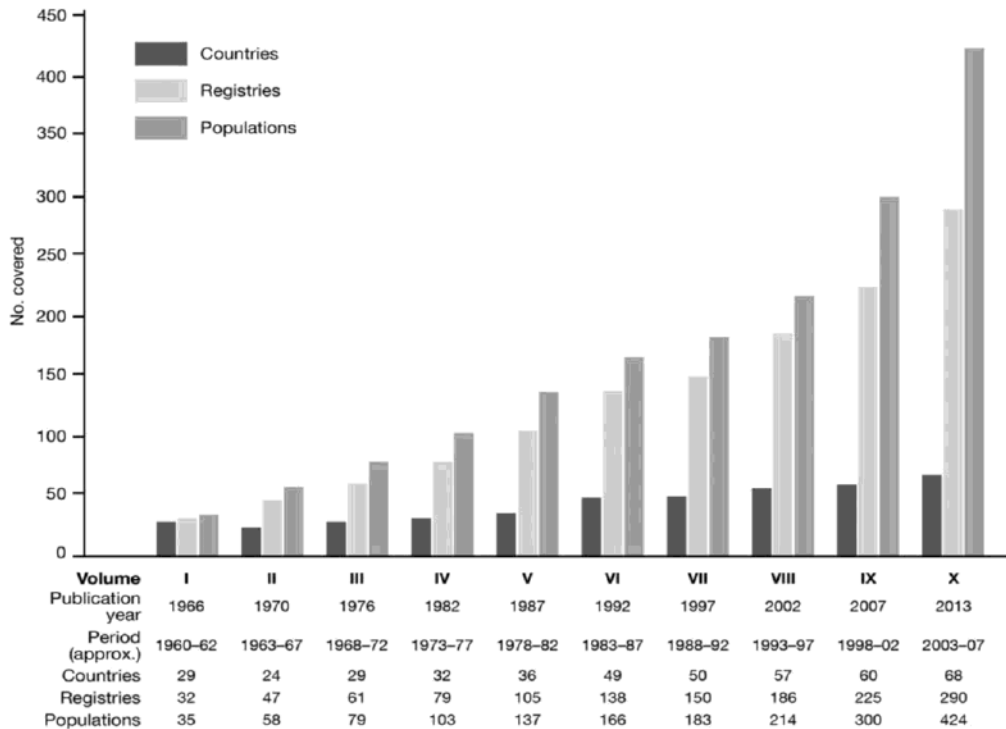


Figura 7.- Cobertura de registro en términos número de países, de registros y de poblaciones incluidas en CI5 Volúmenes I-X. Fuente: Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int. J. Cancer*; 2015(137):2060-2071. DOI: 10.1002/ijc.29670

En 2014 se publicó el informe GLOBOCAN 2012²⁹, con los datos del año 2012 a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia (1, 3 y 5 años) y mortalidad por cáncer de los 28 tipos de cáncer más frecuentes de 184 países. El cáncer seguía siendo una de la principales causa de enfermar y morir, con aproximadamente 14,1 millones de casos nuevos, de los cuales 8 millones (57%) se produjeron en regiones poco desarrolladas (África, Asia [excepto Japón], Iberoamérica, Caribe, Melanesia, Micronesia y Polinesia en Oceanía). Las tasas de incidencia fueron un 25% más altas en varones y variaron de 79 por 100.000 habitantes/año en África occidental a 365 por 100.000 habitantes/año en Australia/Nueva Zelanda (contribuyendo el CaP a estas altas tasas)³⁰. En Europa se diagnosticaron 2.634.582 nuevos casos de cáncer, de los cuales 1.434.263 fueron en varones y en España de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos/100.000 habitantes/año y, un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años del 25,1%^{5,11}. Teniendo en cuenta las previsiones proporcionadas por Naciones Unidas, se calcula que en 2020 se diagnosticaran 246.713 casos nuevos de cáncer en España, de los cuales 148.998 serán en varones. En las próximas décadas, se prevé según estimación poblacional que el número de casos nuevos a nivel mundial probablemente aumentara en un 70%, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035⁵ (Tablas 2, 3).

| AÑO | NÚMERO ESTIMADO DE NUEVOS CÁNCERES (TODAS EDADES) | HOMBRE | MUJER | AMBOS SEXOS |
|------|---|---------|--------|-------------|
| 2012 | | 128.550 | 86.984 | 215.534 |
| | <65 años | 46.202 | 39.225 | 85.427 |
| | ≥65 años | 82.348 | 47.759 | 130.107 |
| 2020 | Todas las edades | 148.998 | 97.715 | 246.713 |
| | <65 años | 54.031 | 43.251 | 97.282 |
| | ≥65 años | 94.967 | 54.464 | 149.431 |

Tabla 2.- Incidencia de cáncer en España en 2012 y predicción para 2020 por grupos de edad y sexo. Fuente: Globocan 2012 (IARC)

| AÑO | NÚMERO ESTIMADO DE NUEVOS CÁNCERES (TODAS EDADES) | HOMBRE | MUJER | AMBOS SEXOS |
|------|---|------------|------------|-------------|
| 2012 | | 7.410.376 | 6.657.518 | 14.067.894 |
| | <65 años | 3.537.216 | 3.846.166 | 7.383.382 |
| | ≥65 años | 3.873.160 | 2.811.352 | 6.684.512 |
| 2035 | | 13.142.205 | 10.838.653 | 23.980.858 |
| | <65 años | 5.043.994 | 5.246.930 | 10.290.924 |
| | ≥65 años | 8.098.211 | 5.591.723 | 13.689.934 |
| | Cambio demográfico | 5.371.829 | 4.181.135 | 9.912.964 |
| | <65 años | 1.506.778 | 1.400.764 | 2.907.542 |
| | ≥65 años | 4.225.051 | 2.780.371 | 7.005.422 |

Tabla 3.- Estimación del número de nuevos casos en el mundo para el año 2012 y predicción para el año 2035. Fuente: Globocan 2012. Global Cancer Observatory IARC 2018

La incidencia de cáncer en España en hombres en 2012 se encuentra entre las más altas respecto del resto del mundo (similar al resto de los países más desarrollados, superior a la tasa mundial). Su propensión ha sido la de aumentar lentamente a lo largo de los últimos 30 años. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones a nivel global en 2012 fueron el cáncer de pulmón, próstata, colorrectal, estómago e hígado y en España el de próstata, pulmón, colorrectal, vejiga y gástrico, siguiendo en años posteriores la misma tendencia (tabla 4, figura 8)^{5, 27, 29}.

| | AMBOS SEXOS | HOMBRES | MUJERES |
|----|-------------|-------------|-------------|
| 1º | COLON | PULMÓN | MAMA |
| 2º | PRÓSTATA | PRÓSTATA | COLORRECTAL |
| 3º | PULMÓN | COLORRECTAL | PULMÓN |
| 4º | MAMA | ESTÓMAGO | CÉRVIX |
| 5º | VEJIGA | HÍGADO | ESTÓMAGO |

Tabla 4.- Incidencia de Cáncer a nivel global en 2012. Fuente: Las predicciones poblacionales fueron realizadas por el proyecto GLOBOCAN a partir de la revisión 2012, perspectivas población mundial Naciones Unidas

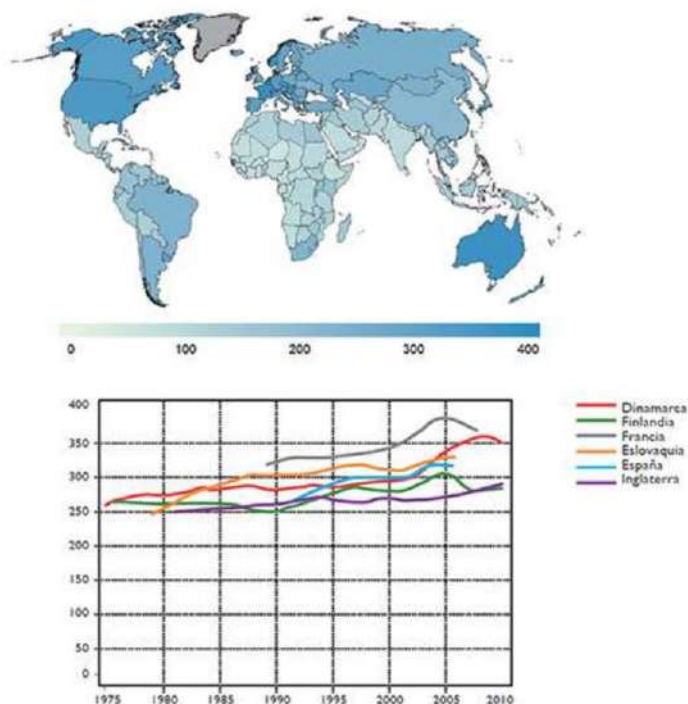


Figura 8.- Incidencia de Cáncer en hombres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años. Todos los cánceres excluyendo cáncer de piel no melanoma. Fuente: Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: ARC.

Centrándonos en el CaP, a lo largo de los últimos 30 años distintos investigadores han analizado su incidencia en nuestro país:

- *Larrañaga N et al*^{β1}, analizaron la evolución de la incidencia de CaP en 13 PBCRs que cubrían 27,7% (5. 576.387 hombres) del total de la población masculina española (Censo 2001) durante el periodo 1975 a 2004. Identificaron un total de 58.559 casos incidentes de CaP, con unas tasas estandarizadas por edad que aumentaron durante el periodo de estudio de 31,5 a 86,6 casos por 100.000 varones/año. Se observó que la incidencia de CaP aumentó un 1,3% anual de 1975 a 1990 y un 7,3% anual a partir de entonces, siendo el porcentaje de incremento bajo y similar en los varones de 45 a 65 años y mayores de 65 años hasta 1990 y a partir de esa fecha más pronunciado en los más jóvenes. A pesar de que la población cubierta se encontraba principalmente en el norte y este del país y que el año de inicio de recogida de los datos podía variar ampliamente entre los registros; no se observó una disminución en la tendencia de la incidencia global al final del periodo de estudio, como resultado del diagnóstico precoz de los hombres más jóvenes y sólo se vio una reducción de la incidencia entre los grupos de mayor edad.
- *Cabanés A et al*^{β2} estudiaron la incidencia del CaP en el periodo de 1998 a 2002. Las tasas de incidencia de Cuenca y Granada (44-48 casos/100.000 hombres-año), variaron con respecto a las del País Vasco, Gerona, Canarias y Navarra (84-89 casos/100.000 hombres-año). Siendo el CaP el tumor más frecuente en los Registros de Albacete, País Vasco, Canarias, Cuenca, Gerona y Navarra. Además, el Registro de Navarra sufrió el mayor aumento en el número de casos diagnosticados de CaP en los últimos 20 años (que reflejaba el aumento del uso del PSA).
- En el periodo 1995 -2005 *Galceran J et al*¹¹ observaron, un 35,4% de aumento del número de casos incidentes de cáncer global (14% población, 9% edad y 12,4% FR); siendo el CaP con 116,3% de casos incidentes (22,5% población, 10,1% edad y 83,8% FR), el más influyente que explicaba el aumento general de los FR. Durante el periodo 2005-2015 la estimación total de casos incidentes del 20,6% fue claramente más baja (6,7% población, 15,4% envejecimiento); siendo del 31,4% el número de casos incidentes de CaP (7,3% población, 16,1% envejecimiento y 8% FR).
- En 2012 el CaP fue el más frecuente (21,67%) entre los varones españoles y europeos, observándose tanto un aumento en el número de diagnósticos en nuestro país (27.853 casos nuevos) y en Europa (359.942 casos nuevos de un total de 1.434.263 varones), como un incremento en las tasas de incidencia ajustada a la población estándar europea (103,4 por 100.000 habitantes/año en 2012, si la comparamos con 54,1 por 100.000 habitantes/año en el periodo 1993-1997, 78,3 por 100.000 habitantes/año en el periodo 1998-2002 o 96,4 por 100.000 habitantes/año en el periodo 2003-2007); estando muy por debajo del promedio (103,4 vs 110,8 por 100.000 habitantes/año), debido a las dificultades que presenta este tipo de cáncer para la estimación de la incidencia en los distintos países europeos, complicando su comparación; a pesar de presentar una tasa global de 469,6 ligeramente superior a la media europea (453 por 100.000 habitantes/año) (Figura 9, tablas 5, 6, 7)^{5,10,11,27,29}.

| Cáncer | Incidencia ¹ | | | Mortalidad ¹ | | | Prevalencia a 5 años ² | | |
|---|-------------------------|-------|----------|-------------------------|-------|----------|-----------------------------------|-------|----------|
| | Número | (%) | ASR (VV) | Número | (%) | ASR (VV) | Número | (%) | ASR (VV) |
| Labio y cavidad oral | 4098 | 1.9 | 4.7 | 1117 | 1.1 | 1.2 | 11811 | 2.0 | 29.8 |
| Nasofaringe | 350 | 0.2 | 0.5 | 188 | 0.2 | 0.2 | 909 | 0.2 | 2.3 |
| Otros faringeos | 1530 | 0.7 | 2.1 | 765 | 0.7 | 1.0 | 3792 | 0.7 | 9.6 |
| Esófago | 2090 | 1.0 | 2.5 | 1728 | 1.7 | 1.9 | 2238 | 0.4 | 5.7 |
| Estómago | 7810 | 3.6 | 7.8 | 5389 | 5.2 | 4.9 | 12611 | 2.2 | 31.8 |
| Colorrectal | 32240 | 15.0 | 33.1 | 14700 | 14.3 | 12.3 | 89705 | 15.4 | 226.3 |
| Hígado | 5522 | 2.6 | 5.9 | 4536 | 4.4 | 4.3 | 5506 | 0.9 | 13.8 |
| Vesícula biliar | 2002 | 0.9 | 1.7 | 1174 | 1.1 | 0.9 | 1905 | 0.3 | 4.8 |
| Páncreas | 6367 | 3.0 | 6.3 | 5720 | 5.6 | 5.5 | 3437 | 0.6 | 8.7 |
| Laringe | 3182 | 1.5 | 4.1 | 1321 | 1.3 | 1.5 | 11200 | 1.9 | 28.3 |
| Pulmón | 26715 | 12.4 | 30.3 | 21118 | 20.6 | 22.8 | 28148 | 4.8 | 71.0 |
| Melanoma | 5004 | 2.3 | 6.9 | 967 | 0.9 | 1.0 | 19792 | 3.4 | 49.9 |
| Sarcoma de Kaposi | 316 | 0.1 | 0.4 | 24 | 0.0 | 0.0 | 880 | 0.2 | 2.2 |
| Mama | 25215 | 11.7 | 67.3 | 6075 | 5.9 | 11.9 | 104210 | 17.9 | 516.2 |
| Cuello de útero (cérvix) | 2511 | 1.2 | 7.8 | 848 | 0.8 | 2.1 | 8867 | 1.5 | 43.9 |
| Cuerpo del útero | 5121 | 2.4 | 11.6 | 1211 | 1.2 | 1.9 | 19272 | 3.3 | 95.5 |
| Ovario | 3236 | 1.5 | 7.7 | 1878 | 1.8 | 3.7 | 7925 | 1.4 | 39.3 |
| Próstata | 27853 | 12.9 | 65.2 | 5481 | 5.3 | 8.6 | 102559 | 17.6 | 527.3 |
| Testículo | 823 | 0.4 | 3.5 | 42 | 0.0 | 0.1 | 3242 | 0.6 | 16.7 |
| Riñón | 6474 | 3.0 | 7.8 | 2295 | 2.2 | 2.2 | 18693 | 3.2 | 47.2 |
| Vejiga | 13789 | 6.4 | 13.9 | 5007 | 4.9 | 4.0 | 47225 | 8.1 | 119.2 |
| Cerebro, sistema nervioso | 3717 | 1.7 | 5.1 | 2668 | 2.6 | 3.3 | 3187 | 0.5 | 8.0 |
| Tiroides | 2059 | 1.0 | 3.4 | 286 | 0.3 | 0.3 | 8097 | 1.4 | 20.4 |
| Linfoma Hodgkin | 1150 | 0.5 | 2.3 | 212 | 0.2 | 0.3 | 3644 | 0.6 | 9.2 |
| Linfoma no Hodgkin | 6130 | 2.8 | 7.5 | 2337 | 2.3 | 2.2 | 16342 | 2.8 | 41.2 |
| Mieloma múltiple | 2420 | 1.1 | 2.3 | 1675 | 1.6 | 1.4 | 5730 | 1.0 | 14.5 |
| Leucemia | 5190 | 2.4 | 6.5 | 3212 | 3.1 | 3.0 | 11040 | 1.9 | 27.9 |
| Todos los cánceres excl. cáncer de piel no melanoma | 215534 | 100.0 | 249.1 | 102762 | 100.0 | 98.1 | 581688 | 100.0 | 1467.9 |

Tabla 5.- Estimación sobre la incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años de ambos sexos en los tumores más frecuentes en España 2012. Fuentes: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.

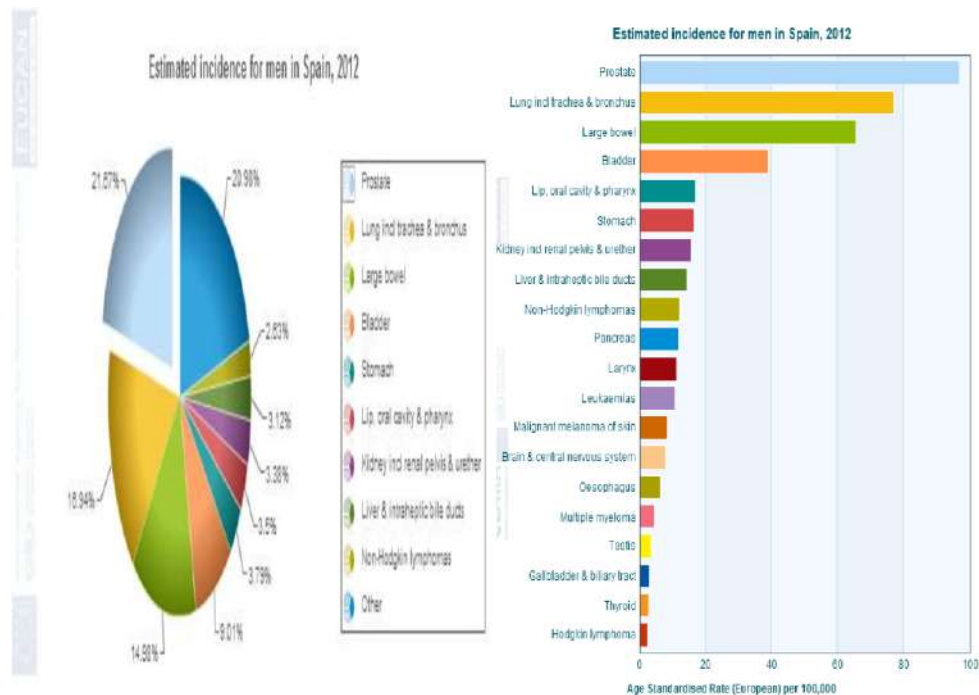


Figura 9.- Estimación de la incidencia CaP en los hombres en el año 2012 en España. Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.

| TIPOS DE CÁNCER | 1993-1997 | 1998-2002 | 2003-2007 | 2014 | VARIACIÓN 2003-2007 Y 2014 |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|--------------|----------------------------|
| PRÓSTATA | 54,1 | 78,3 | 96,4 | 103,4 | 7,3% |
| TODOS | 443,3 | 476,3 | 489,3 | 483,3 | -1,2% |

Tabla 6.- Tasas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la población estándar europea por tipo de tumor y periodo cronológico; con proyección 2014 y porcentaje de variación entre 2003-2007 y 2014. España. Hombres. Fuente: Galceran J, Ameijilde A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, y colaboradores. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia de cancer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014

| PAÍS | CANCER DE PRÓSTATA | TOTAL |
|-----------------|--------------------|--------------|
| ALEMANIA | 114,1 | 463,2 |
| AUSTRIA | 110,0 | 423,9 |
| BÉLGICA | 134,6 | 525,1 |
| BULGARIA | 37,1 | 367,0 |
| CHIPRE | 85,9 | 322,3 |
| DINAMARCA | 138,4 | 515,0 |
| ESLOVAQUIA | 78,3 | 488,9 |
| ESLOVENIA | 124,9 | 514,0 |
| ESPAÑA | 103,4 | 469,6 |
| ESTONIA | 145,4 | 471,4 |
| FINLANDIA | 145,2 | 423,3 |
| FRANCIA | 187,5 | 550,7 |
| GRECIA | 34,2 | 289,0 |
| HOLANDA | 124,5 | 474,2 |
| HUNGRÍA | 56,6 | 500,3 |
| IRLANDA | 168,7 | 499,6 |
| ITALIA | 100,9 | 447,8 |
| LETONIA | 127,2 | 472,7 |
| LITUANIA | 93,8 | 454,1 |
| LUXEMBURGO | 118,3 | 451,6 |
| MALTA | 78,4 | 396,7 |
| POLONIA | 55,3 | 389,7 |
| PORTUGAL | 95,1 | 429,7 |
| REPUBLICA CHECA | 110,3 | 503,4 |
| REINO UNIDO | 111,1 | 415,8 |
| RUMANIA | 37,9 | 381,6 |
| SUECIA | 175,2 | 427,8 |
| TOTAL UE-27 | 110,8 | 452,9 |

Tabla 7.- Age-standardized cancer incidence rates to the European standard population of prostate cancer of cancer and all cancers in the European Union countries (UE-27) in 2012; men. The presented value corresponds to the sum of REDECAN estimates of all types of cancer except non-melanoma skin cancer take away those of urinary bladder plus the EUCAN estimate of the urinary bladder. The value of the REDECAN estimate for all types of cancer except non melanoma skin cancer is 485.2. Fuente: Galceran J, Ameijde A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. 2017. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

La incidencia de CaP en una población depende de los FR no modificables (edad, raza e historia familiar de la enfermedad), pero también de los modificables (utilización libre o restringida del PSA como marcador tumoral, criterios para la indicación de la biopsia y la técnica utilizada) que pueden explicar parcialmente las diferencias encontradas en los registros. Se ha observado un aumento en su incidencia en todos los registros españoles, que ha sido atribuido al incremento de

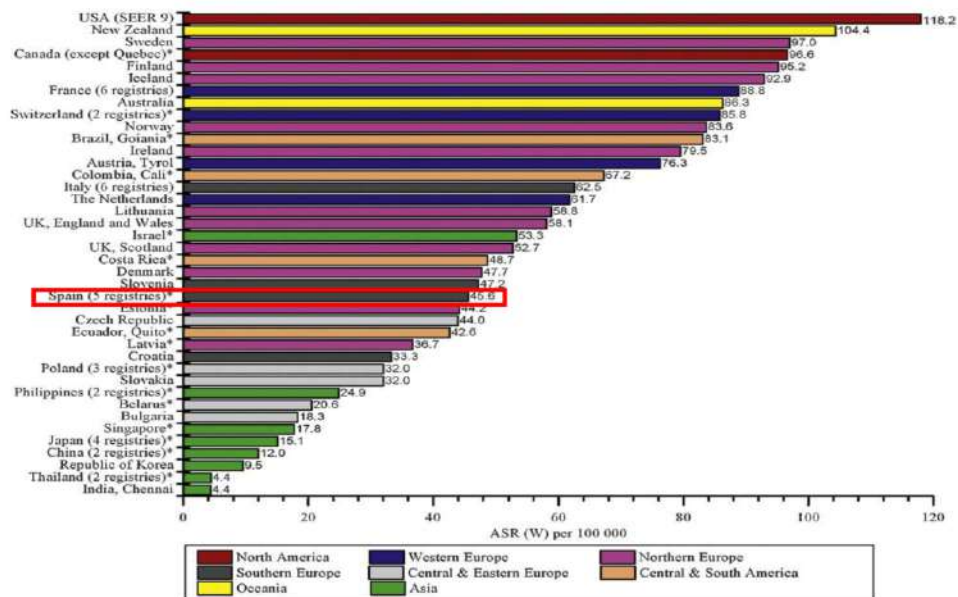
la esperanza de vida (con el consiguiente aumento de la edad poblacional), a la utilización desde finales de 1980 del marcador PSA, que ha permitido su diagnóstico en fase preclínica aumentando el número de casos diagnosticados y; a la mejora y extensión de los métodos de diagnóstico por imagen. Pese a ello, dada la escasa cobertura actual de los PBCRs españoles (menos del 30% de la población), se desconoce su incidencia y tendencia real^{6, 23}.

Las diferencias internacionales en el diagnóstico del CaP son muy probablemente el mayor contribuyente a la variación de sus tasas de incidencia. La prueba del PSA, que se introdujo en muchos países de ingresos altos entre mediados de 1980 y principios de 1990 (incluyendo países nórdicos, EEUU, Canadá y Australia), ha demostrado que aumento su detección en un 81% en comparación con el tacto rectal (TR) y, revelo cánceres indolentes que de otro modo podrían haber quedado sin diagnosticar. Antes de la introducción del PSA, el diagnóstico de CaP era un hallazgo incidental tras el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia benigna prostática (HBP) mediante resección transuretral prostática (RTUP)³³. En los últimos 20 años, las altas tasas de CaP en las áreas más desarrolladas han sido debidas probablemente a los resultados de la RTUP y a la utilización del PSA, junto con los avances en la tecnología diagnóstica con mejoras importantes en las pruebas de imagen y en la biopsia. Se ha estimado que del 23 al 42% de los casos de CaP en Europa y los EEUU han resultado del sobrediagnóstico debido a la prueba de PSA³⁴. Sin embargo, las diferencias en la prueba del PSA y en los procedimientos quirúrgicos no pueden explicar plenamente estas variaciones; por tanto, otros factores, como la occidentalización de la dieta, un estilo de vida más sedentario y mayores niveles de obesidad también pueden haber jugado un papel en las amplias modificaciones de las tasas de incidencia de CaP en todo el mundo, aunque no han sido aclarados hasta ahora los FR determinantes específicos³⁵.

A través de distintos estudios, se ha analizado la incidencia del CaP a nivel internacional:

- El estudio de *Center MM et al*⁶⁵, estimó que casi 899.000 casos de CaP ocurrieron en 2008 en todo el mundo, con un 72% de los casos en países desarrollados (todas las regiones de Europa más Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda y Japón), que representaban menos del 20% de la población mundial. Observaron un aumento de las tasas en 32 de los 40 países, con una variación del 2-3% en Suecia, Reino Unido y Tailandia al 12-16% en China, República de Corea y Lituania. En los 8 países restantes se estabilizaron, incluyendo EEUU, Canadá (excepto Quebec), Australia y Nueva Zelanda; así como varios países de América del Sur, el norte de Europa y Asia. Se vieron las tasas más altas en Australia, Nueva Zelanda, Europa occidental, América del Norte y el Caribe y; las más bajas en el centro-sur de Asia, en el norte de África y en Asia oriental. Las más elevadas pertenecían por lo general a áreas con recursos más elevados que incluían América del Norte, Australia, Nueva Zelanda, Europa occidental y septentrional (Figura 10,11). Aunque el CaP fue el más comúnmente diagnosticado en los hombres en muchos países

(incluyendo Australia, Nueva Zelanda, América del Norte y América del Sur, así como la mayor parte de Europa occidental-septentrional y partes de África subsahariana) [Figura 12], sólo en unos pocos (Caribe, América del Sur y África subsahariana), se evaluó como la causa más común de muerte.



Source: Cancer Incidence in Five Continents *Average of rates for four or fewer years in the time period 2000-2004

Figura 10.- Las tasas de Incidencia de CaP, registros, 2000-04. Fuente: Ferlay J, et al. Cancer in five continents, volumes I to IX. IARC Cancer Base No.9.Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization Web site: <http://ci5.iarc.fr>

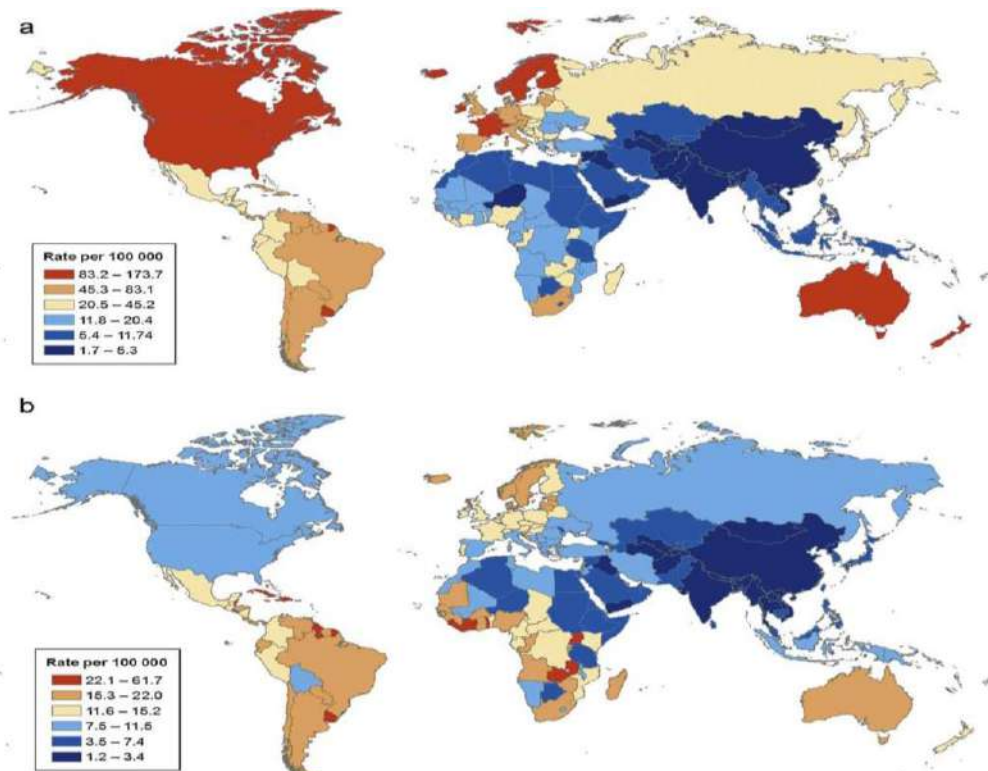


Figura 11.- (a) Variación internacional en las tasas de Incidencia de CaP estandarizada edad. (b) Variación internacional en las tasas de mortalidad del CAP estandarizada edad. Fuente: GLOBOCAN 2008.

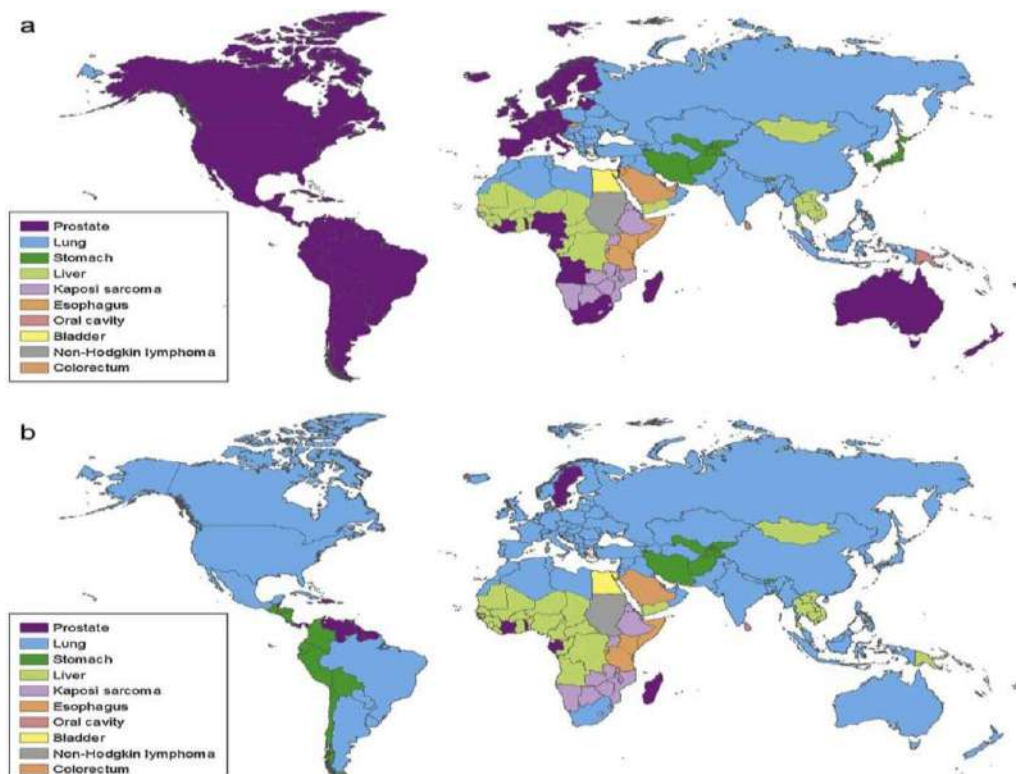


Figura 12.- (a) El cáncer más comúnmente diagnosticado entre los hombres en todo el mundo, de 2008. (b) Las principales causas de muerte por cáncer entre los hombres en todo el mundo en 2008. Fuente: GLOBOCAN 2008

- *Ferlay J et al*⁶⁻⁷ llevaron a cabo un análisis de la incidencia del CaP en los países de la Unión Europea (UE):
 - El CaP fue en 2006, la forma más frecuente de cáncer (301.500 casos [24,1%]), seguido del de pulmón (194.000 casos [15,5%]) y el colorrectal (163.100 casos [13%]). La estimación de la incidencia oscilo entre 182 y 51 casos por 100.000 habitantes/año en Irlanda y Polonia respectivamente. En España se situó en 77,2 casos por 100.000 varones/año, posicionando a nuestro país en una situación intermedia-baja en el contexto de la UE.
 - Europa presento una CE por cáncer muy significativa en 2012; es decir, una cuarta parte de la observada en 2008, a pesar de que su población solo representaba una 9ª parte de la población mundial. El número de casos de CaP fue de 417.000 (12,1%), suponiendo la 3ª localización más frecuente de cáncer y la 1ª en varones (22,8%) y; representando junto con el cáncer de mama, colorrectal y pulmón el 50,5% de la CE por cáncer. Las tasas de incidencia variaron de 25 a 193/100.000 habitantes/año, situándose las más altas en el Norte y en Europa occidental (Noruega con 193/100.000 habitantes/año y Francia con 187/100.000 habitantes/año); y las más bajas en Europa Central y del Este (Republica de Moldavia con 30/100.000 habitantes/año y Albania con 25/100.000 habitantes/año) [Figura 13].

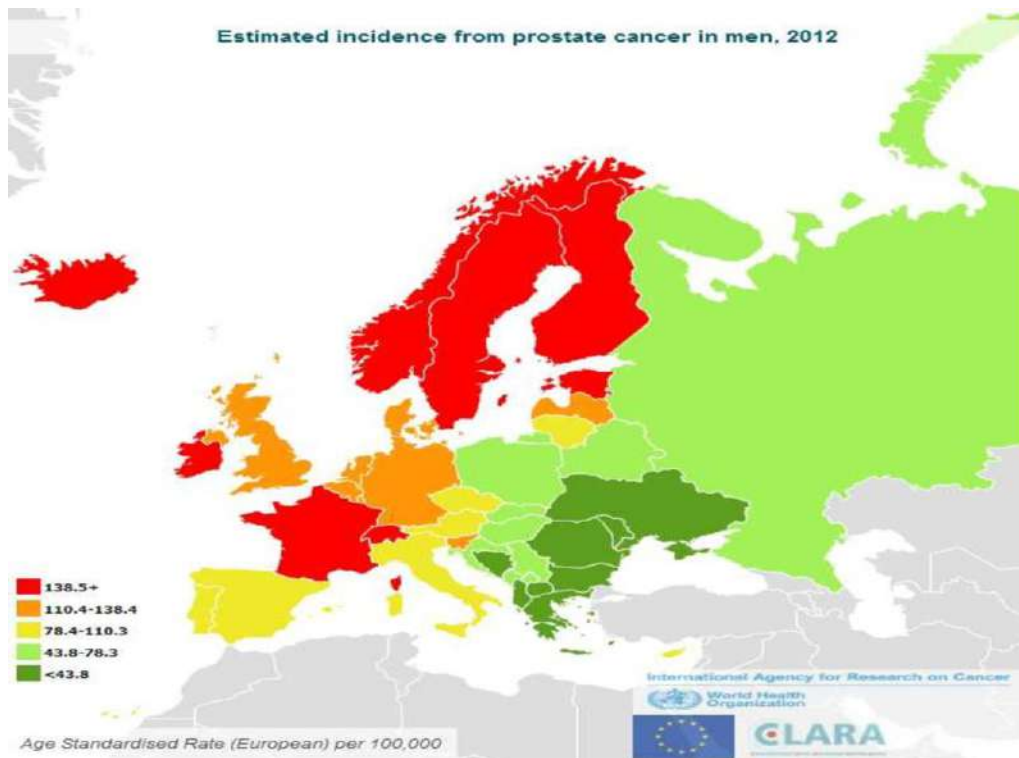
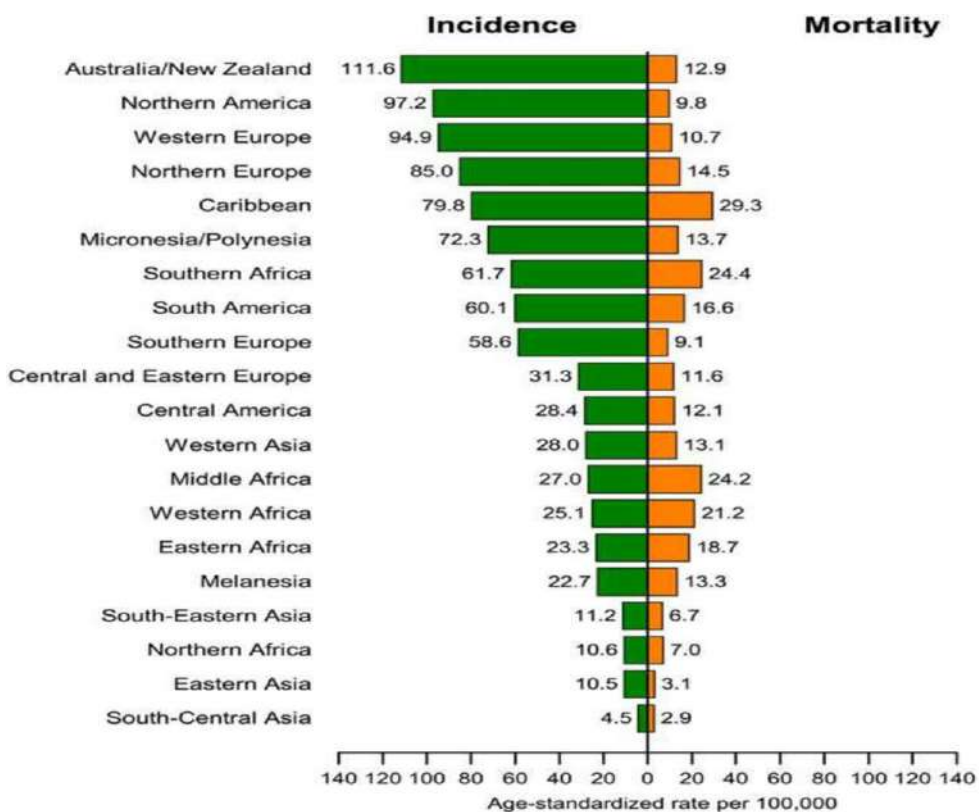
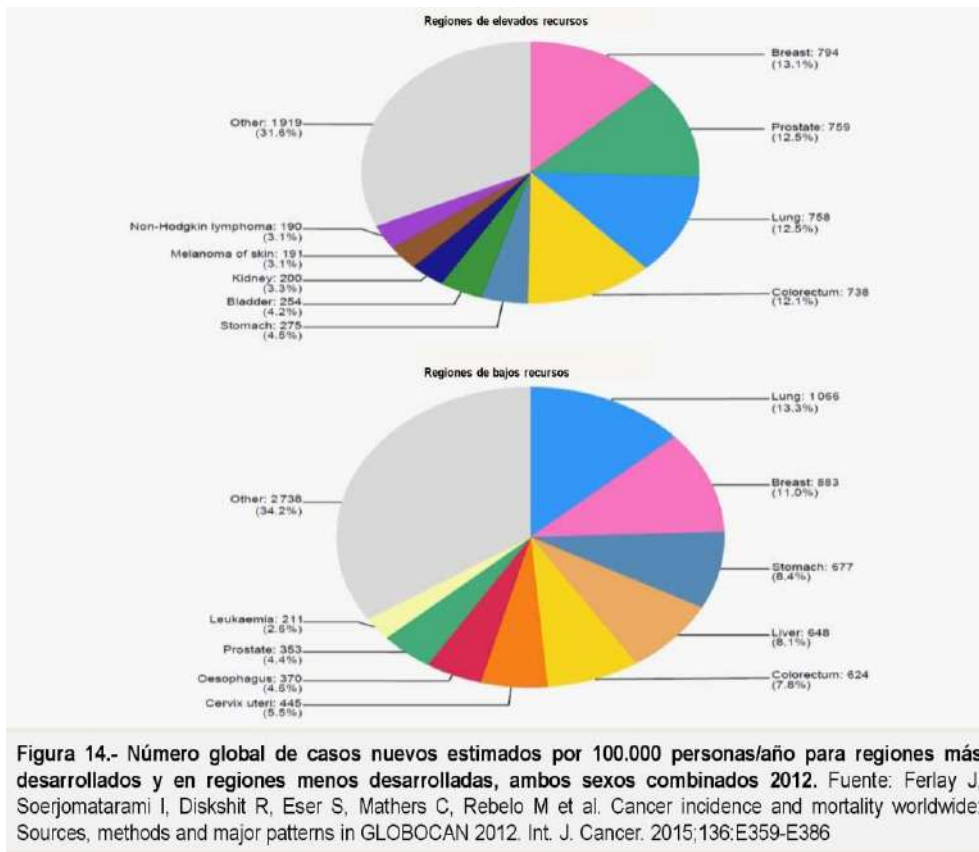
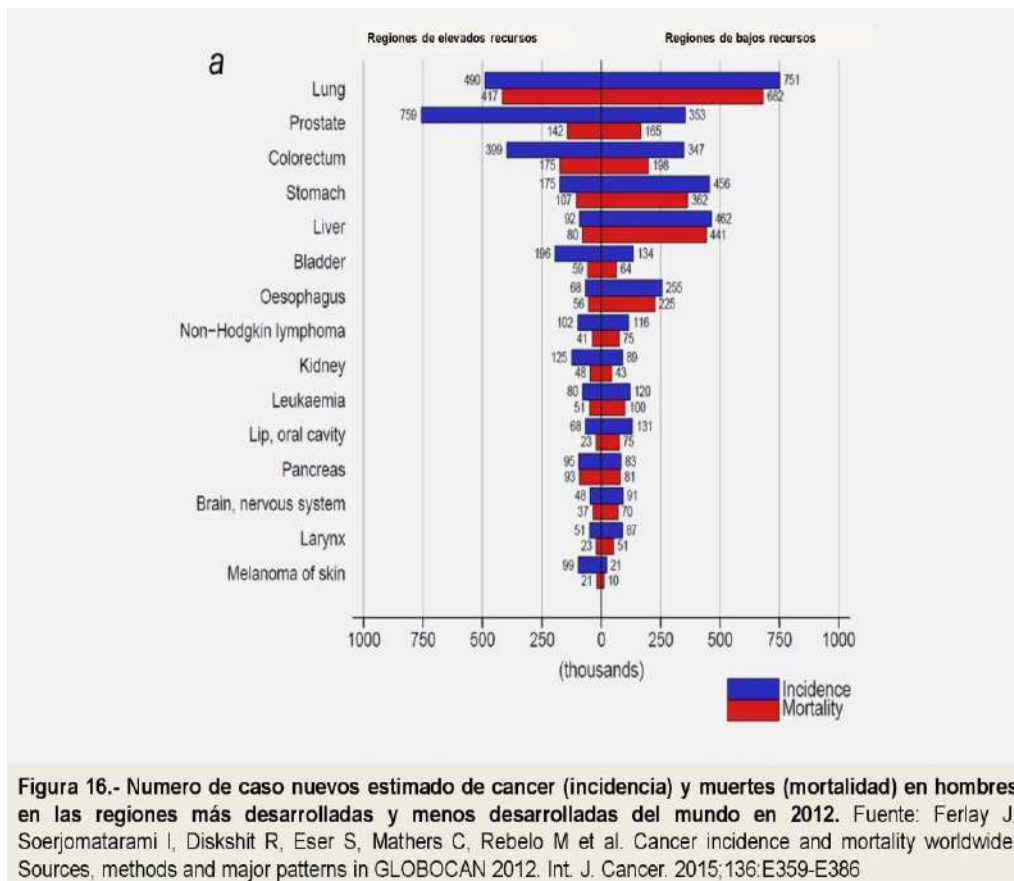


Figura 13.- Estimación de la Incidencia del CaP Europa en varones, 2012. Fuentes: Ferlay J, et al. La incidencia del cáncer de próstata y patrones de mortalidad en Europa: las estimaciones para 40 países en 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (6): 1.374 a 403. doi: 10.1016 / j.ejca.2012.12.027. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Las estimaciones de la prevalencia del cáncer global para 27 sitios en la población adulta en 2008. *Int J Cancer*. 2013 01 de marzo; 132 (de 5): 1133-1145. doi: 10.1002 / ijc.27711. Epub 2012 26 de julio.

- En 2012 el CaP fue el 2º más frecuentemente diagnosticado y la 5ª causa de muerte entre los hombres a nivel mundial con una estimación de 1,1 millones de nuevos casos³⁸. En el estudio de *Torre LA et al*³⁹ se observó que en las regiones con recursos más elevados, el 55% de la incidencia era debida a los cánceres de mama femenino, pulmón, colorrectal y CaP; siendo este último el más frecuentemente diagnosticado, produciéndose aproximadamente el 67-70% de todos los nuevos casos de CaP en una población masculina que sólo suponía el 17% del total. Así mismo, se apreció una variación en las tasas de incidencia de más de 25 veces entre los países, siendo las más altas en Australia/Nueva Zelanda (111,6 por 100.000 habitantes/año), América del Norte (97,2 por 100.000 habitantes/año), Europa Occidental y Septentrional (94,9 y 85 por 100.000 habitantes/año respectivamente), en algunos países de Caribe (79,8 por 100.000 habitantes/año), África meridional (61,7 por 100.000 habitantes/año) y Sudamérica (60,1 por 100.000 habitantes/año) y; las más bajas en poblaciones de Asia (10,5 por 100.000 habitantes/año en el Este y 4,5 por 100.000 habitantes/año en el Sur) [Figura 14,15,16]³⁰.





Por último, debemos referirnos a dos ensayos clínicos llevados a cabo en España que son pertinentes para nuestro trabajo de investigación:

- Bajo el patrocinio de la Asociación Española de Urología (AEU) *Cózar JM et al*⁴⁰, propusieron la creación del primer registro nacional de CaP en 2010. Se diseñó un estudio epidemiológico en el que participaron 25 hospitales públicos con área sanitaria conocida, seleccionados asegurándose de que la distribución por edad de la población de referencia de cada hospital fuera muy similar a la media nacional. La finalidad era recoger la totalidad de nuevos casos diagnosticados de CaP que cubriesen aproximadamente al 20% de los varones españoles, para poder estimar la incidencia real y aportar información que no se recogía en los PBCRs (como las características de los pacientes o la calidad de la atención diagnóstica basada en las guías de práctica clínica). Se incluyeron 4.933.940 hombres que representaban el 21,8% de la población masculina. Se diagnosticaron 4.087 nuevos casos CaP con confirmación histológica, lo que correspondía a 19.107 nuevos casos (IC95%; 18.713-19.504) [Tabla 8]. La tasa de incidencia (TI) estimada fue 82,27 por 100.000 varones/año (IC95%; 80,57-83,97); siendo la ajustada a la población estándar europea de 70,75 casos por 100.000 varones/año (IC95%; 68,71-73,17). El 71% eran mayores de 65 años; siendo la edad media de 69 años. El 98,6% de los varones eran caucásicos. El 5,7% tenían antecedentes familiares (93% padres y/o hermanos). El 11,6% presentaban síntomas asociados al tumor y el 39,5%

síntomas del tracto urinario inferior (STUI). El 62,2% mostraban una o más comorbilidades asociadas. En el 34,5% de los pacientes se constató un TR anómalo. En un 98,7%, se llegó al diagnóstico por biopsia prostática transrectal (BPTR), obteniéndose 8 o más cilindros en el 81,8% de los casos y en 18,2% por RTUP, adenomectomía o cistectomía radical. En la ecografía el volumen medio fue de 44,43 cc. La mediana de PSA fue de 8 ng/ml y; su distribución por grupos de edad fue en el 62,9% de los casos un PSA ≤ 10 ng/ml y en el 36,2% > 10 ng/ml. En el 56,52% se obtuvo una puntuación de Gs ≤ 6 , en el 26,7% Gs=7 y en el 16,8% Gs > 7 . En el 89,8% la enfermedad estaba localizada (porcentaje mayor que los datos de la base SEER de EEUU que era 81%), siendo en un 4% metastática (valor similar a los datos SEER de EEUU). Respecto al riesgo D'Amico del CaP localizado, en un 37,5% de los pacientes el riesgo fue bajo, en el 23,1% intermedio y en el 28,6 % alto. Posibles limitaciones fueron, en primer lugar, la tasa de incidencia del CaP estandarizada a la población europea fue menor que la obtenida en estudios anteriores basados en PBCRs y las estimaciones indirectas basadas en datos de mortalidad y supervivencia disponibles, pudiendo ser debido a la utilización de diferentes métodos de estimación, a la distinta distribución geográfica de los centros de referencia participantes en el estudio respecto de los PBCRs y no tener en cuenta los posibles casos diagnosticados en la sanidad privada, aunque el SNS tuviera cobertura universal. En segundo lugar, el diagnóstico o la técnica de recogida de las biopsias pudo no ser homogénea, aunque un elevado porcentaje de los hospitales se adaptaron a los protocolos de las guías de práctica clínica europeas y americanas. En tercer lugar, se detectó un riesgo de sobrediagnóstico, pues el 37,5% de los pacientes diagnosticados eran de bajo riesgo y con otras enfermedades asociadas, donde la ventaja de los tratamientos con intención curativa podía ser menor por el impacto negativo de la expectativa de vida en estos pacientes; siendo menor este dato que en el registro americano CAPSURE que fue del 46%, posiblemente en relación con un cribado menos agresivo. Por último, un diagnóstico precoz o un cribado oportunista había sido efectivo en la reducción de la mortalidad en otros países y podría aplicarse en el 51,7% de los pacientes (grupos de riesgo intermedio (23,1%) o alto [28,6%]), en los que la enfermedad podría complicar el pronóstico. Se concluye que con los datos obtenidos se podría evaluar el impacto del CaP en la administración sociosanitaria, en la planificación de los recursos disponibles y de los gastos asociados, así como en el establecimiento de líneas de investigación sobre el CaP.

Partiendo de este estudio que muestra como las tasas de incidencia de las distintas CC. AA. presentaban desigualdades entre ellas, analizaremos si en el caso de CyL, podrían ser atribuidas a diferencias reales en la incidencia, a que la distribución por edad de los varones en nuestra C.A. fuera distinta a la resto del país o al diferente protocolo diagnóstico utilizado en nuestro centro de referencia (hospital universitario Rio Hortega de Valladolid).

| EDAD | POBLACIÓN ESPAÑA 2010 | % | POBLACIÓN ESTUDIO AJUSTADA A ESPAÑA | FRECUENCIA CAP | TASA CaP AJUSTADA A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA | CASOS EXTRAPOLADOS A ESPAÑA |
|--------------|-----------------------|------------|-------------------------------------|----------------|---|-----------------------------|
| <45 | 14.060.064 | 60,54 | 2.986.780 | 7 | 0,23 | 32,95 |
| 45-49 | 1.773.465 | 7,64 | 376.737 | 44 | 11,68 | 207,13 |
| 50-54 | 1.536.718 | 6,62 | 326.445 | 124 | 37,98 | 583,72 |
| 55-59 | 1.285.336 | 5,53 | 273.044 | 325 | 119,03 | 1.529,92 |
| 60-64 | 1.197.171 | 5,15 | 254.315 | 674 | 265,03 | 3.172,81 |
| 65-69 | 1.000.448 | 4,31 | 212.525 | 936 | 440,42 | 4.406,16 |
| 70-74 | 800.240 | 3,45 | 169.995 | 860 | 505,90 | 4.048,16 |
| 75-79 | 754.755 | 3,25 | 160.332 | 753 | 469,65 | 3.544,70 |
| ≥80 | 817.988 | 3,52 | 173.765 | 336 | 193,36 | 1.581,70 |
| TOTAL | 23.226.185 | 100 | 4.933.940 | 4.059 | 82,27 | 19.107,46 |

Tabla 8- Tasas de Incidencia de CaP por grupos de edad, año 2010 (Estudio AEU-2010)

Adaptada de Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. Actas Urol Esp 2012; 37 (1): 12-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2012.06.006>

- Posteriormente, *Virseda-Rodríguez AJ et al¹* se plantearon conocer la incidencia real de CaP en las diferentes áreas sanitarias de la C. A. CyL. A través de un estudio multicéntrico de casos incidentes, en el que participaron 7 de las 9 áreas sanitarias y 11 hospitales de un total de 14. Se recogieron de forma retrospectiva los datos de los varones diagnosticados de CaP con confirmación histopatológica en el año 2014, que constituían el 87,32% de la población diana. Los datos demográficos comunitarios y nacionales fueron extraídos del INE. Nuestra C.A. mostro una población masculina envejecida con un total de 1.232.250 varones, de los cuales el 58,1%, presentaban más de 40 años. Se registraron 1.198 nuevos casos de CaP, con una incidencia bruta, incidencia ajustada a la población española y europea de 109,54, 115,41 y 110,07 nuevos casos CaP por 100.000 habitantes/año, respectivamente. La mediana del PSA fue de 8,40 (media 26,03±124,78 ng/ml, Pc25 6,30 ng/ml, Pc75 13,40 ng/ml). En el 63,7% el TR fue no patológico y sí lo fue en el 36,3%. Se realizaron biopsias en el 98,6% y se extrajeron un mínimo de 8 cilindros en el 96,9%. La edad media fue de 68,09 años (mediana 68±7,97 años, Pc25 63 años, Pc75 74 años). Se contemplaron diferencias en las incidencias tanto de las tasas brutas como de las ajustadas por edad, así como de la edad al diagnóstico entre las diferentes áreas sanitarias. La incidencia bruta superaba los 100 nuevos casos por 100.000 habitantes/año en las áreas 1, 2, 4 y 5 (Ávila, Burgos, Palencia y Salamanca, respectivamente), mientras que no superaban ese valor en las áreas 3, 6 y 7 (León, Segovia y Valladolid, respectivamente). Las incidencias brutas más bajas se encontraron en las áreas 3 y 6 (León y Segovia, respectivamente), que coincidían con incidencia ajustada por edad más baja en el tramo de edad de 61-70 años en el área 6 (Segovia). Por el contrario, las incidencias brutas más altas se observaron en las áreas 1, 4 y 5 (Ávila, Palencia y Salamanca, respectivamente), donde coincidían con las incidencias ajustadas por edad más elevadas en el grupo de edad de 71-80 años. El diagnóstico precoz se observó en el 16,02% de los menores de 60 años y el tardío en el 4,39% en mayo-

res de 80 años y en el 36,23% en el grupo de edad 71-80 años (Tabla 9). Este registro aporta evidencia real sobre la mayor incidencia de CaP en la C.A. CyL, informando de una TI ajustada a la población española de 115,41 casos nuevos de CaP por 100.000 habitantes/año en relación a los 82,27 casos nuevos de CaP por 100.000 habitantes/año del registro nacional del CaP del 2010⁴⁰ y los 120,1 casos por 100.000 habitantes/año de un estudio realizado en la C.A. de Madrid en el 2000⁴². Los factores que podrían explicar esta diferencia serían la edad (como FR fundamental en la aparición del CaP en una comunidad con mayor envejecimiento respecto de la media nacional), el cribado oportunista a través del PSA realizado en atención primaria y no aconsejado por las principales guías y sociedades científicas y; la realización de biopsias en varones mayores sin factores de mal pronóstico y con muy pocas posibilidades de que el CaP fuera significativo. Como limitaciones del estudio en primer lugar, las mayores TI ajustadas por edad se dan en los grupos de mayor edad (367,76 y 438,87 nuevos casos por 100.000 habitantes/año en 60-70 años y 70-80 años, respectivamente) y siendo la edad el FR más importante relacionado con el CaP, su diagnóstico oportunista está alejado de la franja de edad (menores de 65 años) que recomiendan las actuales guías de práctica clínica. En segundo lugar, la existencia de diversidad en cuanto a la edad del diagnóstico y la incidencia del CaP, revela que aunque la edad es un factor esencial no basta para aclarar por sí sola las diferencias encontradas en las incidencias entre las distintas áreas de la C.A. Por último, el diagnóstico precoz es el que concede el mayor provecho aceptable a los pacientes con CaP, viendo en los datos del estudio que el diagnóstico temprano del CaP está muy lejos de lo ejemplar. Nuestro estudio analiza las cifras de nuestra C. A., con los datos aportados por el registro nacional del CaP del 2010 y donde estaba representada la población masculina de CyL con un único centro hospitalario, y se apoya en este segundo trabajo para refutar o no los resultados obtenidos.

| GRUPOS DE EDAD | 40-50 AÑOS | 51-60 AÑOS | 61-70 AÑOS | 71-80 AÑOS | >80 AÑOS | | |
|---|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| INCIDENCIAS AJUSTADAS POR EDAD POR 100.000 habitantes | 11,40 | 103,54 | 367,60 | 438,87 | 68,95 | | |
| % DE NUEVOS DIAGNÓSTICOS POR GRUPOS DE EDAD | 1,79 | 15,42 | 41,97 | 36,23 | 4,39 | | |
| INCIDENCIA BRUTA | Área 1 160,71 | Área 2 122,36 | Área 3 84,13 | Área 4 128,92 | Área 5 125,10 | Área 6 84,66 | Área 7 98,50 |
| TOTAL | 109,54 | | | | | | |
| INCIDENCIA AJUSTADA POR EDAD | | | | | | | |
| GRUPOS DE EDAD | Área 1 | Área 2 | Área 3 | Área 4 | Área 5 | Área 6 | Área 7 |
| 40-50 años | 38,90 | 20,12 | 8,05 | 7,70 | 3,83 | 0 | 9,27 |
| 51-60 años | 93,08 | 174,55 | 101,96 | 93,99 | 76,15 | 75,04 | 86,25 |
| 61-70 años | 392,48 | 416,08 | 279,42 | 500,48 | 295,01 | 242,74 | 428,12 |
| 71-80 años | 850,34 | 293,37 | 311,81 | 583,00 | 543,12 | 441,17 | 391,88 |
| >80 años | 141,39 | 27,03 | 60,88 | 0 | 105,06 | 226,84 | 8,07 |

Tabla 9.- Incidencia bruta CC.AA de Castilla y León de CAP en 2014. Datos referentes a la población total y por grupos de edad de la Comunidad y por área sanitaria. Tasas de incidencia ajustadas por 100.000 habitantes. Fuente: Virseda-Rodríguez A.J., Salvatierra C., García F., Sanz A., Gutiérrez E., Serrano J.M., et al. Incidencia real de cáncer de próstata en las áreas sanitarias de la comunidad autónoma de Castilla y León durante el año 2014. Datos del registro CAPCYL. Actas Urol Esp. 2017. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.10.002>

1.2.- ETIOLOGÍA.-

Las diferencias raciales y geográficas en la incidencia y mortalidad por CaP, se han intentado explicar por una serie de medidas, entre las que se encuentran la determinación del PSA, la implantación de programas de detección precoz de CaP, la accesibilidad a la asistencia sanitaria, el aumento en la esperanza de vida y la codificación objetiva de las causas de muerte. Todas estas medidas son insuficientes para explicar las diferencias existentes y se acepta en la actualidad, que aunque las causas específicas de la iniciación y progresión del CaP no se conocen aún, hay suficiente evidencia para sugerir que la genética y el medio ambiente juegan un importante papel en el origen y en la evolución de esta enfermedad^{2,44}.

1.2.1.- EDAD.-

Constituye uno de los FR más importantes. Existe una relación directamente proporcional entre el aumento de la edad y el mayor riesgo de desarrollar cancer. El CaP no presenta un pico de incidencia definido, sino que se produce de manera proporcional al incremento de la edad. El diagnóstico del CaP rara vez ocurre en menores de 40 años y su incidencia aumenta progresivamente a partir de esa edad (Figura 17). Se desconoce hasta el momento cual es la causa que relaciona CaP y edad^{2, 45,46}.

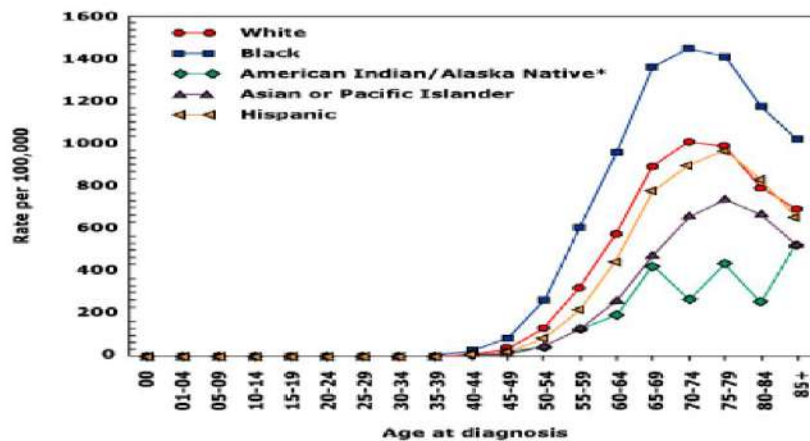


Figure 17.- Fuente: *** Statistics for American Indians/Alaska Natives do not include cases for the 2003 diagnosis year. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER *Stat Database: Incidence-SEER 17 Regs Public-Use, Nov 2005 Sub (2000-2003), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2006, based on the November 2005 submission".

Según los datos del programa SEER del "The United States National Cancer Institute" (NCI), la incidencia de nuevos casos en varones estadounidenses en el periodo 2011-2015 fue del 0,5% de los 35-44 años, del 9,0% a los 45-54 años, del 32,7% a los 55-64 años, del 38,8% a los 65-74 años, del 15,1% a los 75-84 años y del 3,9% a los 85 años⁴⁷.

La prevalencia de CaP en series de autopsias de distintos países oscilo entre el 2-8% en los varones de 20-30 años hasta el 40-73% en los de 81-90 años, indicando que la enfermedad es mucho mayor en el examen histológico que la diagnosticada por la clínica y que dicho aumento es trágico en los hombres mayores^{46,48}.

Aunque la incidencia del CaP es muy baja en hombres menores de 40 años, según un estudio derivado de SEER database of NCI and the Institute for Health Metrics and Evaluation's Global Burden of Disease database, el número de diagnosticados en este tramo de edad se ha duplicado desde 1995, con el mayor aumento en hombres de 30 a 40 años; además, en el momento de diagnóstico tenían un mayor riesgo de enfermedad no confinada a la próstata y una tasa mortalidad más alta en comparación con los grupos de mayor edad. No obstante, se desconocía cuanto de esta detección era debida a la utilización del PSA⁴⁹.

1.2.2.- ETNIA.-

El CaP es más frecuente en varones afroamericanos que en caucásicos o hispanos (Figura 18), tal vez en relación con factores ambientales y/o genéticos⁴⁶.

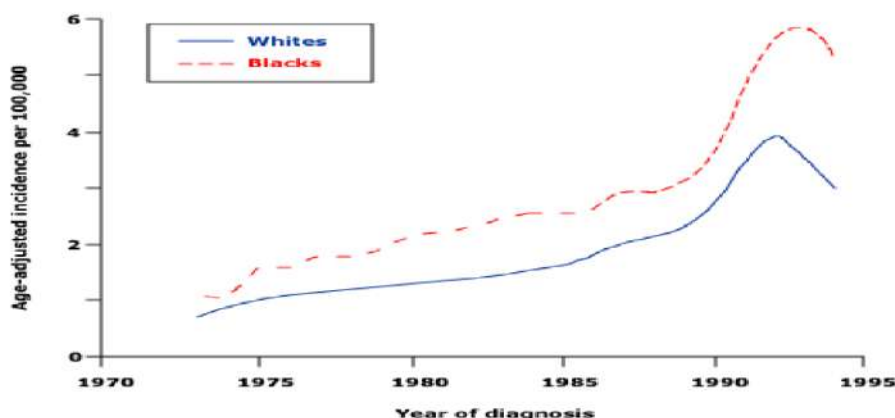


Figura 18.- Fuente: "Age-adjusted incidence rates for prostate cancer by race from 1973 to 1994 in the National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base. Screening in the 1980s led to a progressive risk in the incidence of disease, with the rate being higher in blacks. The removal of these incident cases led to a decline in new cases of prostate cancer after 1992. Data from Farkas, A, Schneider, D, Perrotti, M, et al, Urology 1998; 52:444. Graphic 62493 Version 1.0"

Además de mayores TI, la edad de inicio en los varones de raza negra en EEUU fue más temprana y, en el momento del diagnóstico presentaban un PSA más elevado, una peor puntuación Gs y una etapa más avanzada de la enfermedad; incluso ajustando por variables patológicas, clínicas y socioeconómicas, como se desprendía del estudio de *Parker PM et al*⁵⁰. No existiendo diferencias en cuanto al pronóstico o riesgo de muerte, si el afroamericano con CaP de cualquier etapa recibía el tratamiento adecuado según múltiples estudios^{46, 51-2}.

Entre los años 2001-2015 se observó una mayor disminución de la mortalidad en los hombres afroamericanos. Esta tendencia podría justificarse con las mejoras efectuadas en la detección y el tratamiento de CaP resistente y metastásico⁵³⁻⁴.

1.2.3.- HERENCIA.-

Los antecedentes genéticos hereditarios están asociados con un mayor riesgo de CaP. Sin embargo, identificar los genes específicos implicados se ha convertido en un auténtico desafío⁴⁵. El 5-10% de todos los casos de CaP y el 40% de los que se diagnostican antes de los 55 años tienen una base genética¹.

De forma artificiosa podemos dividir el CaP en⁴⁴:

- CaP esporádico "ocurriría en individuos con historia familiar negativa".
- CaP familiar "presencia de cáncer en un varón con más de un familiar afecto".
- CaP hereditario "presencia de 3 o más familiares de primer grado afectados o al menos 2 familiares afectados que hayan desarrollado precozmente la enfermedad".

El CaP puede presentarse como mutaciones cromosómicas somáticas que únicamente afectan al epitelio prostático o como mutaciones de las células germinales que afectarían a todas las células del organismo y que pueden transmitirse de generación en generación, dando lugar a los "Síndromes familiares de cáncer prostático" presentes en el 13 al 26% de todos los casos⁴⁵.

En el CaP familiar es característico la coexistencia de 2 o más casos en familiares de primer o segundo grado. Cuando un familiar de primer grado padece o ha padecido CaP, el riesgo como mínimo se duplica. Si lo presentan dos familiares a una edad temprana (menores de 65 años), el riesgo de que los varones de esa familia tengan la enfermedad se multiplica por 4 y; si los afectados son más de dos familiares de primer grado, el riesgo se incrementa en 5 y 11 veces⁵⁵.

Las mutaciones alélicas de alta penetrancia dan lugar a las formas hereditarias del CaP y las de baja penetrancia a los "Polimorfismos genéticos", que son las responsables de CaP esporádico; siendo este cáncer relativamente más frecuente que el cáncer estrictamente familiar⁵⁵.

Se han identificado en los estudios de asociación del genoma completo "Genome-Wide Association Studies" (GWAS), alelos asociados con un aumento de la susceptibilidad al CaP debido a la presencia de variaciones genéticas conocidas como "Polimorfismos de nucleótido único" (SNPs)^{46,56}. Los GWAS proporcionan evidencia de la complejidad genética del CaP. El poder predictivo de los SNPs puede ser similar al PSA, aunque se requieren estudios adicionales para de-

terminar si se pueden combinar con los niveles de PSA y con otros factores como la edad, la raza, los antecedentes familiares o las biopsias previas, para la identificación de los varones con alto riesgo de CaP⁵⁷.

Los varones portadores de genes de susceptibilidad para el cáncer de mama BRCA1 y BRCA2 tienen un riesgo incrementado de padecer CaP. En menores de 65 años, el riesgo se incrementa en 3,5 y 8,6 veces en portadores de BRCA1 y BRCA2 respectivamente. El riesgo de desarrollar CaP se estima en 9,5 y 20% en portadores de BRCA1 y BRCA2 respectivamente. Estas mutaciones también se han asociado con características más agresivas y con peores resultados (presentación más temprana, puntuación Gs más elevada, mayor afectación linfática y metastásica en el momento del diagnóstico y una mayor tasa de mortalidad específica CaP). Sin embargo, debido a su rareza sólo contribuyen a una pequeña proporción de casos de CaP hereditario^{44, 58}.

De los genes de susceptibilidad conocidos, el RNASEL (gen que codifica una endorribonucleasa que degrada ARN viral, celular y conduce a la apoptosis), fue el primero identificado y el mejor caracterizado. También denominado HPC1 "Hereditary Prostate Cancer 1" y localizado en la región 1q24-25; se trata de un gen autosómico dominante con alta penetrancia. Entre sus funciones se encuentran el balance entre el crecimiento celular hormono-dependiente y la muerte celular; siendo mediador de los efectos antivirales y proapoptóticos inducidos por el interferón (INF)^{44,46}. En el estudio de Álvarez-Cubero *et al*⁶⁹, se encontró que las mutaciones del gen RNASEL pueden producir alteraciones en la síntesis de los aminoácidos proteicos y conducir a cambios en la biología intracelular del CaP esporádico. La mutación en R462Q se asoció a enfermedad avanzada y en D541E a enfermedad metastásica; presentando los pacientes que portaban estas alteraciones un estadio de la enfermedad más avanzado.

Otros genes de susceptibilidad son⁴⁶:

- MSR1 (8p22-23), implicado en la defensa contra infecciones. En la patogenia del CaP podrían participar la infección y/o inflamación.
- HOXB13, gen que codifica un factor de transcripción importante en el desarrollo del CaP. Una variante en la región 17q21-22 se ha identificado en familias con CaP hereditario.

Muchos otros genes de susceptibilidad y loci genéticos han sido identificados y la lista está en constante crecimiento. Esto indica que con mucha probabilidad y con el apoyo de la mejora continua de la tecnología genética el número de genes de susceptibilidad conocidos aumentará. El perfil genético del paciente combinado con parámetros clínicos y ambientales permitirá un manejo más personalizado del CaP. Se hace patente la necesidad de un estudio genético en la población que permita un diagnóstico precoz. No todas las personas que heredan una mutación genética de

predisposición al CaP desarrollaran cáncer; por lo tanto, se precisara un asesoramiento individual que permita valorar los riesgos y beneficios de las pruebas genéticas^{44, 59}.

Por último, en el CaP hereditario el cromosoma X podría tener un papel al contener el receptor de andrógenos (RA); además, se observan pequeñas supresiones en la región Xq26.3-q27.3 en formas esporádicas y hereditarias de CaP^{60, 61}.

1.2.4.- FACTORES HORMONALES.-

Los andrógenos estimulan hormonalmente el tejido prostático y permiten la fertilidad del hombre durante toda su vida. La testosterona (principal andrógeno circulante) y su metabolito final más potente la dihidrotestosterona (andrógeno tisular) [DHT], son esenciales en el crecimiento prostático y tienen un papel fundamental en la carcinogénesis de la próstata^{44, 55}.

La enzima 5 α reductasa convierte la testosterona en DHT de forma irreversible en la célula prostática. Se han identificado 2 isoenzimas, la tipo I (piel y pelo) y la tipo II (próstata, piel y genitales); siendo esta última, la que se expresa principalmente en la glándula prostática².

La acción de los andrógenos en las células prostáticas está mediada por el RA, que produce la activación de la transcripción de genes que intervienen en la síntesis de ADN y en la proliferación celular⁴⁵. Siendo muy importante el papel que desempeña el RA en el CaP. Su bloqueo retrasa la progresión del tumor y se utiliza en pacientes no susceptibles de cirugía o no candidatos a un tratamiento local curativo. La mayoría de los CaP son sensibles a la privación androgénica, aunque en fases muy evolucionadas de la enfermedad suelen progresar a un estado andrógeno independiente⁵⁵.

Múltiples estudios han investigado el papel de los andrógenos plasmáticos en el CaP, aunque sus resultados han sido inconsistentes^{44, 62}. En un análisis combinado de 18 estudios prospectivos que evaluaron la relación entre los niveles de hormonas sexuales en suero y el CaP, no se logró detectar una asociación entre las concentraciones séricas de testosterona, DHT y otros derivados de andrógenos activos obtenidos antes del diagnóstico, con un mayor riesgo de CaP posterior⁶³⁻⁴.

La mayoría de los estudios en animales, sugieren que para que los andrógenos causen el cáncer precisan de su transformación en estrógenos y actuar conjuntamente con los metabolitos de estrógenos. La testosterona se puede convertir en 17 β -estradiol (E2) por la enzima aromatasa (CYP19), que se expresa en el tejido adiposo y próstata humana. Los estrógenos tienen efectos directos e indirectos sobre el crecimiento y el desarrollo de la próstata. Los estrógenos se metaboli-

zan a catecol-estrógenos por la enzima citocromo P450 y generan compuestos reactivos de oxígeno y radicales libres que dañan el ADN. Existen 2 receptores estrogénicos (ER- α y ER- β), que se expresan tanto en la próstata normal como en la tumoral y; es probable que un desequilibrio en su expresión pueda ser crítico y condicione los efectos de los estrógenos en las células neoplásicas. Diversos estudios epidemiológicos han investigado la asociación de los estrógenos con el inicio y la progresión del CaP pero, hasta el momento los datos disponibles no respaldan la relación entre los niveles basales de estrógenos y el desarrollo de CaP^{44-5,64-5}.

La relación de la Insulina y del factor de crecimiento tipo Insulina 1 (IGF-1) y, el posterior desarrollo de CaP se ha analizado en múltiples estudios. La Insulina actúa como factor de crecimiento, regulando la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. El hiperinsulinismo relacionado con la resistencia a la Insulina (RI), está considerado como un FR de desarrollo de diversos tumores malignos (mama, páncreas, hígado, colon, vejiga y cavidad oral) y procesos benignos (HBP). En relación con el CaP los resultados de los estudios son contradictorios pero, parecen demostrar que el hiperinsulinismo constituye un FR para la carcinogénesis prostática^{45, 66}.

1.2.5.- OBESIDAD.-

Según *López Fontana et al*⁶⁷, la obesidad influiría en la carcinogénesis prostática, mediante factores promotores (andrógenos, leptina, VEGF [factor de crecimiento epitelial vascular], interleuquina 6 [IL-6], insulina e IGF-1) y factores protectores (adiponectina y proteína transportadora IGFBP-3). La obesidad no sólo se presenta como un exceso de grasa corporal, sino que también modifica diversos parámetros fisiológicos que aumentarían la agresividad del CaP. Los mecanismos por los cuales la obesidad podría iniciar, promover o favorecer la progresión de CaP serían los siguientes (Figura 19):

- Mayor aromatización de los andrógenos por la sobreexpresión de P450 aromatasa en el tejido adiposo, aumentando los niveles de estrógenos y disminuyendo los de testosterona.
- Alteración de la secreción de adipoquinas, que podrían intervenir en diferentes mecanismos carcinogénicos (diferenciación celular, apoptosis, proliferación celular, angiogénesis y alteración de los niveles de hormonas sexuales esteroideas); aumentando la secreción de leptina, VEGF, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF- α) y disminuyendo la secreción de adiponectina.
- Inflamación crónica, con secreción elevada de TNF- α y de IL-6. El TNF- α induce la liberación de IL-6 y leptina e interfiere en la vía de señalización de la Insulina desencadenando la RI que, junto con hiperinsulinemia favorece la producción hepática de IGF-1 circulante. Estudios actuales sugieren que niveles elevados de Insulina e IGF-1 podrían actuar como promotores de CaP.
- Excesiva ingesta de grasas saturadas que alteran el perfil lipídico.

- Interferencia en la exploración física y en los métodos de diagnóstico complementarios.
- Menor concentración plasmática de PSA, probablemente debida a una menor actividad androgénica y/o a un mayor volumen plasmático (hemodilución). Esto dificultaba el diagnóstico precoz del CaP; no obstante, ajustando los resultados al menor nivel de PSA y al mayor volumen prostático, los obesos tenían casi el doble de riesgo de tener CaP⁶⁸.



Figura 19.- "Influencia de la obesidad sobre el cáncer de próstata. Fuente: López Fontana C et al. 2009".

La obesidad es un rasgo complejo con factores conductuales, epidemiológicos, moleculares y metabólicos que precisa un enfoque multidisciplinario para entender los mecanismos que la vinculan con el cáncer. Se comporta como un FR independiente de distintos tumores (colon, hígado, páncreas, mama, riñón). Su prevalencia ha aumentado en las tres últimas décadas, con más 600 millones de adultos con un IMC ≥ 30 kg/m², convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial. Distinguimos entre obesidad visceral (medida por el área de grasa visceral o la circunferencia de cintura) y la obesidad general (medida por el IMC). Los estudios basados en la población dependen de la circunferencia de la cintura y de la relación cintura-cadera como sustitutos de la obesidad visceral (acumulo de tejido adiposo en la cavidad abdominal). Estos indicadores se correlacionan más fuertemente con el área de grasa visceral que el IMC; sin embargo, no distinguen entre grasa subcutánea y el tejido adiposo visceral a nivel de la cintura, lo que podría dar lugar a errores en la clasificación de la condición de obesidad visceral. A pesar de esta limitación, ofrecen ventajas sobre el IMC, dado que estas medidas están menos influenciadas por la masa corporal magra. El IMC aunque es un sustituto bien validado de la obesidad, puede subestimar la prevalencia de la obesidad visceral en la población⁶⁹. En el riesgo de CaP, la obesidad "per se" puede ser

menos relevante que los cambios metabólicos asociados; además, el alto IMC podría reflejar un desequilibrio entre la ingesta de calorías y la actividad física. Una elevada ingesta de calorías junto con una baja actividad física podrían asociarse positivamente con riesgo de CaP. Es difícil juzgar el papel del IMC en el riesgo del CaP debido al largo periodo de latencia de la enfermedad. La posibilidad de tener un registro de IMC anterior al diagnóstico del CaP podría ayudar a determinar el verdadero impacto del IMC en el riesgo del CaP⁷⁰.

Múltiples estudios han analizado la relación entre la incidencia de CaP y la obesidad y aunque han variado de manera sustancial en sus resultados, han demostrado una asociación pequeña, consistente y estadísticamente significativa⁷¹. Además, se asocia con un riesgo elevado de CaP agresivo, así como con una mayor mortalidad. Esta unión se apoya en los mecanismos metabólicos y hormonales relacionados con la obesidad y que condicionan un mayor riesgo neoplásico prostático. En la comunidad científica existe conformidad en aceptar la asociación entre obesidad y peor pronóstico del CaP, debido al retraso del diagnóstico y a la menor respuesta terapéutica⁷².

1.2.6.- DIABETES MELLITUS TIPO 2.-

Según *el estudio EPIC "Estudio prospectivo de Investigación en Cáncer y Nutrición"*⁷³, la evidencia epidemiológica actual sugiere que los hombres con DM tipo 2 pueden estar en menor riesgo de desarrollar CaP, pero poco se sabe acerca de su asociación con la etapa y el grado de la enfermedad. Los mecanismos propuestos para la asociación inversa entre DM tipo 2 y CaP se desconocen todavía, aunque podrían ser:

- Una menor concentración de testosterona circulante, como resultado del probable efecto perjudicial de la hiperglucemia.
- La hipoinsulinemia relativa en la diabetes mellitus de larga evolución, junto con una menor biodisponibilidad del IGF-1 por cambios en los niveles de IGFBP-3.

El *estudio de Kasper JS et al*⁷⁴, demostró que el riesgo de ser diagnosticado de CaP disminuía a medida que pasaba el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes. La asociación temporal entre DM tipo 2 y CaP sugería que los cambios metabólicos y hormonales que se producían podrían crear un ambiente menos cancerígeno para la próstata. Encontrándose una asociación inversa fuerte entre DM tipo 2 y el cáncer de alto (CaP-AG) y bajo grado (CaP-BG) en la era pre-PSA.

1.2.7.- SÍNDROME METABÓLICO.-

Problema creciente de salud pública debido a su alta prevalencia mundial, situándose en los varones españoles en torno al 26%. El Síndrome Metabólico (SM) agrega FR cardiometabólicos como la obesidad abdominal, la dislipemia (niveles altos de triglicéridos [TG] y bajos de lipoproteína

de alta densidad [HDL-C]), la presión arterial elevada (HTA) y la hiperglucemia plasmática (nivel de glucemia en ayunas alto). La HTA y la obesidad son los 2 aspectos más frecuentes; desempeñando la obesidad y la RI un papel clave en su desarrollo. Distintas sustancias endógenas relacionadas con la RI y la obesidad (IGF-I, IGF-II, leptina y adiponectina) serían los mediadores, mediante los cuales estos factores clínicos podrían influir en el desarrollo de CaP⁷⁵.

Se han propuesto distintas definiciones de SM desde 1998, la más reciente requiere 3 de los 5 componentes que son la obesidad, la HTA, la diabetes o hiperglucemia plasmática, bajos niveles de HDL-C y la hiperTG (Figura 20). El SM parece influir en la regulación del crecimiento y la progresión del CaP a través de distintas vías, incluyendo la vía de IGF-1 estimulada por la hiperinsulinemia, la vía de los esteroides sexuales (aumento del estradiol y disminución de los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales y de testosterona) y, la vía de la inflamación mediada por citoquinas y hormonas producidas por los adipocitos. Los distintos componentes del SM, aunque interrelacionados afectan de manera desigual al CaP cuando se consideran por separado; por lo tanto, los trastornos metabólicos deben ser considerados en conjunto en la evaluación de su relación con el CaP. La investigación epidemiológica de la asociación entre el SM y el CaP ha demostrado una relación positiva, negativa o nula; siendo un tanto contradictoria la posible relación entre el SM y, el riesgo y la progresión del CaP⁷⁶.

| Crterios Sndrome Metabólico (su diagnóstico requiere 3 de cualesquiera de los siguientes) | | | | |
|--|---|--|---|---|
| Obesidad (definida como índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²) | Triglicéridos séricos elevados (definidos como ≥ 150 mg/dl del perfil lipídico en ayunas) o su tratamiento | Reducción en suero de la lipoproteína de alta densidad-colesterol HDL (definida como < 40 mg/dl en hombres en ayunas) o su tratamiento | La presión arterial elevada (basada en el diagnóstico médico o el uso de fármacos antihipertensivos) | Glucosa en ayunas elevada (definido como ≥ 100 mg/dl o el uso de medicación para la hiperglucemia o DM tipo 2 diagnosticado por el médico) |

Figura 20.- Criterios de estudio en el síndrome metabólico. "Fuente Bhindi B et al."

La literatura sobre la asociación entre SM y el CaP ha aportado resultados divergentes. El estudio de Bhindi B et al⁷⁶, encontró una asociación entre el SM y el riesgo de CaP en general, de enfermedad clínicamente significativa y de enfermedad intermedia o CaP-AG; es decir, demostró la existencia de una relación biológica entre el número de componentes del SM (tener 3 o más) y el riesgo de diagnosticar CaP. En el estudio de Blanc-Lapierre et al⁷⁷, se observó una relación inversa

significativa independientemente de los criterios utilizados para definir el SM. Una disminución del riesgo se observó con el número de componentes del SM, lo que sugería interacción entre ellos y una relación dosis-respuesta. Tener 3 o más frente a menos de 3 componentes, se asoció con un menor riesgo de CaP, después de considerar todos los posibles factores de confusión. La asociación negativa fue particularmente importante cuando el SM se desarrolló en menores de 40 años, no varió con la agresividad de CaP y sólo se explicó en parte por la presencia de DM tipo 2. Estos resultados contradictorios podían estar relacionados con las diferencias existentes en la detección del CaP entre las distintas poblaciones. Las asociaciones positivas se habían observado con más frecuencia en estudios europeos, mientras que las asociaciones negativas o nulas solían encontrarse en estudios estadounidenses.

Es posible que las asociaciones inversas entre SM y CaP encontradas en distintos estudios puedan haber sido debidas a las diferencias en el nivel del PSA o de las prácticas de cribado. *The REDUCE study* se diseñó para eludir la limitación del nivel más bajo de PSA en los hombres con SM. Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego a 2 y 4 años, que comparó el efecto de la dutasterida frente a placebo en la incidencia del CaP. Se requería una biopsia anterior negativa y un nivel de PSA inicial elevado para someterse a la técnica, siendo las biopsias independientes del nivel de PSA. Los resultados revelaron que tener 3 o más componentes del SM se asociaba con un mayor riesgo de CaP-AG, pero no con CaP en general o CaP-BG. La presencia de 1 componente del SM se asoció con riesgo reducido de CaP en general y de CaP-BG. Estos resultados podrían proporcionar un apoyo a la hipótesis de que las alteraciones metabólicas relacionadas con los componentes del SM se asociarían con un CaP agresivo. Los estudios futuros deberían dirigirse a determinar si los esfuerzos destinados a prevenir cada uno de los componentes del SM podrían reportar beneficios en la reducción del riesgo de CaP agresivo⁷⁸.

1.2.8.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL.-

Diversos estudios han valorado el impacto de la HTA en el CaP, siendo los resultados contradictorios. El estudio de *Martin RM et al*⁷⁹ encontró que la asociación incrementaba el riesgo de CaP (especialmente CaP-AG) y, concluyeron que "si la asociación fuera causal, la hipertensión podría ser responsable del 3% de todos los cánceres de próstata". En la revisión sistemática llevada a cabo por *Liang Z et al*⁸⁰, los resultados del análisis de 17 estudios de casos y controles de cohorte/anidados y 4 estudios de casos y controles, indicaron que las personas con HTA tenían un riesgo significativamente mayor de CaP. Teniendo en cuenta la heterogeneidad sustancial y la confusión residual entre los estudios, no estaba claro cuál era el mecanismo exacto que subyacía en la asociación positiva entre la hipertensión y el riesgo de CaP.

1.3.- CLÍNICA DEL CaP.-

La incidencia y prevalencia del CaP ha aumentado en nuestro país debido al uso generalizado del PSA, al aumento de la supervivencia de los varones con cáncer y la mayor esperanza de vida de la población. Se estima que se necesitaría una veintena de años para pasar de un epitelio prostático normal a uno neoplásico. Entre el 50-70% de los varones mayores de 80 años tienen CaP, pero sólo un tercio lo presentarán clínicamente⁸¹.

La mayoría de los hombres con CaP en la etapa inicial no presentan síntomas atribuibles al cáncer. El CaP raramente causa síntomas locales a menos que esté localmente avanzado. La explicación se encuentra en el hecho de que alrededor del 70% de los tumores se desarrollan en la zona periférica prostática (ZP) y solo el 10% se localiza en la zona central cercana a la uretra (ZC)⁴⁶.

El término "síntomas del tracto urinario inferior" (STUI), es inespecífico. Su prevalencia aumenta con la edad, ocasionando a menudo un impacto negativo en la CdV del paciente. Se pueden categorizar como síntomas de llenado, de vaciado y posmiccionales (Figura 21)⁸². Tradicionalmente, se han atribuido principalmente a la HBP; sin embargo, cada vez se reconoce más la importancia de otras etiologías, como el CaP para la disfunción miccional⁸³.



Figura 21- Clasificación de los STUI. Fuente: Jones C, Hill J, Chapple C. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. BMJ 2010;340:c2354. doi: <http://doi.org/10.1136/bmj.c2354>

Sólo el 15% de los pacientes comenzarán con síntomas tales como hematuria, hemospermia, uropatía obstructiva (UO) y dolor óseo como indicadores de enfermedad avanzada y/o metástasis⁸⁴. La hematuria suele producirse por infiltración de la vejiga o por la erosión de la uretra. Cuando el cáncer invade el esfínter uretral externo puede producirse incontinencia urinaria (IU). En ocasiones, la IU puede deberse a retención urinaria crónica. La hematospermia e incluso la disfunción eréctil (DE) pueden ser también reveladoras de enfermedad localmente avanzada. La invasión ureteral puede conducir a UO con dolor lumbar, insuficiencia renal o anuria. El compromiso ganglionar avanzado puede producir atrapamiento ureteral e hinchazón de las extremidades inferiores por linfedema⁵⁵.

No existe una clínica local específica de CaP. La anamnesis debe orientarse a la instauración brusca de STUI predominantemente irritativos, aunque también son posibles los obstructivos por la infiltración de la capsula prostática o el dolor pélvico por la afectación de los nervios perineales o suprapúbicos. La retención aguda de orina, la hematuria y el dolor cólico renoureteral pueden ser la manifestación inicial del CaP. El desarrollo agudo o subagudo de DE puede obligar a descartar la presencia de CaP que ha podido diseminarse al tejido periprostático y afectar a los haces neurovasculares implicados en la función eréctil⁴⁶.

El espectro de manifestaciones clínicas de CaP ha cambiado desde la introducción del PSA, con un mayor porcentaje de hombres que ahora tienen la enfermedad localizada en la presentación. Sin embargo, el CaP metastásico sigue siendo un problema clínico importante, tanto en términos de número de pacientes afectados, como en su impacto en la CdV. La localización más frecuente de metástasis en CaP es el hueso y el dolor óseo es típicamente de comienzo insidioso, aumentando su intensidad en semanas o meses; se describe como persistente o constante, aunque también puede tener un componente neuropático y manifestarse como quemante o punzante. Las metástasis óseas son de naturaleza osteoblástica mayoritariamente, aunque a nivel histológico se puede demostrar la existencia de actividad osteoclástica en el tejido prostático neoplásico⁴⁶. Siendo su localización más frecuente la pelvis ósea y la columna lumbar. Puede ocurrir con cierta frecuencia la fractura en la cabeza de fémur denominada "fractura patológica". Las metástasis vertebrales a menudo producen compresión medular y síntomas neurológicos en más del 10% de los varones que presentan la enfermedad. Pudiendo algunos manifestar una paraplejia 2ª a la compresión medular, constituyendo una urgencia a tratar de manera prioritaria⁵⁵.

1.4.- DIAGNÓSTICO DEL CaP.-

El objetivo sería realizar un diagnóstico precoz de aquellos tumores clínicamente significativos y con alta morbimortalidad si se demora el tratamiento.

1.4.1.- DIAGNOSTICO CLÍNICO.-

1.4.1.1.- HISTORIA CLÍNICA.-

La anamnesis es una herramienta esencial que permite identificar grupos de riesgo⁸⁵ y objetivar la sintomatología que presentan los pacientes. Actualmente, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan la aplicación del cuestionario "Índice Internacional de Síntomas Prostáticos" (IPSS), como método de valoración de la severidad de los síntomas. Consta de 7 preguntas relacionadas con los distintos STUI. Las respuestas, según la frecuencia de cada síntoma, se puntúan de 0 a 5. La suma de los puntos de las respuestas, determina la gravedad: leve (<8), moderada (8-19) y severa (≥20). Como pregunta aparte la 8, que hace referencia al impacto de los síntomas en la CdV del paciente; valorado de 0 a 6 (0, excelente y 6, insoportable). El cuestionario está estandarizado y es autoadministrable. Aunque tiene sus limitaciones, se trata del mejor test validado en castellano (Figura 22)⁸⁶⁻⁷.

| | Nunca | Menos de 1 vez cada 5 | Menos de la mitad de las veces | La mitad de las veces | Más de la mitad de las veces | Casi siempre |
|--|-------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------------|
| 1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraiba y comenzaba de nuevo varias veces? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

< 8 puntos = **Leve** 8 a 19 puntos = **Moderada** > 20 puntos = **Severa**

| | Encantado | Muy satisfecho | Más bien satisfecho | Tan satisfecho como insatisfecho | Más bien insatisfecho | Muy insatisfecho | Fatal |
|--|-----------|----------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------|-------|
| 8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los tiene ahora? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Puntuación ≥ 4 = Afectación significativa de la **calidad de vida** del paciente.

Figura 22.- Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS). Valoración de la gravedad de los STUI y la CdV relacionada con los STUI. Fuente: Carballido Rodríguez J, Grunfeld Abellán A, Escudero Callen A, Gil Bermejo F, Regadera-Anechina L, Badia Llach X. Validación de la versión española del Cuestionario Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index. "Studio Validart" [Validation of the Spanish version of the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index Questionnaire. "Validart Study"]. Actas Urol Esp. 2008; 32(2): 230-9

1.4.1.2.- EXPLORACIÓN FÍSICA.-

La exploración nos ayuda y debe ser lo más completa posible⁸⁸:

- **Exploración general:** presencia/ausencia de edemas, fiebre, infección del tracto urinario (ITU) y otros signos de afectación renal (puñopercusión en ambas fosas renales).
- **Abdomen:** descartar masas y globo vesical.
- **Periné:** tono muscular, sensibilidad y alteraciones de la inervación (reflejos anal superficial y bulbo-cavernoso. Tono del esfínter rectal como indicador indirecto de integridad neurológica pélvica).
- **Genitales:** Inspección del meato uretral. Valorar tamaño, consistencia y sensibilidad de los testes.
- **Tacto rectal**⁸³ es la única maniobra exploratoria que permite el abordaje directo de la glándula prostática (posterior y lateral). En condiciones normales encontraremos una glándula simétrica con un surco medio y dos lóbulos laterales. Se debe valorar:
 - Sensibilidad de la próstata a la presión con la yema del dedo. La próstata normal no debe ser dolorosa. Si duele, puede haber patología.
 - Tamaño glandular: se expresa en 4 grados (I- 20-30 gr, II- 30-50 gr, III- 50-80 gr y IV- >80 gr). El volumen normal es de 20 cc. El crecimiento progresivo, hace desaparecer el surco prostático.
 - Consistencia: fibroelástica y homogénea en toda su superficie.
 - Límites: acotar con nitidez los límites de la glándula.
 - Movilidad: discreta movilidad y no está adherida. Una glándula pétrea o una pelvis congelada son sugerentes de CaP.

El 60% de los CaP se localizan en la ZP de la glándula prostática. Generalmente, la palpación es dura, nodular e irregular. Siendo habitual que el 20-25% de los varones con alteraciones en el TR presenten cáncer. Un nódulo palpable en el TR, es la 2ª forma más frecuente de presentación clínica y obliga en la mayoría de los casos a la realización de una biopsia⁸⁹. La biopsia de un nódulo o zona indurada suele mostrar el cáncer en el 50% de los casos, lo que sugiere que se debe realizar una biopsia en todos los varones con nódulos palpables⁹⁰.

En TR ha sido la prueba de detección más ampliamente utilizada para el CaP hasta la aparición del PSA. Las evidencias sugieren que el cribado usando PSA permite la detección del CaP en una etapa más temprana; por lo tanto, algunos urólogos ya no recomiendan el TR como prueba rutinaria en el cribado del CaP. La incorporación del TR en el protocolo diagnóstico del CaP se ha convertido en un tema comprometido debido, a la variabilidad de la prueba (con independencia del nivel de experiencia del examinador), a la pobre correlación entre la localización de los nódulos con el TR y la ubicación del tumor en las muestras de biopsia o en el análisis final de la pieza de prosta-

tectomía; unido a la capacidad del PSA para detectar más precozmente el CaP. Distintos estudios han examinado la validez del TR en el diagnóstico del CaP:

El TR podría tener utilidad en la detección inicial del CaP, según *Hoogendam A et al*⁹¹ debido a su alta especificidad y valor predictivo negativo; no obstante, no permitía sacar conclusiones sin una confirmación adicional con otras pruebas diagnósticas.

Con la utilización únicamente del TR como método de rastreo de CaP, el 67-88% de los cánceres supuestamente localizados presentarían un porcentaje menor en el análisis histológico de la pieza quirúrgica; indicando *Alonso-Sandoica E et al*⁹² que aunque el TR presentaba un buen valor predictivo positivo en el diagnóstico de CaP, su realización sistemática no parecía ser de utilidad, ya que un 20% de los cánceres podían no ser identificados. En el rango de PSA de 4-20 ng/ml, la media de PSA era similar en los pacientes con/sin TR sospechoso de cáncer. Además, los hallazgos del TR no se correlacionaron con las cifras del PSA y no parecían adecuados como indicador del volumen tumoral en estadios de cáncer localizado.

En la revisión sistemática, llevada a cabo por *Sultán R et al*⁹³, se vio que el TR cuando era normal, la posibilidad de no detectar cáncer era del 12%; mientras que si era anormal la probabilidad de detectar CaP era del 39%. Si el TR anormal era el único indicador de biopsia, el 61% de las mismas se llevarían a cabo de forma innecesaria. Por su baja sensibilidad y valor predictivo positivo, el TR no parecía útil como prueba de detección. Sin embargo, su alta especificidad y valor predictivo negativo, le capacitaban para confirmar la enfermedad. Además, un TR anormal era un FR para CaP-AG.

En el "*Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*" (*ERSPC*) *Rotterdam* se llevo a cabo un protocolo de cribado con un punto de corte de PSA 4,0 ng/ml y/o TR o ETR (ecografía transrectal), como indicación de biopsia sextante lateralizada. A mitad de camino se decidió suspender el uso del TR y ETR como pruebas de detección del CaP. En cambio, a partir del 1997, el PSA de corte recomendado se redujo a 3,0 ng/ml. Esta decisión se tomo porque en los niveles de PSA <4 ng/ml, el valor predictivo positivo y la sensibilidad del TR fueron bajos, y la biopsia obtenida con niveles de PSA entre 3,0-3,9 ng/ml aumentaba el valor predictivo positivo y reducía la tasa de falsos positivos de la biopsia. A pesar de las limitaciones del estudio (tamaño de la muestra, cohorte muy selectiva, periodo de seguimiento relativamente corto, utilización de metodología diferente a lo largo del estudio y la técnica de biopsia aplicada tan distinta a los esquemas más amplios actuales), el análisis del número total de casos diagnosticados de CaP entre los hombres con TR inicialmente normal o anormal no mostró una diferencia estadísticamente significativa. El TR no fue un predictor destacado para el diagnóstico de CaP en los exámenes reiterados y no era necesario insistir en el control de hombres con un TR sospechoso inicial, antes o con más frecuencia que en

los hombres sin anomalías previas. Los resultados podían ser útiles en el manejo de pacientes con indicación de biopsia y resultado previo negativo; no obstante, el estudio se refería a un contexto de cribado y no tenía en cuenta el valor incuestionable del papel del TR en la práctica clínica⁹⁴.

El estudio de *Okotie OT et al*⁹⁵ mostro que incluso en la era del PSA actual, todavía había una proporción significativa de CaP diagnosticados por TR y muchos con características tumorales agresivas. Se incluían pacientes con un nivel bajo de PSA (1,0-2,0 ng/ml), en los cuales un 22% tenían una puntuación de Gs ≥ 7 en la pieza de prostatectomía. Los resultados mostraban que el CaP diagnosticado por nivel elevado de PSA y hallazgos anormales de TR tenían características clínicas y patológicas significativamente peores; además, la omisión del TR con un PSA < 3 ng/ml detectaría un 14% menos de CaP y el 7% menos de CaP con una puntuación de Gs ≥ 7 . El estudio demostraba la importancia pronostica de los hallazgos del TR. Aunque sugerían que podría ser razonable evitar el TR en varones con nivel de PSA < 1 ng/ml. Por tanto, la eliminación del TR en los protocolos de cribado perdería una proporción significativa de pacientes con CaP clínicamente importante y potencialmente curable. La utilización de ambas pruebas en el cribado del CaP incrementaba las tasas de detección, pudiendo ser complementarias. Además, muchos normogramas integran los hallazgos del TR para proporcionar relevancia más personalizada del riesgo en CaP.

El estudio "*The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*" PLCO llevado a cabo por *Cui T et al*⁹⁶, demostró que se tendrían que realizar más de 1.000 TR para identificar 1 caso de CaP clínicamente significativo; aunque sólo una pequeña proporción de los varones con TR anormal se sometió a biopsia, lo cual debilitaba el argumento de los autores. Sin embargo, expusieron que la tasa de detección de CaP con TR fue significativamente más baja que la asociada a los resultados de PSA anormales aislados y resalto la superioridad del PSA como detección independiente del CaP clínicamente importante en comparación con el TR y; aún cuando no se dispusiera de información basada en la evidencia en torno a la utilidad del TR aislado para la detección del CaP, existían una diversidad de razones para mantenerlo como parte de la exploración física integral⁹⁷.

Según *Halpern JA et al*⁹⁸, el TR sospechoso y el PSA anormal en la exploración sistemática se asociaban con CaP clínicamente significativo y mortalidad específica de CaP. Estos hallazgos apoyaban el papel continuo de TR y PSA en el contexto de la toma de decisiones compartidas y regímenes individualizados de cribado. No obstante, se hacían precisas investigaciones adicionales para optimizar los protocolos de cribado y evaluar aún más la correlación entre las dos pruebas.

1.4.2.- MARCADORES TUMORALES EN EL CaP.-

Se encuentran actualmente en una etapa de rápido desarrollo tanto en el ámbito de su descubrimiento como de su aplicación⁹⁹. Se entiende por marcador tumoral a "una sustancia producida por un tumor determinado que se puede cuantificar en suero, y es útil para el diagnóstico, la detección precoz, la estadificación, el pronóstico y la valoración de la respuesta al tratamiento". El marcador tumoral ideal debería tener la máxima "sensibilidad" (estar producido exclusivamente por las células tumorales y poder ser detectado en cualquier paciente que presentara la enfermedad), un alto grado de "especificidad" (la capacidad para determinar que una alteración concreta en una prueba sérica corresponda realmente a la presencia de cáncer en ese órgano), y aportar una información pronóstica del proceso¹⁰⁰.

1.4.2.1.- ANTÍGENO ESPECÍFICO PROSTÁTICO (PSA).-

En 1938 se descubrió la Fosfatasa Ácida Prostática como primer marcador para el CaP. Se trataba de una proteína producida en las células acinares prostáticas y secretada al líquido seminal. Su concentración sérica era difícil de cuantificar porque podía presentar fluctuación a lo largo del día, pudiendo elevarla la manipulación prostática y presentar reactividad cruzada con otras fosfatasas ácidas de diferente origen. Su elevación era más frecuente en presencia de enfermedad diseminada. Además, presentaba buena "especificidad", pero baja "sensibilidad", siendo poco útil en el diagnóstico precoz de CaP o como indicador de estadio tumoral¹⁰⁰.

Desde el aislamiento del PSA en tejido prostático en 1970 hasta su aplicación en la práctica clínica en 1986, se ha convertido en una valiosa herramienta para la detección, estadificación y el seguimiento del CaP⁹⁹. La incorporación en la rutina diagnóstica de la biopsia prostática ecodirigida, junto con la evolución de la técnica quirúrgica o la radioterapia (RT), han potenciado la validez del PSA para el diagnóstico de CaP. En la actualidad, su aplicación intensiva hace que la mayoría de los diagnósticos sean tumores localizados y, más del 60% en un estadio T1c¹⁰¹⁻².

El estudio de *Catalona WJ et al*¹⁰³, puso de manifiesto la importancia del PSA en el diagnóstico precoz del CaP en combinación con el TR y la ecografía; contribuyendo a difundir su determinación. Se establecieron los "rangos" del PSA y su relación con la presencia de CaP (PSA entre 4-10 ng/ml el 22% presentaban tumor, frente al 67% de los pacientes con PSA >10 ng/ml). También señalaron su relación con la presencia o no de tumores órgano-confinados (PSA entre 4-10 ng/ml el 79% la enfermedad órgano-confinada, frente a un 13% con un PSA >10 ng/ml).

Se valoró la eficacia del PSA como prueba independiente en la detección del CaP, en otro estudio multicéntrico, prospectivo y controlado, llevado a cabo por *Catalona WJ et al*¹⁰⁴. El objetivo de la detección del CaP sería su descubrimiento en etapa más temprana y se recomendó de rutina la biopsia cuando los pacientes tenían un PSA >10 ng/ml o un TR sospechoso; surgiendo la polémica si su recomendación se realizaba con TR normal y PSA entre 4,0-10 ng/ml. Con el PSA se detectaron más tumores (82%) que con el TR (55%), presentando el PSA un valor predictivo positivo del 32% frente al 21% del TR; es decir, con el PSA se realizaban menos biopsias innecesarias. El riesgo de cáncer en el grupo de pacientes con PSA entre 4,0-10 ng/ml fue del 21% que equivalía a tener sólo un TR sospechoso, lo que sugería que estos pacientes debían ser sometidos a biopsia independientemente de los resultados del TR. De hecho los varones con TR negativo y PSA entre 4,0-10 ng/ml, tenían mejor pronóstico (85% órgano-cáncer-confinado), que aquellos con un TR sospechoso (70% órgano-cáncer-confinado). El diagnóstico de tumores órgano-confinados fue del 56% con el TR, del 75% con el PSA y con ambas pruebas casi se diagnosticaron el doble de cánceres que en otros estudios y como posibles causas se indicaron; en primer lugar, la realización de un programa de detección precoz (no pacientes remitidos por la clínica). En segundo lugar, la petición de la biopsia fue indicada por nivel del PSA y por la técnica utilizada (obtención de más cilindros y no precisar de anestesia ni hospitalización). En último lugar, a mayor concentración de PSA menos probabilidad de que el tumor fuera órgano-confinado; no obstante, podría no ser seguro suponer que una concentración de PSA solo ligeramente elevada (4-6 ng/ml) no requiriese biopsia. En un 90% se detectó cáncer con características histológicas de CaP de grado moderado a alto, con una relación bien establecida entre volumen, grado y probabilidad de progresión del cáncer. La mayoría se limitaron al órgano y por lo tanto potencialmente curables pero, se consideraban graves porque los tumores de volumen moderado o los pobremente diferenciados son más propensos a progresar más allá de la capsula prostática si no se tratan. Las limitaciones fueron, en primer lugar, no disponer de datos relativos a los falsos negativos (por razones éticas no se sometió a biopsia con PSA o TR normales). En segundo lugar, el cumplimiento era un problema con un protocolo que requería biopsia, aunque su tasa fue aproximadamente del 75% o más, por lo cual era difícil el sesgo por falta de biopsia. En tercer lugar, el alto porcentaje de enfermedad significativa no parecía debida a un sesgo de selección. En último lugar, los candidatos ideales para la detección y el tratamiento tempranos (varones de 50 a 60 años) no se abordaron en este estudio. Como conclusión, se demostraba que el PSA se utilizaba más eficazmente en asociación con los datos del TR, permitiendo definir la población de hombres en riesgo de CaP y que por lo tanto, requerirían biopsia prostática; incluso si los hallazgos de la exploración y la ETR no eran sospechosos. Además, como en otros estudios los autores apoyaban el uso de determinaciones de PSA anuales para la detección de los CaP órgano-confinados potencialmente curables.

El PSA es una glucoproteína de cadena única formada por 237 aminoácidos. Se considera parte de la Kalicreína humana por su estructura y función. Se produce casi exclusivamente en las células epiteliales de la próstata y los andrógenos regulan su función. Está codificado por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (región q13.2-q13.4). Se introduce en el fluido seminal en el momento de la eyaculación. Su acción fisiológica como "proteasa" es la licuefacción del coágulo seminal formado por los espermatozoides atrapados y las proteínas formadoras de gel (fibronectina y semenogelinas I y II) secretadas por las vesículas seminales, posibilitando así el incremento de la motilidad de los espermatozoides. Es considerado específico del tejido prostático pero no de CaP, algunos procesos benignos también pueden producir su aumento como la HBP o la prostatitis aguda. Con métodos de detección inmunohistoquímico y por radioinmunoensayo se han detectado concentraciones bajas de PSA en tejidos no prostáticos (neoplasias renales, endometrio, glándulas salivares y anales, tumores de mama y en suero de mujeres). No puede ser considerado un marcador tumoral tradicional que se produce en mayor cantidad en el tejido tumoral, al existir pruebas de que el epitelio prostático normal y la HBP secretan mayor cantidad de PSA. La alteración de la arquitectura glandular y la formación de nuevos vasos en el cáncer, explicarían su incremento en el torrente sanguíneo, aun cuando su síntesis este disminuida en el tejido maligno; además, su paso a la circulación general estaría alterada al igual que la función de las enzimas proteolíticas, lo que favorecería su menor inactivación^{46, 99}.

El PSA se sintetiza como precursor "preproPSA" (17 aminoácidos), de cual se libera un péptido "proPSA" (precursor inactivo), que es transportado mediante vesículas hasta la membrana citoplasmática donde es secretado por exocitosis a la luz acinar y los ductus prostáticos; la pérdida de 7 aminoácidos terminales le confiere su actividad. El PSA activo puede someterse a proteólisis y generar PSA inactivo "PSAi", del cual una porción entra en la sangre y circula en un estado no unido o libre "IPSA" (10-30%) y PSA complejo "cPSA" (70-90%), que difunde directamente a la circulación donde puede unirse a inhibidores de proteasa (α 1-antiquimotripsina, α 2-macroglobulina). Se han descubierto nuevas isoformas del "IPSA" conocidas como el "bPSA", PSA fragmentado o benigno que se relaciona con la porción benigna de la próstata (zona transicional ZT) y el "proPSA" o PSA intacto que corresponde a la ZP o presencia de tumor. El PSA en sus diferentes formas puede encontrarse tanto en tejido benigno como maligno; no obstante, alguna de las formas compleja, libre y las nuevas isoformas de la porción inactiva podrían ser más específicas para detectar cáncer¹⁰¹⁻².

No existe acuerdo en el valor exacto de PSA que se puede considerar no patológico. Su rango de normalidad se acepta entre 0-4 ng/ml por la inmensa mayoría de las recomendaciones internacionales, presentando una sensibilidad en torno al 80% y una especificidad 59,2%. No obstante, no deja de ser un criterio arbitrario, al no existir una definición exacta de "umbral de riesgo".

La prevalencia de CaP oculto es mucho mayor que la que se detecta por clínica y un PSA <4 ng/ml no implica ausencia de enfermedad⁵⁵. En la primera década del 2.000 se empezó a cuestionar la eficacia del PSA como instrumento para el diagnóstico precoz del CaP. En el estudio de *Thompson et al*¹⁰⁵ "Prostate Cancer Prevention Trial" (PCPT) realizado con casi 3.000 varones sanos, de 55 años o más, con TR normal, PSA <4 ng/ml y seguimiento durante 7 años; se mostró que el 15,2% presentaban un CaP y un 15% eran CaP-AG. La prevalencia de CaP era del 6,6% con un PSA de 0-0,5 ng/ml (0,8% Gs >7), esta cifra ascendía al 10% si PSA 0,6-1 ng/ml (1% Gs >7), al 17% si PSA 1,2-2 ng/ml (2% Gs >7), al 23,9% si PSA 2,1-3 ng/ml (4,6% Gs >7) y, al 26,9% para valores de PSA 3,1-4 ng/ml (6,7% Gs >7). Por encima de 10 ng/ml se consideraba anormal y con un alto riesgo de desarrollar CaP. El valor predictivo positivo del PSA en niveles comprendidos entre 4-10 ng/ml era del 20-30% y del 42-71,4% para niveles >10 ng/ml¹⁰⁶. Se observó que el riesgo de padecer CaP en los años que seguían a un resultado analítico normal variaba en función del resultado encontrado, cuestionándose el valor umbral de 4 ng/ml y poniendo de manifiesto la limitada especificidad del PSA, al tiempo que se hacían precisos nuevos marcadores que la incrementaran¹⁰⁷.

En el estudio de *Draima G et al*¹⁰⁸, se estimó que la elevación del PSA podía preceder a la enfermedad clínica en 5 a 10 años o incluso más tiempo. La HBP, la prostatitis con o sin infección activa, la presencia de cálculos prostáticos y las lesiones prostáticas en ZP y ZT vistas con ecografía, se asociaron significativamente con concentraciones de PSA en suero elevados en hombres sin CaP demostrable¹⁰⁹. Existen pues múltiples causas que pueden alterar el valor del PSA, algunas de las cuales son tan significativas como para afectar el rendimiento de la prueba. El PSA tiene una vida media de 2,2-3,2 días y los niveles alterados por diferentes condiciones fisiológicas o inducidas, tendrán tiempos de recuperación variables (Figura 23), que deben contemplarse¹⁰⁷.

| | VARIACIONES PSA | INTERPRETACIÓN |
|---|---|--|
| INTERVENCIONES QUE AFECTAN A LA PRÓSTATA | <ul style="list-style-type: none"> ↑ Si Tacto rectal (TR), si relación sexual, si práctica de bicicleta vigorosa ↑ Si manipulación mecánica de la próstata (cistoscopia, biopsia o RTUP) o RAD | <ul style="list-style-type: none"> • El PSA se puede medir inmediatamente después de un TR • Tras eyacuación esperar al menos 48 horas • Montar en bicicleta no efecto significativo sobre PSA • Tras manipulación prostática esperar 6 semanas o 2 semanas tras RAD |
| INTERVALOS DE REFERENCIA ESPECÍFICOS POR EDAD | <ul style="list-style-type: none"> • 40-49 años -0 a 2,5 ng/ml • 50-59 años -0 a 3,5 ng/ml • 60-69 años -0 a 4,5 ng/ml • 70-79 años -0 a 6,5 ng/ml | <ul style="list-style-type: none"> • Se han propuesto para mejorar la E y el VPP del PSA en detección de Ca P • El punto de corte más alto en hombres mayores reduce la E y aumenta la E y no diagnostica cáncer clínicamente significativo • Utilización controvertida |
| RANGOS NORMALES ESPECÍFICOS PARA LA RAZA | <ul style="list-style-type: none"> • 40-49 años-0-2,0 ng/ml (negros); 0-2,5 (blancos) • 50-59 años-0-4,0ng/ml (negros); 0-3,5 (blancos) • 60-69 años-0-4,5 ng/ml (negros); 0-3,5 (blancos) • 70-79 años-0-5,5 ng/ml (negros); 0-3,5 (blancos) | <ul style="list-style-type: none"> • Los hombres sin Ca P de diferentes grupos étnicos y raciales tienen distintas concentraciones de PSA • Los hombres negros sin Ca P tienden a tener valores más elevados de PSA que los hombres blancos • Se propuso su empleo en la práctica clínica, aunque su utilidad sigue siendo poco clara y no se utilizan |
| FARMACOS: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • INH 5-α- REDUCTASA • AINE Y ACETAMINOFENO • ESTATINAS • TIAZIDAS | <ul style="list-style-type: none"> ↓ Finasterida, dutasterina ↓ AINE o Acetaminofeno ↓ Estatinas ↓ Tiazidas | <ul style="list-style-type: none"> • Los 5 ARIs reducen el PSA aproximadamente un 50% durante los 3 a 6 meses de terapia. Cualquier aumento a partir de ese punto se asocia con un mayor riesgo de Ca P de alto grado • El mecanismo por el que el AINE reduce el PSA no se conoce (podría relacionarse con sus propiedades antiinflamatorias) • Estos tratamientos deben ser tenidos en cuenta en la evaluación de los cambios del PSA con el tiempo |

Figura 23.- Variaciones del PSA a considerar . Fuente Yacoubi M. ¿Qué hay de nuevo en el PSA?- Acta Bioquím Clin Latinoam 2007;41:121-4

Recientemente se ha visto que los niveles del PSA se correlacionan con un continuo aumento del riesgo, no existiendo ningún nivel por debajo del cual un hombre no tenga CaP ni por encima que nos permita indicar que presenta CaP. Además, su valor es un parámetro continuo; es decir, cuanto más elevado sea, mayor será la probabilidad de que exista cáncer (aunque se pueda presentar cáncer con valores bajos). La especificidad de la prueba ha sido más desafiante con TR normal y PSA entre 4-10,0 ng/ml, y más recientemente entre 2,5-10 ng/ml. En este sentido se han introducido parámetros cinéticos derivados de la determinación de PSA, que pueden servir de ayuda en la orientación diagnóstica. Al objeto de mejorar la sensibilidad (detección de más casos de cáncer) y la especificidad (evitando biopsias innecesarias) se han desarrollado otros conceptos, persistiendo la controversia respecto a la utilidad de cada uno de ellos ^{55, 99, 101,110-1}:

- **PSA específico para la edad "EPPSA".**- Así como el tamaño de la próstata aumenta con la edad, la concentración de PSA también se eleva, produciéndose a un ritmo más acelerado en los hombres de edad avanzada. Así pues, los rangos normales establecidos entre 0-4 ng/ml, deben ser modificados teniendo en cuenta el aumento del volumen prostático con la edad. Se han propuesto intervalos de referencia específicos por edad (Figura 25), como un medio para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba, adaptando la indicación de biopsia a los niveles de PSA propios de cada edad. El utilizar un punto más alto de corte en varones mayores reduciría la sensibilidad del PSA al tiempo que aumentaría su especificidad, disminuyendo el diagnóstico de tumores clínicamente significativos en estas edades.

- **Fracción de PSA libre/total "IPSA/tPSA" o "fPAS".-** El tPSA existente en el organismo es la suma del IPSA y cPSA. La probabilidad de CaP es inversamente proporcional a la fPSA. Se usa para aumentar la sensibilidad, cuando el tPSA está en el intervalo normal (≤ 4 ng/ml) y la especificidad, cuando está en "zona gris" (4-10 ng/ml). En este último grupo, cuanto menor sea su valor, mayor será la probabilidad de que represente cáncer. Del 20 al 65% de las biopsias innecesarias se podrían evitar al usar valores de corte de fPSA de 14-28%, manteniendo las tasas de sensibilidad del 70-95% dentro del rango de 4-10 ng/ml. Los cánceres detectados con más del 25% de IPSA fueron en varones mayores más prevalentes y menos peligrosos en cuanto a su clasificación y volumen tumoral. Esta relación podría predecir la agresividad del tumor años antes que el valor del tPSA. Este cociente es el de mayor aplicación en la práctica clínica en su intento de evitar biopsias innecesarias, no estando claro su valor de corte óptimo al depender de la sensibilidad y especificidad que se busque; cuanto mayor sea su valor de corte, mayor será su sensibilidad (menos cáncer perdido), pero menor su especificidad (mayor número de falsos positivos). Debe utilizarse con precaución porque puede verse alterado por factores analíticos o clínicos. No resultando útil cuando el valor sérico del PSA es >10 ng/ml y tampoco en el seguimiento de los pacientes con CaP conocido¹¹². Debido a que los estudios más recientes no han sido tan concluyentes, la fPSA no se ha convertido en el estándar para determinar la necesidad de biopsia prostática; sin embargo, puede ayudar a la toma de decisiones cuando su valor sea muy alto o muy bajo en hombres con próstatas pequeñas, con biopsias negativas y con niveles elevados de tPSA¹¹³.
- **Densidad de PSA "dPSA".-** El cociente entre la concentración sérica de PSA (ng/ml) y el volumen prostático (cc) estimado mediante ETR. El concepto "dPSA de la ZT" indica la proporción de PSA producida por la ZT, región de la próstata que determina el PSA sérico en los hombres sin CaP. Presenta como inconvenientes la variabilidad del observador que practica ETR o la variación intrapaciente en el valor de dPSA en mediciones sucesivas; siendo difícil establecer una buena correlación entre volumen prostático y la concentración sérica de PSA. Se establece como punto de corte 0,15 ng/ml/cc y, estaría indicada la biopsia por encima de este valor en rango entre 4-10 ng/ml y TR normal. La dPSA ha dado mejor resultado que la fPSA en niveles <4 ng/ml para la detección del CaP; sin embargo, diferentes valores de corte (0,05 para 2-4 ng/ml, 0,1 para 4-10 ng/ml y 0,19 para 10-20 ng/ml), fueron necesarios para alcanzar una sensibilidad del 95%. La falta de exactitud en la medición de volumen prostático ha impedido la amplia aceptación clínica de la dPSA; además, estudios posteriores han demostrado que la fPSA proporcione resultados comparables en algoritmos de detección temprana. Una ventaja ha sido el estar directamente asociada con la agresividad del CaP, junto con poder tener un papel pronóstico en la elección de la Vigilancia activa¹¹³. No obstante, aunque la dPSA permite diferenciar de manera fiable CaP de HBP en grandes grupos de pacientes, no permite extrapolar estos datos

a nivel individual; asimismo, el requisito de precisar ETR, aumenta el coste, la incomodidad y no hace posible su utilización con fines de cribado generalizado.

- **Velocidad de PSA "vPSA".-** El PSA aumenta más rápidamente en los varones con CaP que en los sanos. La vPSA es "el aumento de la cantidad sérica de PSA a lo largo del tiempo (ng/ml/año)". Se calcula mediante 3 determinaciones a lo largo de un período de 1,5-2 años por la variabilidad intrapaciente en el PSA sérico. Se han usado como puntos de corte $>0,75$ ng/ml/año para un PSA 4-10 ng/ml y $>0,35$ ng/ml/año para un PSA <4 ng/ml, como sugestivos de cáncer. Tiene especial interés en el seguimiento de los pacientes que presentan PSA <4 ng/ml, en los pacientes con PSA en la "zona gris" que no son sometidos a biopsia o en los pacientes con PSA sospechoso en los que la biopsia resulto negativa. Una revisión sistemática del 2007 sugirió que la vPSA no proporcionaba información adicional; sin embargo, estudios recientes insinuaron que mejoraba el valor predictivo de la enfermedad en general y del CaP-AG.
- **Tiempo de duplicación de PSA "PSA-dT".-** Tiene utilidad en el seguimiento de la enfermedad recurrente tras el fracaso del tratamiento local, siendo un reflejo del crecimiento celular. Si esta elevado antes del diagnóstico o después del tratamiento implica un riesgo aumentado de recidiva bioquímica, metástasis o mortalidad específica por CaP.
- **Porcentaje [-2] proPSA (%p2PSA).-** Se precisan biomarcadores que identifiquen el CaP en una etapa temprana curativa o los cánceres agresivos para los que el tratamiento pueda ser más beneficioso. El PSA se produce inicialmente como proPSA y esta forma puede filtrarse preferentemente en la sangre en los varones con CaP. El estudio de *Sokoll JL et al*¹¹⁴, validó el empleo del %p2PSA para la detección precoz del CaP en el intervalo de 2-10 ng/ml; demostrando su utilidad en combinación con otras formas de PSA. Pudiendo correlacionarse con puntuaciones de Gs más altas y asociarse con el CaP más agresivo y significativo. También podría ayudar a la selección de pacientes para la Vigilancia Activa. Siendo aprobado por la Unión Europea y la FDA para la detección del CaP¹¹³.

En el estudio de *Reis LO et al*¹¹², se concluyó que todos los parámetros derivados del PSA eran complementarios y útiles para predecir el riesgo de cáncer. Además, parecían ser capaces de mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba estándar pero, dependían en gran medida del valor de corte utilizado y de la muestra poblacional en las que se evaluaron. Se vio que el TR positivo aumentó su valor predictivo positivo y fue la única variable que pronosticó el CaP en la biopsia.

1.4.2.2.- CRIBADO DEL CAP A TRAVÉS DEL PSA.-

Se trata de un tema de debate, aunque la reducción de la mortalidad específica por CaP junto con su diagnóstico en etapa más temprana, podrían indicar que los esfuerzos hacia la detección y tratamiento precoz del CaP están siendo seguros. Si el valor de la detección precoz se convirtiera en irrefutable, las cuestiones a tratar en el futuro próximo tendrían que centrarse en delimitar cual sería la estrategia de cribado más óptima, con un mínimo coste que no comprometiese la precisión diagnóstica¹¹¹.

Algunos autores aceptan que el PSA es el marcador tumoral más valioso, de hecho, la medición del PSA para detectar la presencia de CaP se ha difundido notablemente de forma global. Sin embargo, su valor clínico sigue siendo objeto de polémica ya que, actualmente, en pacientes asintomáticos la mayoría de las sociedades científicas y guías de práctica clínica no recomiendan el cribado poblacional del CaP. La incapacidad de esta prueba para distinguir por sí sola entre enfermedades benignas y tumores localizados de la próstata ha dado lugar a que se realicen biopsias innecesarias en un gran número de varones y, en muchos casos, incluso la repetición de estas un número indeterminado de veces, con todos los costes, tanto económicos como emocionales, que ello conlleva. Valores entre 4-20 ng/ml se asocian con la probabilidad de presentar un cáncer limitado a la próstata y, por tanto, potencialmente curable, aunque no podemos olvidar que sólo aproximadamente una cuarta parte de estos casos tendrá cáncer y, por el contrario, valores <4 ng/ml no necesariamente descartan la posibilidad de CaP, por lo que estos eventuales falsos negativos también deben ser tenidos en consideración⁹².

En 1968, *Wilson y Jungner*¹¹⁵ definieron las condiciones relativas que la medición del PSA, el CaP y su tratamiento debían reunir para que el programa de cribado fuera idóneo; algunos de estos criterios no los cumple el CaP, ni tampoco la prueba de PSA (Figura 24).

- La enfermedad debe ser un importante problema de salud
- Su historia natural tiene que ser bien conocida
- Ha de tener una fase de latencia identificable
- El tratamiento en fase temprana ha de aportar beneficios
- Disponer de una prueba de cribado apropiada
- La prueba ha de ser aceptable para la población
- Disponer de recursos para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad detectada
- Es preciso repetir la prueba en intervalos adecuados según la historia natural de la enfermedad
- La relación riesgo/beneficio debe ser favorable
- El coste ha de ser inferior a los beneficios que produce

Figura 24.- Criterios para un programa de cribado de Wilson y Jungner, 1968. Fuente: Wilson JM, Jungner Y.J. Principios y métodos de examen colectivo para identificar enfermedades. Bol. Ofic Sanit Panam 1968, 65:281-393

El cribado tiene como objetivo identificar la enfermedad en una etapa tratable, antes de que los síntomas se hayan desarrollado, para así tener más posibilidades de éxito en su tratamiento¹¹⁶⁻⁷. Existen 2 tipos de cribado:

- El cribado poblacional o colectivo "la exploración sistemática de hombres asintomáticos (en riesgo)", siendo generalmente iniciado por las autoridades sanitarias. En España no existe ninguna recomendación a favor de su realización en el CaP.
- La detección precoz o cribado oportunista, que conlleva "la búsqueda de casos individuales", siendo iniciada por el varón o por su médico.

Los objetivos principales de ambos tipos de cribado son:

- Reducción de la mortalidad por CaP.
- Mejorar la CdV del varón expresada en "años de vida ajustados por calidad" (AVAC).
- Resultado adicional importante debería ser la reducción en el desarrollo de enfermedad metastásica sintomática.

Antes de incluir una actividad de cribado en un sistema sanitario, se han de valorar las consecuencias positivas y negativas de las diferentes pruebas necesarias para su diagnóstico, y de las distintas alternativas terapéuticas, por lo que se debe realizar un análisis continuo en el tiempo de sus beneficios y sus perjuicios^{116,118}.

- Los beneficios:
 - Detección precoz y tratamiento en una fase potencialmente curable de CaP que ofrezca más posibilidades de supervivencia con enfermedad localizada.
 - Tranquilidad para el varón de estar en bajo riesgo para el CaP.

- La prueba de PSA se obtiene con una simple analítica de sangre.
- Los perjuicios:
 - No es diagnóstico, puede requerir investigaciones adicionales mediante biopsia con ETR.
 - No hay un nivel definido de corte para la biopsia.
 - No hay un intervalo definido entre cribados (siendo el CaP una enfermedad insidiosa, los intervalos de análisis de PSA, deben equilibrar los tumores perdidos con el gasto económico y el estrés de los pacientes).
 - El rango de edad para el cual el test está validado está aún bajo revisión.
 - Se eleva con otras condiciones (HBP, prostatitis e ITUs).
 - Leve aumento de la supervivencia del CaP, no afectando a la mortalidad global.
 - Un resultado falso positivo en torno al 60% de los casos, puede provocar ansiedad junto con posibles complicaciones derivadas de la biopsia (dolor, hematospermia, hematuria, sangrado rectal, infección grave en <1% y hospitalización en 0,3%).
 - El CaP puede tener un crecimiento lento y no causar enfermedad ni muerte (50%).
 - El tratamiento puede presentar tanto a corto como a largo plazo efectos 2ª derivados de la prostatectomía (*IU, DE*, fístula urinaria, estenosis uretral y mortalidad perioperatoria <1%) o de la RT (gastrointestinales [tenesmo rectal o diarrea] y urinarios [urgencia, polaquiuria]).
 - Falsa tranquilidad para el varón de una prueba normal (falso negativo), lo que lleva a un retraso en el diagnóstico del CaP. El 15% de los hombres con un PSA normal pueden tener cáncer, siendo el 2% CaP-AG.

A los varones que soliciten o sean invitados a participar en programas de prevención secundaria de CaP se les debe de informar para que libremente decidan si se exponen o no a los posibles efectos 2ª. El "consentimiento informado" constituye un reto para los profesionales y para las instituciones sanitarias; se pretende que sea el paciente y no el médico quien tome la decisión, al ser el cribado del CaP una intervención de resultados algo inciertos¹¹⁶.

Ante la falta de marcadores que describieran con exactitud a los pacientes que podrían tener CaP posiblemente mortales, su detección sistemática conduciría al "sobrediagnóstico" y al "sobretreatmento" de algunos pacientes. Un porcentaje de varones diagnosticados de CaP tendrá un tumor que no avanzará o lo hará lentamente, permaneciendo asintomático y sin necesidad de tratamiento activo. Se estima que la tasa del "sobrediagnóstico" asociado a un programa de cribado oscila entre el 17% y el 50%, y aumenta directamente con la edad. Diferenciar entre CaP en la clínica inactivo y el agresivo y de mal pronóstico; se ha convertido en un reto difícil de alcanzar. Para evitar el "sobretreatmento" de la enfermedad insidiosa y el "infratreatmento" de la enfermedad violenta se hacen necesarios nuevos instrumentos clínicos, analíticos y marcadores que permitan catalogar de una forma más óptima a estos pacientes¹¹⁷.

Para una correcta toma de decisiones es necesario el conocimiento de los datos de los ensayos controlados aleatorizados sobre el cribado de CaP publicados hasta la fecha, a través de una "revisión de la Cochrane" de 2013¹¹⁹:

El estudio ERSPC¹²⁰ iniciado en 1991 en Bélgica, España, Finlandia, Francia, Holanda, Italia, Suecia y Suiza; reclutó a más de 180.000 varones asintomáticos (82.816 y 99.184 en los grupos de detección y control respectivamente) de 50 a 74 años. Los criterios para la realización de la biopsia no fueron uniformes entre los distintos países, con una variación del PSA entre 3 y 4 ng/ml, una periodicidad en su realización de 2 a 4 años y una mediana de seguimiento de 9 años; encontrándose la mayoría de los CaP en estadio I y Gs 2 a 6. La incidencia de CaP detectado en el grupo de cribado fue del 8,2% y del 4,8% en el grupo control. El estudio demostró una reducción de la mortalidad del 21%, con una tasa de mortalidad específica por 1.000 hombres año del grupo de cribado respecto del grupo control de 0,80 en el tramo de edad de 55-69 años. Esto significaba que 1.410 varones debían ser cribados y 48 casos tratados para prevenir 1 muerte por CaP. Apoyándose en estos datos, el beneficio real sería evidente solo después de 10-15 años de seguimiento, con un impacto importante en la reducción de las metástasis (41%), lo que se traduciría en una disminución de la mortalidad cáncer específica; no obstante, fue evidente la heterogeneidad entre los diferentes centros, donde en unos se encontró que cribado reducía la mortalidad por CaP, mientras que en otros (la rama española) no se apreció ninguna mejora en la supervivencia. Presentando la detección sistemática del CaP un impacto positivo pero, con una asociación nada desdeñable a un sobrediagnóstico y sobretratamiento¹²¹. Con seguimiento a 13 años, el diagnóstico de CaP en el grupo de intervención y de control fue de 7.408 y 6.107 casos respectivamente; con un riesgo relativo en la incidencia de 1,91 (9 años), de 1,66 (11 años) y 1,57 (13 años) y en mortalidad de 0,85 (9 años), 0,78 (11 años) y 0,79 (13 años), respectivamente. A los 11 años, disminuyó el número de varones que se necesitaba cribar a 979 y también el número de los que se necesitaba tratar a 35 para prevenir 1 muerte y; a los 13 años también se evitaba 1 muerte por cada 781 hombres invitados a realizarse la prueba de cribado o 1 muerte prevenida por cada 27 tratados. Estos resultados confirmaban una reducción primordial en la mortalidad por CaP atribuible a la prueba de PSA, con un aumento sustancial del efecto absoluto a los 13 años en comparación con los hallazgos después de 9 y 11 años. Pese a estos resultados, se precisaba previamente cuantificar los posibles daños para que pudiera ser considerada como prueba de detección a nivel poblacional¹²².

Para valorar los posibles beneficios de la prueba PSA en el CaP (mortalidad global, mortalidad cáncer específica y presencia de metástasis), se incluyeron en el estudio ERSPC Rotterdam en el periodo 1997-99 a 11.970 varones que se compararon con una población control en Irlanda del Norte de 133.287 hombres en un tramo de edad de 55 a 74 años; donde solo el 6% de los mayores de 50 años disponían de una prueba realizada y documentada y, donde se procedía a petición de biopsia sólo si nivel de PSA >10,0 ng/ml. Con un intervalo de 4 años se les solicitó PSA, TR y ETR; la biopsia sextante se ofreció si PSA \geq 4 ng/ml y/o hallazgo sospechoso TR y/o ETR y, des-

pués de 1997 sólo por PSA $\geq 3,0$ ng/ml. La mediana de edad de ambos grupos fue de 63 años al inicio del estudio, sin embargo, la distribución a la inclusión fue diferente, siendo mayor en el grupo de control (70 frente a 67 años, $p < 0,001$). Se sometieron a la prueba de PSA el 94,2% en el grupo de intervención y el 6% en el grupo control. Siendo diagnosticados de CaP respectivamente 1.153 hombres (9,6%) con PSA 5,1 ng/ml frente a 3.962 hombres (3%) con PSA 18,0 ng/ml, y confirmados histológicamente 99,7% frente a 68,2%. El riesgo relativo de metástasis en la población de intervención fue de 0,47, con una reducción del riesgo del 53%; empezando a ser diferente después de 2 años y convirtiéndose en estadísticamente significativo al cabo 5 años. La reducción de la mortalidad por CaP en la población de intervención fue de un 37%, con un riesgo relativo de mortalidad cáncer específica de 0,63 después de un seguimiento de 8,5 años; con una tasa absoluta de mortalidad por CaP de 0,36/1000 personas-año en el grupo de intervención en comparación con 0,58/1000 personas-año en el grupo control y una diferencia de riesgo absoluto de 1,8 muertes/1000 hombres año, lo que corresponde a 555 hombres que debían ser controlados y 37 tratados para evitar 1 muerte por CaP. La tendencia de la mortalidad cáncer específica fue similar al estudio ERSPC, con una superposición de las curvas de supervivencia en la primera parte de la observación que luego divergieron con el tiempo, ocurriendo antes en este estudio (4 años frente a los 7 años del ERSPC), lo que llevo a un beneficio global mayor de la detección aunque, la diferencia en la mortalidad no se hizo estadísticamente significativa hasta después de 6 años, con lo que la detección sólo sería beneficiosa en los hombres con una esperanza de vida de al menos 6-8 años. La limitación principal del estudio fue la falta de asignación al azar; además, hubo un cierto grado de contaminación en la población de control. Como ventajas destacaron la estimación con más precisión de los beneficios potenciales de la prueba, la disponibilidad de datos individualizados de cada población y la posibilidad de realizar análisis de supervivencia. Se concluyo que los hombres que se sometían a un cribado sistemático tenían un aumento en el diagnóstico de CaP y; con un seguimiento de 8,5 años se reducía en un 53% la incidencia de metástasis y 37% la mortalidad cáncer específica. Un seguimiento más prolongado podría ser capaz de demostrar un beneficio mayor en la reducción de la mortalidad a favor de la utilización del PSA, aunque se debía evaluar el impacto del exceso de diagnóstico, los beneficios en los AVAC y su corrección para la CdV y su rentabilidad, para que pudiera ser recomendada como cribado poblacional¹²³.

Analizando la rama sueca "Göteborg" del estudio ERSPC, se objetivó una disminución del 44% en la mortalidad por CaP; existiendo una clara tendencia en la reducción del número de pacientes necesarios para cribar y tratar en su seguimiento (239 varones cribados, 12 varones tratados para prevenir 1 muerte). La explicación se podía fundamentar en primer lugar, en la menor edad en el grupo de intervención (56 años), con una menor probabilidad de tener un cancer incurable y con mayores posibilidades de obtener un beneficio con la detección. En segundo lugar, el umbral de PSA para la biopsia fue menor que en la mayoría de las otras ramas del ERSPC y el PLCO; además, el TR no fue utilizado como herramienta de cribado, en comparación con los cen-

tros ERSPC en la primera ronda de cribado y en el PLCO. En tercer lugar, el intervalo de cribado fue menor (2 años) que en las otras ramas de ERSPC (4 años) y mayor que en PLCO (todos los años). En cuarto lugar, presentaron una tasa de biopsia más elevada con un resultado positivo (93%) y una tasa más baja de la prueba antes del inicio del estudio (3%) y probablemente una menor contaminación en el grupo control que en el estudio PLCO. En quinto lugar, el presente estudio tenía mucho más tiempo de seguimiento (14 años), en comparación con ERSPC (9 años) y PLCO (11,5 años)¹²⁴. Punto crítico fue el hecho de que no todos los hombres en los que se detectó cáncer fueron tratados, lo que demostraba que la detección podía reducir la mortalidad sin necesidad de tratar a todos los pacientes diagnosticados¹²⁵. Las muertes por CaP eran mucho más importantes en Suecia que en EEUU o en otros países europeos, lo que aclaraba de manera bastante lógica el profundo impacto de la detección sistemática. Así pues, los resultados del ERSPC se debían en realidad a la rama sueca y si se excluía esa rama, el interés en la detección sistemática resultaba mucho menos evidente¹²¹.

En la rama española del ERSPC se apreció un curioso desequilibrio entre la incidencia y la mortalidad por CaP. De hecho, en nuestro entorno se verificó un mayor número de diagnósticos y su migración a estadios más precoces y; pese a un largo periodo de seguimiento de más de 15 años, aún no se había producido un beneficio en términos de supervivencia global ni cáncer específica. La mortalidad por CaP en los países mediterráneos fue la más baja de Europa, siéndolo igualmente en la rama española (aproximadamente la mitad de la observada en el estudio principal). Posiblemente la relativa limitación numérica de la serie (18.612 varones) y la baja mortalidad por CaP en nuestro país, pudieran explicar que el impacto del cribado fuera irrelevante¹²⁶. El estudio de *Luján M et al*¹²⁷, publicó los datos sobre la posible contaminación de la prueba en la rama española; entendiéndose por contaminación "la proporción de varones aleatorizados al brazo control y sometidos a la prueba PSA", si fuera muy alta, el brazo control podría parecerse demasiado al brazo cribado, restando poder de contraste al estudio. El diseño ERSPC era capaz de soportar hasta un 20% de contaminación de la prueba en 4 años para ambos brazos, siendo en la rama española de un 17,1%, no suficientemente elevada como para comprometer el poder estadístico. Se concluyó que aunque la tasa de contaminación del PSA a los 5, 10 y 15 años (22%, 47,1% y 66,3% en brazo cribado y 20,8%, 43,2% y 58,6% en brazo control) fue notable, la contaminación efectiva que culminaba en biopsia prostática fue escasa en el brazo control; además, existían diferencias significativas a los 5, 10 y 15 años en términos de biopsia (19,3%, 22,6% y 24,1% en brazo cribado y 1%, 3,6% y 7,1% en brazo control) y de detección de CaP (4,1%, 5,3% y 7% en brazo de cribado y 0,9%, 2,2% y 4,7% en brazo de control). El efecto acumulativo no se tradujo en tasas importantes de biopsia prostática y; se dedujo que el impacto de la contaminación de PSA en el poder estadístico del estudio debía ser limitado.

El PLCO¹²⁸, ensayo controlado aleatorizado llevado a cabo en 10 centros de Norteamérica del 1993 al 2001, reclutó a 76.693 hombres de entre 55 y 74 años (edad media 62 años) y sin an-

tecedentes de cáncer. No se detectaron diferencias en la mortalidad entre el grupo de cribado (38.343) basado en la medición de un PSA/año/6 años y TR/año/4 años y; el de control (38.350), en el que el cuidado habitual incluía en ciertas áreas el cribado, recomendado por algunas organizaciones. No se encontró beneficio en la supervivencia con la utilización conjunta de PSA y TR. La mediana de seguimiento fue de 11,7 años. Un nivel de PSA >4 ng/ml o un TR anormal fueron indicación para la biopsia. La respuesta a la biopsia a los 7 años fue del 40,2% y a los 10 años del 30,1%. En relación al TR, los niveles de contaminación fueron en el brazo de cribado del 41% y en el brazo de control del 46%. La mayoría de los tumores en ambas poblaciones, eran estadio II y Gs combinado 5-6. Tras 7 años de seguimiento se detectaron 2.820 CaP en el grupo cribado (7,3%) y 2.322 en el grupo control (6%), siendo la razón 1,22 (95%IC:1,16-1,29) y; murieron 52 hombres en el grupo de cribado y 44 en el de control, siendo la razón 1,13 (95%IC:0,75-1,70), con el número de muertes totales ligeramente inferior en el grupo de cribado (RR 0,97;IC95%:0,93-1,01), aunque las diferencias no fueron significativas. En el grupo control más del 80% de los participantes se habían sometido al menos a una determinación de PSA durante el estudio, en el último año más del 50% y en los 2 últimos años el 70%; siendo cercano al 90% los que declararon haberse sometido al menos a una determinación de PSA antes o durante el estudio¹²⁹. En 13 años 4.250 participantes habían sido diagnosticados de CaP en el grupo de intervención en comparación con 3.815 en el grupo control; siendo las tasas de incidencia acumulada de 108,4 y 97,1/10.000 personas-año respectivamente, lo que resultó en un aumento relativo del 12% en el grupo de intervención (RR: 1,12; IC 95%:1,07-1,11). La tasa de mortalidad acumulada en brazo intervención fue 3,7 y en brazo control 3,4/10.000 personas-año, lo que resultó en una diferencia no estadísticamente significativa (RR; 1,09; IC 95%:0,87-1,36). Después de 13 años de seguimiento, no hubo evidencia de un beneficio en la mortalidad (0,81) para el cribado anual organizado en el estudio PLCO en comparación con el cribado oportunista, que forma parte de la atención habitual y; no había aparente interacción del brazo de ensayo con la edad (0,81), la comorbilidad basal (0,68) o la prueba de PSA antes del cribado (0,52). Se diseñó el estudio para probar la prueba PSA en la comunidad, enviando sus resultados al médico de familia y planteándose las recomendaciones; sin embargo, un valor elevado no condujo de manera uniforme a la biopsia y el diagnóstico del cáncer no encauzó al tratamiento, lo que redujo aún más la competencia del análisis para detectar diferencias¹³⁰. No obstante, dada las dudas sobre el posible beneficio de la utilización de la prueba del PSA en la población general y la preocupación existente en el sobretratamiento, el estudio de *Crawford ED et al*¹³¹ aporta un toque de atención en cuanto al uso selectivo de la prueba del PSA en hombres sanos o con comorbilidad mínima, concluyendo que su utilización selectiva parecía reducir la mortalidad cáncer específica por CaP con un mínimo sobretratamiento.

De 1987 a 1996, un equipo sueco de Norrköping llevó a cabo un ensayo controlado aleatorizado basado en la población que incluyó a 9.026 pacientes de 50-69 años (1.494 en el grupo de detección sistemática y 7.532 en el grupo control). Se llevó a cabo cada 3 años, en las dos prime-

ras rondas, sólo se practicó TR y; a partir de 1.993 se le asoció el PSA con un valor de 4,0 ng/ml para la realización de la biopsia. Hubo 85 casos (5,7%) de CaP diagnosticados en el grupo de detección y 292 (3,9%) en el grupo control. La tasa de riesgo de muerte en el grupo cribado fue de 1,16 (IC95%:0,78-1,13); y en el análisis de riesgo que comparaba la supervivencia específica de cáncer en ambos grupos, la razón de riesgo para la muerte fue de 1,23 (0,94 a 1,62; P=0,13), y después de ajuste por edad al inicio del estudio fue de 1,58 (1,06 a 2,36; P=0,024). Muy pocos pacientes se habían sometido a la determinación de PSA en el inicio del estudio, ya que esta prueba no era entonces una práctica común en Suecia. A los 20 años de seguimiento, no existían diferencias significativas respecto a la mortalidad específica por CaP entre ambos grupos. Con relación a los ensayos PLCO y ERSPC, la tasa de diagnóstico y el tamaño de la población del estudio fueron menores, con un seguimiento más prolongado, un alto grado de cumplimiento y una baja tasa de contaminación; lo que hizo que se alcanzara un poder similar a los estudios indicados. Como limitaciones destacaban el escaso número de pacientes y la ausencia de determinación de PSA de 1987 a 1990. Se concluyó que aunque la razón específica del CaP no indicó un beneficio significativo en la detección del cáncer y aunque el tamaño de la población en el estudio no era bastante para sacar conclusiones definitivas, el poder era suficiente para mostrar las principales diferencias en la supervivencia específica del CaP¹³². Llegar a una conclusión de una falta de eficacia de la detección sistemática se hacía difícil, debido a la utilización sólo del TR en la mitad de las citaciones de los pacientes¹²¹.

El ERSCP concluye que el cribado basado en el PSA reducía la mortalidad específica un 20% pero asociaba una elevada tasa de "sobrediagnóstico" y "sobretretamiento". Durante el periodo de seguimiento se confirmaron 214 muertes por CaP en el grupo cribado y 326 en el grupo control. Las curvas de mortalidad se distanciaron a partir de los 7 años de seguimiento. Esta evolución estaba acorde con el efecto del cribado sobre una neoplasia con una lenta historia natural y era esperable que las desigualdades fueran aumentando con el paso del tiempo. También se evidenció una migración hacia estadios más precoces en el grupo de cribado. El efecto de la edad sobre el cribado puso de manifiesto una reducción de la mortalidad muy significativa entre los 55-69 años, que no se observó ni en 50-54 años ni 70-74 años. En el PLCO se confirmó que la primera causa de muerte no específica en pacientes con CaP era la patología cardiocirculatoria, que alcanzó el 41,7% en grupo de cribado y el 41,3% en el grupo control. El impacto de la mortalidad por CaP sobre la mortalidad global cuando el diagnóstico se hacía precozmente era mínimo en los varones estudiados (1,3% en el brazo cribado y 1,1% en el brazo control). Quizás no debería plantearse el cribado en una edad tan avanzada (mayores de 70 años). Además, la elevada contaminación del estudio no especificada en su diseño que llegó al 52% al 6 año de seguimiento, debería imposibilitar obtener la respuesta respecto del objetivo primario e invalidar sus resultados¹³³.

El ERSPC encontró que el cribado reducía la mortalidad relacionada con CaP en un 20% (un 31% en hombres que eran realmente sometidos a cribado), mientras que PLCO no encontró un impacto significativo del cribado en la mortalidad. ¿Por qué ocurría esta diferencia?¹²⁰:

- Diferencias metodológicas.- La heterogeneidad de protocolos hacia que la conclusión de no/si asociación entre cribado y mortalidad reducida de CaP en PLCO o ERSPC respectivamente, pudiera no ser fiable. PLCO evaluó y registro la contaminación (si más de 2 cribados en 7-10 años de seguimiento en el brazo control); mientras en ERSPC no existía tal mención y, su poder estadístico aumento en virtud de una mayor población. PLCO no analizo la variedad entre los centros y los varones buscaron el análisis de PSA de forma independiente "asistencia habitual", lo que impacto severamente en la validez del brazo control y en el poder estadístico del ensayo; creándose un brazo control muy similar al de cribado del ERSPC.
- Diferencias de tamaño muestral.- A pesar del gran número de participantes, solo hubo 540 muertes en ERSPC y 174 en PLCO. La población más pequeña y el menor poder estadístico de PLCO podían ser las razones por las que sus resultados diferían de los de ERSPC.
- Diferencias en el Intervalo de cribado.- Siendo de 4 años en ERSPC, planteo la hipótesis de que un intervalo tan largo podría perder tumores más agresivos que tuvieran un tiempo más reducido e implicaría que un cribado más corto podría restringir más la mortalidad por CaP; sin embargo, el intervalo anual del PLCO no dio como resultado una menor mortalidad.
- Diferencias por causas de muerte.- En ambos estudios el resultado primario fue la tasa de mortalidad por CaP, siendo las causas de muerte evaluadas de forma enmascarada; es decir, los miembros del comité las clasificaban teniendo enmascarado el brazo de estudio; sin embargo, eran conscientes de si el paciente había recibido tratamiento. Esto podía haber sesgado los resultados del ERSPC, porque una proporción mayor de pacientes del grupo de cribado recibieron tratamiento debido a las altas tasas de diagnóstico. Este razonamiento era débil, al poder ser también aplicable a PLCO, que no demostró reducción de la mortalidad.
- Diferencias por demografía del tumor.- Ambos estudios notificaron por separado *estadio* de la enfermedad y grado Gs de ambos grupos. Proponer el cribado con PSA admite que los tumores en estadios más bajos serán diagnosticados y tratados antes. En PLCO se encontraron pocas diferencias que, podría explicarse por la contaminación del grupo control o porque el cumplimiento con la biopsia era igual de bajo en ambos grupos. En ERSCP los cánceres eran de un estadio y Gs significativamente menor que los controles y la razón podría estar en el uso de diferentes puntos de corte del PSA en los dos estudios. El diagnóstico de no cáncer después de la biopsia en ERSPC fue de 75,9% y PLCO comunico una tasa de falsos positivos del 23%; esta diferencia podría explicarse por el umbral más alto de PSA para recomendar biopsia junto con una tasa de cumplimiento mucho menor en el brazo de cribado de PLCO.

En ambos estudios el PSA había producido una migración en la estadificación diagnóstica de la enfermedad hacia estadios más localizados. Este hecho empezaba a tener también traducción en la disminución de la mortalidad cáncer específica. En ERSCP, los tumores T3-T4 suponían el 9,6% en el grupo cribado y el 21% en el grupo control y los tumores con Gs 8-10 representan el 7,4% y el 16,4% respectivamente. En PLCO, los tumores T3-T4 representaban 2,5% en el brazo cribado frente al 4,8% en el grupo control y los tumores con Gs 8-10 eran el 6,5% y el 11,5% respectivamente. Es decir, prácticamente se duplicaba la incidencia de los tumores localmente avanzados e histológicamente más agresivos en el brazo de control. Datos recientes del ERSCP han objetivado un riesgo menor de CaP metastásico en el grupo de cribado¹³⁴. Se concluye en la revisión que, para que se pueda producir algún descenso en la mortalidad por el uso del PSA, hacen falta 10 años de seguimiento y no puede ser aplicado en varones mayores de 70 años, al no tener una esperanza de vida mayor de 10-15 años¹²⁰.

En 2009 *Dubben HH*¹³⁵ publicó en *Lancet Oncology* sus reflexiones sobre los programas de detección precoz en CaP: "Las variaciones mínimas en la especificidad para establecer las causas de muerte, debilitan el poder estadístico del estudio para detectar diferencias en la mortalidad causa específica. Este efecto puede compensarse aumentando el tamaño muestral. La utilización de la mortalidad causa específica como variable indicadora no puede basarse en los diagnósticos contenidos en los certificados de defunción cuya especificidad y sensibilidad suelen ser menor del 95% y; la inclusión de comités para el establecimiento de causas de muerte tampoco asegura una precisión absoluta. La utilización de la mortalidad por todas las causas es más relevante, dado que toma en consideración posibles efectos 2ª del cribado (falsos positivos, sobrediagnóstico, sobretratamiento, etc.) y atribuciones inadecuadas de las causas de muerte. La evidencia existente no apoya o rechaza el uso de la detección de rutina para reducir la mortalidad". Concluyendo que un ensayo clínico no puede aclarar si la detección del CaP mediante cribado puede ser beneficiosa, al ser una enfermedad con una baja tasa de mortalidad.

Con sus debilidades metodológicas y organizativas, los estudios ERSPC y PLCO han aportado pruebas en las que fundamentar la utilización cautelosa del PSA en la prevención del CaP. Proporcionando datos para compartir con los pacientes que deseen información detallada sobre el cribado. En espera de informes sobre CdV y coste-efectividad, el ERSPC no ha probado que el cribado basado en PSA esté justificado a nivel poblacional¹³⁶.

En 2018 la *US preventive services task force*, reevaluó los criterios de 2012⁵³ a la vista de los resultados estadísticamente significativos del ERSPC y la contaminación del PLCO. Indicando que "pese a la reducción de la mortalidad encontrada en ERSPC, el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento fue tan elevado que; se dejaba a elección del paciente el someterse al cribado

siempre con la información adecuada aportada por su médico". Haciéndose necesarias unas recomendaciones generales y específicas sobre el cribado del CaP, que proporcionasen un protocolo multidisciplinar¹³⁷. En la actualidad, la evidencia disponible no concede una justificación irrefutable sobre la utilización de ayudas existentes por parte de los médicos que, faciliten la toma de "decisiones compartidas" en la conversaciones con hombres que estén considerando someterse a examen para la detección de CaP¹³⁸.

1.4.3.- DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y DE EXTENSIÓN DEL CaP.-

1.4.3.1.- BIOPSIA PROSTÁTICA.-

La próstata se encuentra situada en la base de la vejiga urinaria, siendo su vértice caudal y su base craneal. Se compone tanto de tejido glandular como muscular y, las secreciones de los conductos deferentes y las vesículas seminales desaguan en la uretra prostática. Consta de una ZP (supone el 70%, siendo el origen de la mayoría de los CaP), una ZC (comprende el 25%, siendo el estroma de esta zona el más denso. Originándose el 5% de los CaP) y, la ZT (abarca el 5%, es el lugar de la HBP. Genera el 10% de los CaP)⁵⁵.

En 1968 *McNeal* ideó las zonas anatómo-topográficas de la próstata y cambió el enfoque de los pacientes al establecer una correlación ecosonografía prostática endorectal con las biopsias guiadas. Este diseño permitió valorar el volumen prostático de manera precisa, determinando índices ecográficos oncológicos que podían ayudar a la decisión de biopsiar o no a un paciente con PSA elevado, influyendo en el tipo de terapia que se le daría al paciente¹³⁹.

La biopsia guiada por ultrasonido fue descrita por primera vez por *Watanabe et al*¹⁴⁰, cambiando el abordaje de la biopsia dirigida digitalmente, que fue muy común hasta finales de 1980. La biopsia prostática guiada transrectal (BPTR) se ha convertido en una herramienta estándar en la práctica urológica, siendo un procedimiento mínimamente invasivo, seguro y eficaz; en el que las muestras de tejido se obtienen con el fin de detectar la presencia de cáncer. Se aconseja en varones en ausencia de pluripatología, cuya esperanza de vida se estime ≥ 10 años y, que tengan la sospecha clínica o por pruebas de laboratorio de CaP; por lo tanto, es conveniente cuando existen anomalías en el TR y/o elevación del PSA (>4 ng/ml en 2 determinaciones). También está indicado realizar una nueva serie de biopsias cuando la primera serie fue negativa y persistía el aumento del PSA o la alteración del TR y; cuando se observó una "proliferación acinar pequeña atípica" (ASAP), recomendándose en este caso en un plazo de 3-6 meses. Si la esperanza de vida era reducida, el interés en efectuar biopsias debía discutirse caso por caso, dependiendo de las características del paciente, el estadio clínico, el valor del PSA y la necesidad de instaurar un tratamiento⁵⁵.

Se debe informar al paciente sobre la técnica, el postoperatorio presumible y las complicaciones probables; obtener el consentimiento informado y entregar la documentación por escrito. Es preciso averiguar los posibles FR que puedan complicar o dificultar la misma (cirugía del canal anal o estenosis) y conviene descartar o minimizar los riesgos alérgicos (al látex, los anestésicos [lidocaína] y los antibióticos[fluoroquinolonas]), hemorrágicos (trastornos innatos o adquiridos de la coagulación, la toma de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios) e infecciosos (antecedentes de prostatitis aguda o de infección sintomática del aparato urinario o genital, con detección mediante tira reactiva y estudio bacteriológico prebiopsico de la orina si la tira es positiva o cuando exista una prostatitis de menos de 3 meses)¹⁴¹. Se realizara en una sala amplia (quirófano o consulta) que permita la disposición del material (Figura 25), garantice la seguridad y preserve la intimidad del paciente (Figura 26). La transrectal es la vía recomendada y la colocación del paciente (decúbito lateral o litotomía) dependerá de las preferencias del profesional (Figura 27). Después del TR, se introduce el transductor ecográfico tras revestirle con gel esteril, cubrirle con funda de protección desechable, fijar en su exterior la guía y aplicar gel anestésico; además, se recomienda añadir un bloqueo periprostático. Cuando no es posible el acceso transrectal se utiliza la vía transperineal (resección abdominoperineal anterior o estenosis anal severa), que asocia una anestesia general o locorregional y una mayor morbilidad (en particular, la retención urinaria). Previamente se realizara un examen ecográfico que, permitirá apreciar la totalidad de la próstata y su volumen, así como guiar biopsias sistematizadas. La ecografía transrectal (ETR) bidimensional dispone de un software y a través de un algoritmo calcula de forma fiable el volumen prostático (altura y anchura en el plano longitudinal y transversal). La ETR tridimensional puede proporcionar información adicional sobre la localización y extensión del CaP; sin embargo, no siempre está disponible. Se efectúan cortes axiales o sagitales, existiendo múltiples esquemas de biopsia en un esfuerzo de mejorar la precisión en la detección del cáncer¹⁴².

- Un campo estéril para colocarlo en una mesa
- Un transductor de ecografía endorrectal
- Una funda de protección con la marca CE que cumpla las normas de la directiva europea 93/42/CEE. La utilización de un preservativo o de un dedil no es adecuada
- Un sobre de gel ecográfico estéril
- Una guía de aguja esterilizable mediante autoclave o estéril desechable
- Una aguja del calibre 22 G y de 20 cm para el anestésico local periprostático
- Una jeringa de 10 ml con cono de rosca y 10 ml de lidocaína al 1%
- Una aguja de punción 18 G manipulada por un sistema de disparo automático. La aguja se avanza 23 mm para obtener un cilindro de 17 mm
- Frascos en número suficiente (llenados con formol para el acondicionamiento de las Bx)
- Una jeringa de gel de lidocaína

Figura 25.- Material necesario para la realización de BPTR. Fuente: Chevreau G. Biopsias prostáticas: indicaciones y técnicas. EMC - Urología 2017;49(2):1-12 [Artículo E - 41-265]

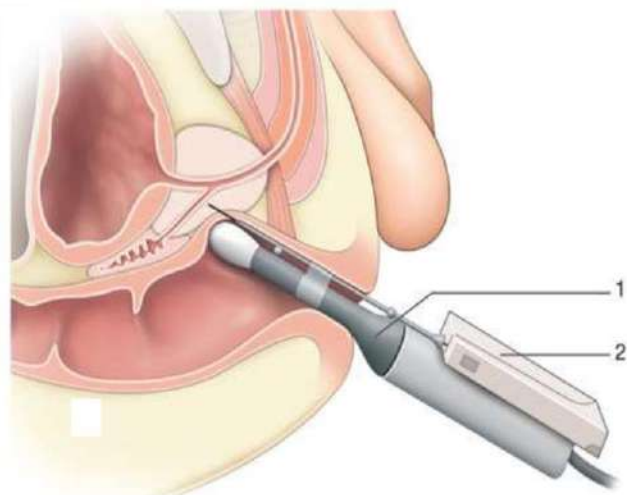


Figura 26.- Biopsia prostática ecoguiada por vía transrectal. 1.- transductor de ecografía, 2.- pistola de biopsia. Fuente: Chevreau G. Biopsias prostáticas: indicaciones y técnicas. EMC - Urología 2017;49(2):1-12 [Artículo E - 41-265]

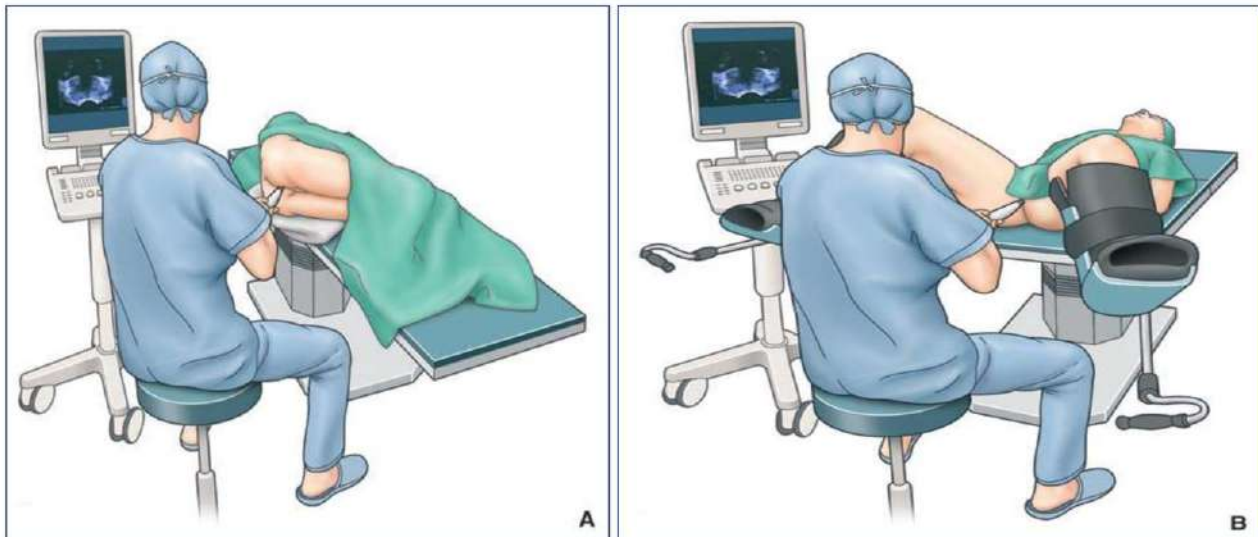


Figura 27.- Ejemplo de colocación para el urólogo diestro: colocación en decúbito lateral o en posición de litotomía. Fuente: Chevreau G. Biopsias prostáticas: indicaciones y técnicas. EMC - Urología 2017;49(2):1-12 [Artículo E – 41-265].

El protocolo de biopsia sextante sistemática guiada por ultrasonido fue presentada en 1968 por *Hodge et al*¹⁴³. Este esquema de biopsia de 6 cilindros o sextante original (muestra de vértice, base y zona media de cada lado), mejoró significativamente la detección de cáncer sobre la biopsia dirigida digitalmente de nódulos palpables y por ultrasonido de lesiones hipoeoicas específicas. Tomadas las muestras en el plano parasagital, recogieron cilindros de la ZP pero también incluyeron una cantidad significativa de la ZT¹⁴⁴. Estudios posteriores de muestras de PR demostraron que la gran mayoría de los adenocarcinomas surgían de la ZP posterolateral, lo que podía explicar algunos falsos negativos de la biopsia sextante estándar¹⁴⁵. Por lo tanto, las modificaciones del esquema estándar se centraron en la importancia de los cilindros dirigidos lateralmente¹⁴⁶. Con la biopsia sextante estándar no se diagnosticaban el 30% de los cánceres clínicamente significativos, siendo numerosos los estudios que han demostrado unas mejores tasas de detección de cáncer al incorporar cilindros adicionales dirigidos lateralmente en la técnica sextante estándar sistemática. Debido a estos datos esta técnica se considera inadecuada, habiendo sido sustituida por la biopsia de núcleo extendido o biopsia central extendida¹⁴⁷⁻⁸.

Con la biopsia de núcleo extendido se obtienen de 5 a 7 cilindros distribuidos uniformemente de cada lado, dando un muestreo lateral más amplio de la próstata¹⁴⁹⁻⁵¹. En una revisión sistemática llevada a cabo por *Eichler K et al*¹⁵², se encontró que el esquema de 12 cilindros que tomaba muestras adicionales dirigidas lateralmente detectaba un 31% más de CaP (IC95%:25-37). Este esquema aumentaba las tasas de detección del cáncer, al tomar muestras de forma más eficiente y disminuir de esta manera el error de muestreo. Una biopsia inicial debe incluir al menos 12 cilindros, con especial atención al muestreo de la ZP. Para las biopsias repetidas era recomendable considerar la toma de cilindros adicionales del ápex anterior o realizar biopsia por

saturación. Por último, la biopsia extendida permite una clasificación clínica más precisa y contribuye de manera más significativa a evaluar los riesgos¹⁵³.

Plantearon una biopsia inicial con 18 cilindros *Scattoni V et al*¹⁵⁴. Indicaron que podía ser más eficaz en el descubrimiento de la patología premaligna pero, su triunfo para el diagnóstico del cáncer significativo parecía ser similar al esquema de 12 cilindros, con la excepción de los pacientes con un elevado volumen prostático (>55 cc).

El volumen de la próstata también debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar la muestra. Si el volumen era menor de 40-50 cc, se podían suprimir las biopsias mediolobulares del vértice, realizando un esquema de 10 cilindros¹⁵¹. En el estudio de *Eskicorapci SY et al*¹⁵⁵, la tasa de detección de cáncer disminuyó significativamente de 49,6% a 20,8% a medida que el volumen aumentaba; con una tendencia positiva en la tasa de detección de cáncer a favor del protocolo de 10 sobre 6 cilindros, mostrándose la biopsia sextante como un protocolo inadecuado para todos los volúmenes de la próstata. *Letran JL et al*¹⁵⁶, encontraron una relación entre el rendimiento de la biopsia sextante clásica y el volumen prostático, disminuyendo de forma importante con esta técnica la detección de cáncer en próstatas grandes. Se estableció como punto de corte los 30-50 cc, a partir del cual la biopsia sextante se mostraba como una técnica insuficiente, haciéndose necesario el incremento en el número de cilindros. En el estudio de *Ankerst DP et al*¹⁵⁷, el protocolo de 8 cilindros de biopsia (ápex, glándula media, glándula media lateral y base lateral), reveló resultados similares al protocolo de 10 cilindros, si el volumen era menor de 35 cc. Además, demostró que la "calculadora de riesgos PCPT-RC" ajustada por volumen, número de cilindros de biopsia y puntuación de síntomas mejoro la detección del CaP en comparación con los FR incluidos para CaP en general y para CaP-AG.

La edad también podía ejercer un papel importante en la orientación de las muestras obtenidas en la biopsia. El normograma de Viena validado por *Remzi M et al*¹⁵⁸, permitía seleccionar el número óptimo de cilindros de biopsia en función de la edad del paciente y del volumen de la próstata en un rango de PSA de 2 a 10 ng/ml; sugiriendo que en un volumen de próstata dado, eran necesarios menos cilindros a medida que aumentaba la edad.

A pesar del rendimiento diagnóstico aceptable de la biopsia prostática, sigue siendo una técnica de muestreo con un potencial decisivo de diagnóstico erróneo. La disyuntiva surge ante pacientes con una o más biopsias negativas y, PSA elevado y/o TR anormal y/o preocupación por tener cáncer. Con frecuencia, estos pacientes son sometidos a múltiples biopsias, a pesar de la disminución bien documentada en la detección de cáncer con cada biopsia sucesiva¹⁵⁹; con un descenso en la tasa de detección a partir de la 2ª biopsia, haciendo poco probable que

otras biopsias sean de utilidad¹⁶⁰⁻⁶¹. Luego la 2ª biopsia estaría justificada si existiese preocupación por un cáncer no detectado, tras el hallazgo de biopsia inicial negativa y; sólo se realizarían la 3ª y 4ª biopsia en los pacientes con alta sospecha de cáncer y/o factores de mal pronóstico en la 1ª o 2ª biopsia¹⁶².

La biopsia de saturación es aquella que implica un muestreo extenso de la próstata, en la que se toman más de 24 cilindros de tejido. El mayor número de cilindros puede resultar en un aumento significativo en la tasa de detección del CaP; sin embargo, como estrategia de biopsia inicial no parece producir una elevación equivalente. En comparación con la biopsia estándar de núcleo extendido, la biopsia de saturación toma un mayor número de cilindros en una mejor matriz simétrica en toda la glándula prostática. Por lo tanto, las técnicas de saturación no proporcionan una mayor detección de cáncer en la biopsia inicial, aunque si aumenta su sensibilidad en las biopsias repetidas y debe considerarse después de biopsia/s negativa/s previa/s¹⁶³⁻⁶⁴, aportando un muestreo adecuado de toda la glándula prostática y una tasa de detección del 22-34% en pacientes sometidos a biopsias repetidas¹⁶⁵⁻⁶⁷. No obstante, la revisión sistemática llevada a cabo por *Jiang X et al*¹⁶⁸ puso en evidencia que el esquema de biopsia de saturación inicial fue más eficiente que el esquema de biopsia extendido para la detección del CaP, especialmente para aquellos hombres con niveles más bajos de PSA, mayor volumen prostático y menor dPSA, sin aumentar las complicaciones o la cantidad de cáncer insignificante y; los hallazgos del estudio de *Li et al*¹⁶⁹ sugirieron que, podía ser menos probable que la biopsia por saturación perdiera un cáncer clínicamente significativo durante la biopsia de próstata inicial, lo que permitiría eliminar la necesidad de someter a la mayoría de los hombres a biopsias repetidas.

En la actualidad, la biopsia sistemática extendida de 12 cilindros como esquema de biopsia inicial, que incorpora núcleos apicales y laterales lejanos en la distribución de la plantilla, permite la detección máxima de cáncer y evita la repetición de la biopsia al tiempo que minimiza la detección de cánceres de próstata insignificantes; mientras que los esquemas de biopsia por saturación parecen ser necesarios en un contexto de repetición¹⁷⁰⁻⁷¹.

Las muestras se examinan, colocan en un frasco con fijador y etiquetan según localización antes de su envío. El cilindro tiene que medir 0,1 cm de diámetro y 1,0-1,5 cm de longitud. Debe figurar el lugar en el que se ha tomado la muestra, PSA, TR, tratamientos previos y resultados de biopsias anteriores. Se explicara al paciente los síntomas de alarma como la presencia de fiebre, dificultad para orinar o disuria, rectorragia persistente, coágulos en la orina o hematuria. Puede ser normal una pequeña cantidad de sangre por el recto o hematuria autolimitada, también la hematospermia puede ser común y la decoloración del semen persistir durante semanas. El dolor no es frecuente y generalmente responde al paracetamol. Los pacientes pueden

hacer vida normal. Si biopsias negativas serán seguidos por su médico de familia, con biopsia positiva o sospechosa por su urólogo¹⁴². El informe debe incluir¹⁷²:

- Puntuación Gs y su incorporación al sistema de estadificación pronóstica TNM.
- Lateralidad y localización del tumor.- Para planificar una cirugía con conservación de nervios en algunos de los lados, con un impacto significativo en la función sexual.
- El volumen tumoral estimado "porcentaje de biopsia positiva".- Información clínicamente significativa y que puede predecir el resultado después de la terapia en etapa temprana. Debe incluir el número de cilindros involucrados y la extensión del tumor en los mismos.
- Invasión Perineural.- Su presencia puede ser utilizada en la planificación del tratamiento. Se ha correlacionado con la extensión extraprostática en el momento de la PR, con un mayor volumen del CaP y, con una probabilidad mayor de recurrencia después de la RT.
- Extensión extraprostática.- Informada sólo en la PR, puede de vez en cuando observarse en las muestras de biopsia. Su presencia es significativa, ya que cambia la etapa del tumor a una enfermedad localmente avanzada. La participación de músculo esquelético, ganglios o nervios individuales no debe ser considerada, porque estas estructuras también se pueden observar dentro de la próstata normal. Las vesículas seminales y el conducto eyaculador a veces se pueden ver en las muestras de biopsia, siendo la implicación clínica idéntica. El diagnóstico de afectación de las vesículas seminales se debe hacer con cuidado, a menos que la biopsia se indique como específica de esta zona; aunque no sea un componente rutinario de la estadificación del tumor, se realiza de vez en cuando.
- Ocasionalmente, la presencia de tipos especiales de células tumorales malignas pueden coexistir con el *Adenocarcinoma de próstata* convencional. La razón para incluirlos en el informe es que están todos asociados con un mal pronóstico y pueden requerir un manejo especial (*Adenocarcinoma ductal, Carcinoma de células pequeñas, Carcinoma sarcomatoide* entre otros).
- Características histológicas.- Es importante que los términos empleados en el diagnóstico sean homogéneos.

1.4.3.2.- RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA (RMmp) O PONDERADA POR FUSIÓN (mpMRI).-

El manejo del CaP es complicado debido a la dificultad de conocer de forma fiable su estadificación y la velocidad de progresión; siendo más frecuente el cáncer indolente que el cáncer agresivo que presenta un elevado riesgo de extensión y progresión. El primer paso para decidir el tratamiento es conocer si se trata de un cáncer no significativo o significativo; en el primer caso su tratamiento se podría demorar, pudiendo ser candidato a un seguimiento y Vigilancia Activa, mientras que el segundo requeriría un tratamiento activo¹⁷³.

Para el diagnóstico del CaP se han utilizado las biopsias sistemáticas a ciegas con ETR en pacientes con niveles elevados de PSA (>4 ng/ml) y/o TR positivo, lo que ha supuesto aproximadamente un 60-75% de biopsias negativas¹⁷⁴, por no poder precisar su localización. El incrementar el número de muestras de biopsia (8-12 cilindros) no ha supuesto un aumento de forma significativa en la detección de cáncer, pero sí se ha visto acrecentada la detección del cáncer no significativo¹⁷⁵, aunque los resultados dependan del volumen glandular; lo que ha conllevado un sobrediagnóstico y un sobretratamiento de un cáncer no significativo y que no suponía riesgo para el paciente y, se ha dejado de localizar, diagnosticar y tratar el cáncer significativo¹⁷⁶.

Hasta hace poco tiempo, la detección del CaP y su tratamiento se basaban casi exclusivamente en el PSA, los hallazgos del TR y los resultados de la biopsia prostática. Sin embargo, estos parámetros presentaban importantes limitaciones. En los últimos años la RMmp, se ha convertido en una herramienta de gran utilidad, cambiando la forma de diagnosticar, estadificar, controlar y tratar el CaP. Los sistemas de biopsia fusión RM/Ecografía combinan la poderosa capacidad de la RM para visualizar la próstata clínicamente relevante con un sofisticado software de seguimiento de sondas para mejorar sustancialmente la técnica de biopsia prostática¹⁷⁷.

Añadido al impacto de la mpMRI en el abordaje diagnóstico del CaP, también ha aumentado la preocupación entre los radiólogos por realizar unos informes ordenados, veraces y escuetos. Con este fin, la European Society of Urogenital Radiology (ESUR) elaboró en 2012 un documento de consenso "Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) V1". Avances técnicos posteriores y cambios en la práctica clínica pusieron de manifiesto sus limitaciones, por lo cual el comité compuesto por el American College of Radiology (ACR), ESUR y la Fundación AdMeTech actualizó dicha clasificación, lo que dio lugar a "Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) V2"¹⁷⁸. Sus objetivos: evaluar la detección, la localización y la caracterización de un CaP clínicamente significativo ([CaP-CS] tumores de 5 cc o más, con un Gs ≥ 7 [3+4] y/o con extensión extracapsular). Se recomienda esperar por lo menos 6 semanas tras una biopsia antes de realizar la mpMRI, para evitar que posibles hemorragias pueda provocar cambios de señal. El recto debe estar vacío de heces y aire, pudiendo utilizar un fármaco antiperistáltico que minimice los posibles artefactos por los movimientos intestinales. El protocolo de la mpMRI debe realizarse en relación a la indicación clínica, las características del paciente y el equipo de RM/Ecografía. Para detectar un CaP-CS, la mpMRI debe constar de las siguientes secuencias¹⁷⁹:

- Secuencia T2.- Valora la anatomía zonal prostática e incluye las vesículas seminales. Posibilita la detección, localización y estadificación del CaP. Detecta CaP-CS en la ZT; sin embargo, en la ZP se manifiesta con una intensidad de señal baja o poco definida, siendo un hallazgo ines-

pecífico que puede confundirse con prostatitis, hemorragia, atrofia, cicatrices o cambios postratamiento. Debido a los falsos positivos se complementa con las secuencias siguientes.

- Secuencia de difusión.- Detecta los CaP-CS en la ZP, presentando una restricción en la imagen. Siendo el valor del coeficiente de difusión inversamente proporcional a la puntuación Gs. La secuencia dinámica agrega valor de soporte a esta secuencia.
- Secuencia dinámica con contraste intravenoso.- Método más fiable para valorar la vascularidad tumoral. Su utilidad es limitada y no determinante en la asignación de categorías, salvo en lesiones indeterminadas. Puede aportar información en algunos tumores pequeños o difusos o ante una secuencia limitada por la presencia de prótesis u otros artefactos. Las prostatitis o los nódulos hiperplásicos en ZT pueden dar falsos positivos y, los tumores hipovasculares en zona fibromuscular anterior falsos negativos.
- Secuencia de espectroscopia.- Detecta niveles más bajos de citrato y más altos de colina del CaP en comparación con el tejido benigno. Puede predecir presencia o no de cáncer y proporcionar información sobre su agresividad. No está incluido en el protocolo de la guía PIRADS V2 debido a su menor disponibilidad, la complejidad de su adquisición y posprocesado, juntamente con no haber demostrado mejorar la capacidad diagnóstica de las secuencias T2, difusión y dinámica combinadas.

El PI-RADS V2 clasifica la probabilidad de CaP-CS en cada región de interés y se basa en una escala con 5 categorías (Figura 28). La asignación de cada categoría se basa en la valoración de cada lesión en las secuencias T2, difusión y dinámica; de acuerdo con la diferente anatomía zonal, teniendo en cuenta la dominancia de cada secuencia en las zonas específicas de la próstata. No debiendo aplicarse en la evaluación de la recurrencia después del tratamiento, en la progresión durante la Vigilancia Activa ni en la evaluación de la enfermedad metastásica¹⁸⁰.

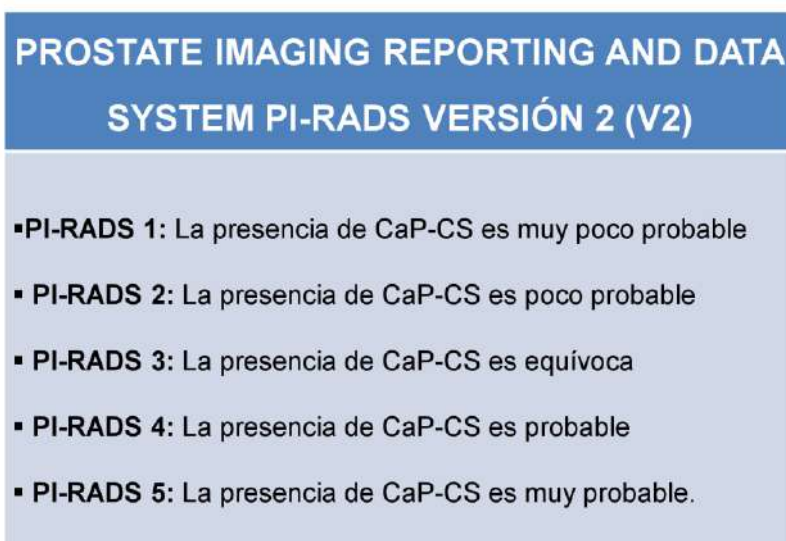


Figura 28.- Prostate Imaging Reporting and data System PI-RADS V2. Disponible en: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADS%20V2.pdf>

El documento PI-RADS V2 incluye¹⁷⁹:

- Datos clínicos (nivel PSA, fecha y resultado de la biopsia, número de fragmentos y localización de los mismos, puntuación Gs, historia familiar CaP, hallazgos del TR y tratamientos previos).
- Parámetros técnicos mínimos para una mpMRI aceptable y reproducible.
- Hallazgos anatómicos (volumen prostático cc).
- Guías y advertencias para el informe radiológico.
- Imágenes que ilustran los hallazgos relevantes en mpMRI.
- Diagrama de mapeo de los resultados (todas las lesiones sospechosas deben ser referidas en el mapa sectorial de 39 sectores, asignándoles su categoría (Figura 29)¹⁴². Se debe identificar la lesión índice. Si hay más de 4 lesiones, se señalarán solo las 4 con mayor PI-RADS. Si una lesión afecta a más de un sector, todos los sectores afectados deben señalarse como parte de una sola lesión. Se debe medir la lesión de mayor tamaño en el plano transversal. Debe sugerirse la realización de biopsias en las lesiones de categorías 4 y 5, pero no en las de categorías 1 y 2. En la categoría 3, si los datos clínicos son sugestivos (edad, niveles de PSA, vPSA, biopsias previas, comorbilidad y expectativa de vida) se debería recomendar también biopsia, aunque en la práctica clínica no exista consenso. Si el riesgo de CaP-CS es bajo, sería razonable realizar seguimiento del PSA y/o repetir la mpMRI en 6-12 meses.
- Plantillas de informes.
- Abreviaturas de la terminología.

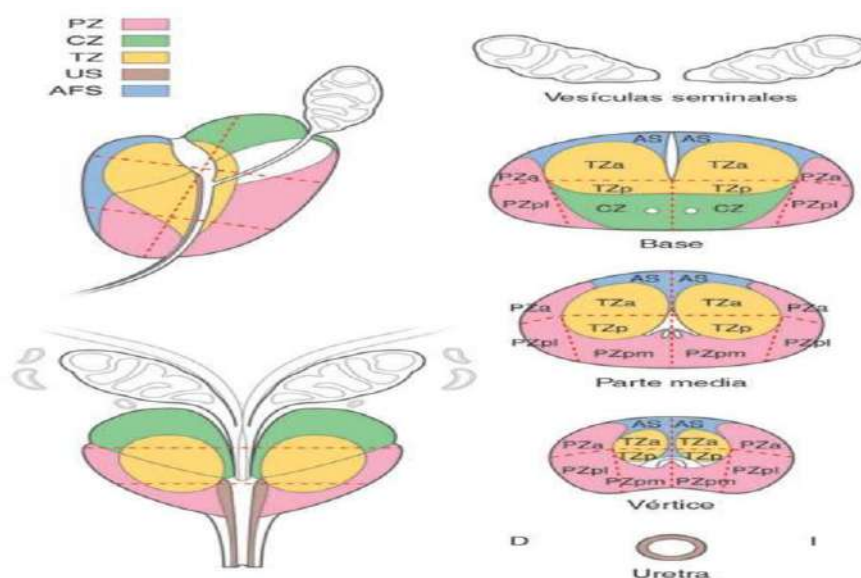


Figura 29.- Sectorización prostática en 39 sectores según el sistema PI-RADS V2. PZ (zona periférica); CZ (zona central); TZ (zona de transición); US (esfínter uretral); AFS (estroma fibromuscular anterior). *Fuente:* Chevreau G. Biopsias prostáticas: indicaciones y técnicas. EMC - Urología 2017;49(2):1-12 [Artículo E - 41-265].

El objetivo final será establecer una vía de comunicación eficiente con urólogos y pacientes que, posibilite disminuir la variabilidad y aumentar la solidez de los informes. El uso de un lenguaje

común permitirá realizar estudios multicéntricos con resultados reproducibles, abrirá camino a la certificación individual o institucional y al establecimiento de programas integrales de alta calidad de imagen prostática; que proporcione una mejor atención al paciente con CaP.

Para realizar las biopsias guiadas por RM se precisa¹⁴²:

- Seguimiento.- Visualizar en tiempo real la posición de la sonda y el avance de la aguja en un espacio 3D. Puede ser electromagnético (UroNav), con articulaciones codificadas por posición de brazos robóticos inteligentes (Artemis) y por software basado en imágenes (Urostation).
- Registro.- Correlacionar la imagen ecográfica y la de la RM. El rígido preserva la anatomía de la próstata y la localización de la lesión. El elástico coincide con los puntos de referencia correspondientes, pudiendo conducir a una distorsión anatómica, sacrificando así la precisión en un esfuerzo por alinear los contornos de la superficie. La mayoría de las plataformas de fusión están equipadas con ambos registros, lo que proporciona al operador la flexibilidad para ajustar y optimizar la orientación.

Todas las plataformas de fusión basadas en software disponibles comercialmente, tienen pasos similares pero, difieren en el tipo de registro de imagen, el método de seguimiento de agujas, la presentación de imágenes fusionadas RM/Ecografía, la funcionalidad del software (mapeo y navegación) y la ruta de biopsia. Se dispone de varios métodos de presentación^{142, 181}:

- Registro mental: El cirujano se orienta en la imagen ecográfica para dirigir las biopsias al sector indicado por la RM. Esta técnica permite mejorar el número de CaP-CS detectados. Sin embargo, presenta falta de reproductibilidad y es dependiente del que la realiza.
- Registro "rígido" por seguimiento del transductor: Define en tiempo real la posición del plano de corte ecográfico en el seno de una imagen volumétrica de la próstata adquirida previamente por RM. Las imágenes de la RM en secuencia T2 se cargan en el programa informático del aparato de ecografía. Las coordenadas espaciales del transductor de ecografía se registran mediante un sensor electromagnético, compuesto en la mayoría de los casos por un receptor situado cerca del paciente y un emisor fijado al transductor de la ecografía. El registro se realiza utilizando al menos 3 puntos de referencia anatómicos identificados en las imágenes de RM y de ecografía y, emparejados a continuación para fusionar las imágenes; después el sistema informático superpone las imágenes. Este registro no tiene en cuenta las deformaciones de la próstata que pueden producirse por la antena endorrectal de la RM o del transductor de la ecografía, ni tampoco por los movimientos de la próstata o del paciente; ambas circunstancias pueden alterar su precisión. Además, el despliegue de la aguja puede producir temblor en las manos y ocasionar errores en el registro. Se han desarrollado sistemas que permiten reconstruir una imagen ecográfica 3D a partir de las imágenes 2D, para mejorar su precisión. La plataforma del sistema Ar-

temis es muy pesada y su tecnología costosa; siendo la ventaja del sistema UroNav el uso a mano alzada de la sonda durante la biopsia y un menor coste, aunque su desventaja sea la utilización de campos electromagnéticos en lugar de un seguimiento con un brazo robótico. En la actualidad se ha mejorado su diseño con la incorporación de registro y mapeo elástico, lo que la convierte en una plataforma de biopsia por fusión fuerte y con un beneficio significativo en el diagnóstico de CaP-CS.

- Registro "elástico" por seguimiento de órgano: identifica la posición del transductor de ecografía y de la guía de biopsia respecto a la próstata a partir de una imagen 3D. Permite evitar errores debidos a los movimientos de la próstata o del paciente durante la exploración, proporcionando una mejor precisión. Este método junto con el sistema Urostation Touc es utilizado actualmente en Europa, efectuando una auténtica cartografía de las biopsias tumorales.

Los objetivos de las biopsias guiadas por mpMRI y de la cartografía son múltiples^{142, 182}:

- Mejorar la detección del CaP-CS.- Existe una clara limitación para la detección de CaP-CS de pequeño volumen; además, del mal desempeño como prueba diagnóstica de CaP-CS de la BPTR. La mpMRI como prueba de cribado antes de la 1ª biopsia prostática, podría reducir las biopsias innecesarias en hombres con bajo riesgo de albergar CaP-CS, reduciendo el diagnóstico de enfermedad clínicamente insignificante y mejorando la detección de CaP-CS, dado su elevado valor predictivo negativo. Su menor especificidad y valor predictivo positivo demuestra que una biopsia sobre la base de sus hallazgos, sigue siendo necesaria si presencia de lesión sospechosa. Se requiere un análisis coste-beneficio para determinar el papel exacto de la RMmp en la detección del CaP antes de la 1ª biopsia¹⁸³.
- Valoración de la extensión extracapsular del CaP.- Está aceptada su utilización en esta evaluación por la ESUR y la EAU propone su utilización en pacientes con riesgo intermedio y alto.
- Disminuir el número de biopsias.- La escasa cantidad de datos (comparación de biopsias guiadas por RM/Ecografía con biopsias por ecografía) no permite hacer recomendaciones.
- Puede guiar una 2ª serie de biopsias cuando la 1ª fue negativa.
- Evaluar mediante Vigilancia activa la evolución del tumor.- Los criterios de inclusión se amplían al CaP localizado de riesgo intermedio por los buenos resultados oncológicos y en CdV; siendo el número de pacientes con CaP insignificante que se incluyen cada vez mayor. Se recomienda realizar una 2ª serie de biopsias a los 3-12 meses para reestadificar la enfermedad y asegurarse de que no se ha subestimado el tamaño o la agresividad del cáncer; sin embargo, se ha descrito una tasa del 56% de biopsias negativas. Se concluye que es una técnica adecuada en la valoración del paciente según la biopsia sistemática inicial, estando avalada por la EAU; no obstante, no existe una fuerte evidencia que decida su papel en el seguimiento.

- Guiar los tratamientos focales (crioablación, radiofrecuencia, terapia fotodinámica o los ultrasonidos focalizados de alta intensidad [HIFU]) como alternativa al seguimiento activo para los CaP con bajo riesgo de progresión.
- Valoración de la persistencia o la recurrencia tumoral.- La recurrencia tumoral suele ser poco evidente en la secuencia T2, mientras que en las secuencias de difusión se evidencia una clara restricción y en las dinámicas hay presencia de captación. Puede ofrecer información (localización y extensión tumoral), de cara a la planificación de una posible terapia de rescate. Para lo cual, precisa tener información del tratamiento inicial realizado, de los datos clínicos y de los antecedentes anatomopatológicos que, permitan una mejor interpretación de las imágenes que orienten sobre el sitio más probable de recidiva.
- Facilitar el aprendizaje.- La calidad de las biopsias guiadas por ecografía 2D depende en gran medida de la experiencia del médico. Puede haber una gran diferencia entre el sitio donde se pensaba hacer la biopsia y el sitio donde en realidad se ha realizado. Un procedimiento que muestre la cartografía de biopsias realizadas ofrece un aprendizaje sobre la técnica realizada.

Aunque la estrategia de incorporar la mpMRI en el manejo diagnóstico del CaP es una realidad, su implantación no está exenta de dificultades debido a la utilización de diferentes plataformas de fusión, los criterios de selección de pacientes, los sistemas de puntuación de RMmp, etc. Para obtener el máximo beneficio de esta técnica, se deberán conseguir los avances siguientes¹⁷⁷:

- Disponer de manera rutinaria de una aplicación sencilla y eficaz en la fusión simultánea de las imágenes de RM/Ecografía en el momento de realizar la biopsia.
- Incluir la prueba en el catálogo de exploraciones de forma corriente y universal.
- Promover la formación de los profesionales en la técnica de RMmp y en la interpretación de la Guía PI-RADS.
- Fomentar la unificación de los informes para que proporcionen toda la documentación necesaria y útil; a través de la utilización de las plantillas topográficas de los segmentos de la próstata de acuerdo a la Guía PI-RADS.
- Correlacionar la Guía PI-RADS con la nueva Estratificación de riesgo de la Escala Gs.
- Analizar si el ahorro relacionado con el diagnóstico de CaP-CS contrarresta el gasto de la utilización de mpMRI y las plataformas de la biopsia de fusión.

La mpMRI incluida en el manejo diagnóstico del CaP permitirá reducir el sobrediagnóstico y evitar el sobretratamiento, al dirigir de forma más fidedigna la aguja y mejorar el rendimiento de la biopsia, detectando CaP-CS en más de 50% que podrían ser candidatos a terapia activa; evitando aproximadamente el 40% de las biopsias innecesarias^{177,184}. En el momento actual y aunque se necesita más evidencia, la mpMRI y la biopsia guiada por fusión ha detectado más CaP que la biopsia

sistemática y; fue mejor en la detección de CaP-CS. Para los hombres con una moderada o alta sospecha de CaP fue la mejor opción; no obstante, se necesitan más estudios que evalúen las implicaciones clínicas de esta técnica¹⁸⁵.

1.4.3.3.- ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CaP.-

Cuando se detecte una lesión benigna que justifique la elevación del PSA resulta apropiado especificarla (inflamación aguda, crónica, mixta o granulomatosa e infarto). Otros hallazgos no imprescindibles y con importancia secundaria serían:

- La *Hiperplasia Adenomatosa Atípica* (HAA). Entidad poco frecuente (1% biopsias y 23% PR) que se origina en la ZT y muestra características intermedias (presencia de microglándulas, capa basal incompleta y atipia nuclear en distinto grado)⁵⁵.
- La *Atrofia Inflamatoria Proliferativa* (PIA) consiste en atrofia simple e hiperplasia postatrófica que a menudo se asocia con inflamación, siendo rara su combinación con pequeñas lesiones de *Adenocarcinoma* en la ZP. Si la PIA es un precursor del CaP, puede hacerlo indirectamente al provocar carcinoma a través del PIN (neoplasia intraepitelial prostática), ya que PIA fusionada con PIN es bastante común¹⁸⁶. La PIA parece estar implicada en la carcinogénesis prostática; sin embargo, su papel aún no está todavía definido. Esta hipótesis se sustenta en su frecuente asociación con focos de cáncer y en algunas alteraciones epigenéticas que son comunes al PIN-AG y al CaP. En el estudio de *Celma A et al*¹⁸⁷, se sugirió que la PIA podría estar asociada a una menor probabilidad de CaP y, su detección aumentaría la probabilidad de estar frente a un cáncer insignificante. Hasta el momento no existe evidencia epidemiológica para considerar que la PIA se asocie a mayor incidencia de CaP y, los datos genéticos y epidemiológicos proponen su asociación con tumores poco agresivos.

La PIN parece ser una lesión precursora para muchos, pero no todos los CaP de grado intermedio y CaP-AG. Se caracteriza por atipia nuclear con mantenimiento integro de la capa de células basales a diferencia del CaP. Existen 4 patrones arquitectónicos (Figura 30):

- Patrón Plano: una única capa de células con nucléolos atípicos.
- Patrón Acolchado: el más frecuente, con alternancia entre áreas de estratificación y acúmulos de células adyacentes y áreas de menor hiperplasia.
- Patrón Micropapilar: los acúmulos celulares llegan a formar altas columnas de epitelio con una típica escasez de fibras vasculares.
- Patrón Cribiforme: muestra nidos de células epiteliales que forman patrones cilíndricos. Incluye cambios discretos "PIN-BG" junto a prominentes "PIN-AG".

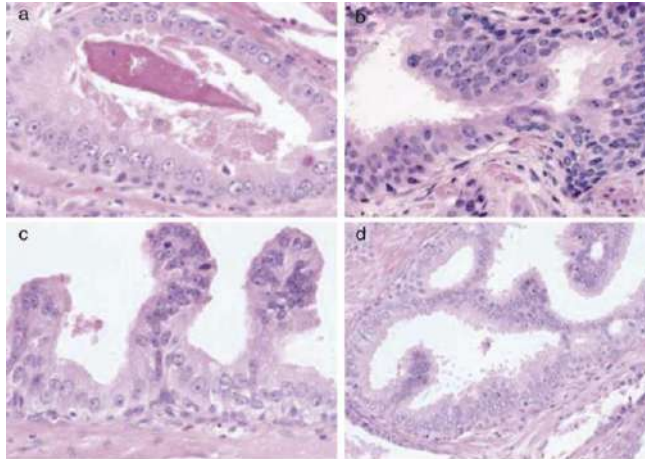


Figura 30.- Patrones de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado. a) Plano. b) Acolchado. c) Micropapilar. d) Cribriforme. Fuente: Bestard J, Flacer J, Celma A, Planas J, Morote J. Significado actual del hallazgo de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado en la biopsia prostática. *Actas Urol Esp.* 2014;38(4):270-275. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2013.10.001>

Se caracterizan los PIN de una mayor complejidad, dándose los PIN-BG en varones jóvenes y, encontrándose los PIN-AG normalmente en la ZP. Por lo general, suele ser una lesión multifocal, aumentando su incidencia con la edad. Hasta la fecha no existe ningún marcador molecular que permita realizar un adecuado diagnóstico; existiendo abundantes datos que respaldan al PIN-AG como precursor del *Adenocarcinoma prostático*. La prevalencia de PIN-AG es elevada y, debido a que su diagnóstico es únicamente histológico, puede estar infraestimada. La variabilidad en su incidencia puede ser atribuida a la ausencia de criterios diagnósticos uniformes, técnicas histológicas no estandarizadas; a las diferencias de edad, etnia y predisposición familiar en las poblaciones estudiadas y, a la disparidad en los criterios de indicación de la biopsia. La importancia clínica del PIN-AG aislado en la biopsia proviene de su asociación con cáncer en biopsias posteriores; sin embargo, esta asociación ha ido disminuyendo en los últimos años aproximadamente del 30-50% al 20%, atribuyéndose en gran medida al aumento de 6 a 12 o más cilindros de la muestra, lo que ha dado como resultado un menor número de cánceres omitidos en la biopsia inicial. La necesidad de biopsia repetida en estos pacientes es objeto de controversia, sugiriendo algunos estudios su fuerte correlación con la detección del CaP en la biopsia posterior. Por lo tanto, los pacientes con PIN-AG multifocal deberían ser sometidos precozmente a biopsia de repetición; mientras que si solo presentan PIN-AG, pueden no requerirla de forma inmediata y la mayoría de los autores sugieren su realización al año, salvo que presenten alteraciones en el PSA o en el TR u otras indicaciones clínicas^{55, 188-89}.

Se produce el diagnóstico de ASAP aproximadamente en el 1-2% de las biopsias. Fue definido por Bostwick como "glándulas sospechosas sin atipia histológica adecuada para el diagnóstico definitivo de *Adenocarcinoma de próstata*" y abarca Adenocarcinomas marginalmente muestrados o acinos benignos con atipia reactiva o atrofia parcial. Estudios previos han sugerido que el 17-70% de los pacientes con ASAP tienen *Adenocarcinoma* en las biopsias poste-

riores. Las pautas actuales recomiendan la repetición de la biopsia a los 3-6 meses posteriores a su diagnóstico; sin embargo, hasta el 80% de los *Adenocarcinomas* en la biopsia repetida tienen CaP-BG. Con la tendencia reciente hacia la adopción de Vigilancia Activa para CaP-BG, se efectúa el seguimiento con PSA y TR cada 4-6 meses y biopsias de repetición al año¹⁹⁰.

El *Adenocarcinoma* representa más del 95% de los tumores malignos de la próstata:

- El *Carcinoma intraductal prostático* (CID-P).- Recientemente conocido. Tiene algunas de las características del PIN-AG pero, exhibe mucha mayor atipia arquitectónica y/o citológica, típicamente asociada con CaP-AG. Muestra pérdida de la expresión ERG y de la proteína PTEN, no asignándole grado Gs y su presencia recomienda repetir la biopsia (Figura 31)¹⁹¹. Se ha demostrado su asociación en la muestra de biopsia con CaP-AG y en la PR con enfermedad avanzada, metastásica y una menor supervivencia libre de cáncer; además, de ser un factor independiente de recidiva bioquímica temprana y metástasis tras la RT. No obstante, también puede estar presente tras la PR sin *Carcinoma* invasivo o con una puntuación Gs 3+3=6; en estos casos, se le habría asignado un alto grado en la biopsia que sería engañoso, ya que se cree que el *Carcinoma intraductal* puro en la PR no tiene riesgo de recurrencia de la enfermedad¹⁹².

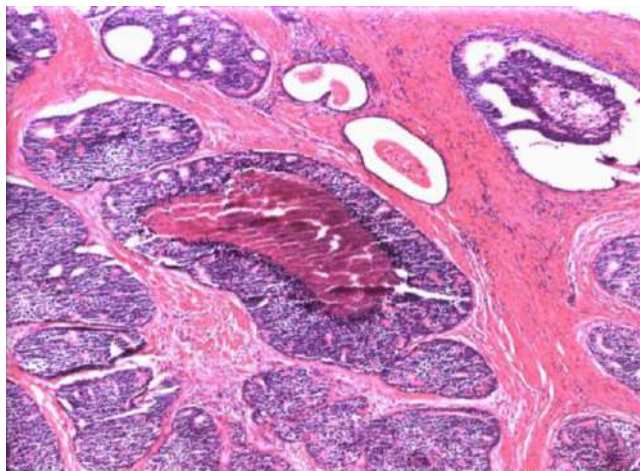


Figura 31.- Carcinoma intraductal de próstata con comedonecrosis, rodeando las glándulas cribriformes densas. Fuente: Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. European Urology 2016;70:106-119. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>

- Las variantes pueden ser importantes por la dificultad en el diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento en comparación con *Adenocarcinoma Acinar* usual. Son difíciles de diagnosticar por parecer engañosamente benignas la *Atrófica*, *Pseudohiperplásica*, *Glándula Espumosa* y los *Adenocarcinomas Microquísticos*. Las de un peor pronóstico incluyen células en forma de "anillo del sello", "sarcomatoide" y "gigantes pleomófico". En el *Adenocarcinoma Microquístico*, las glándulas son diez veces más grandes que las típicas del *Adenocarcinoma de glándulas pequeñas*. El *Adenocarcinoma de células gigantes pleomórfico* presenta un curso clínico muy agresivo. La clasificación del CaP con histología variante y patrones tales como las

estructuras glomeruloideas y la fibroplasia mucinosa se basa en la arquitectura glandular subyacente y se debe ignorar el patrón histológico o variación peculiar del mismo nombre. Por otro lado, los carcinomas no acinares, como los carcinomas uroteliales y neuroendocrinos, no deben clasificarse¹⁹³.

En 2016 se han producido cambios en la clasificación de los tumores de próstata de la OMS (Figura 32)¹⁹⁴:

| | | | |
|--|--------|--|--------|
| Epithelial tumours | | Acute myeloid leukaemia | 9861/3 |
| <i>Glandular neoplasms</i> | | B lymphoblastic leukaemia/lymphoma | 9811/3 |
| Acinar adenocarcinoma | 8140/3 | Miscellaneous tumours | |
| Atrophic | | Cystadenoma | 8440/0 |
| Pseudohyperplastic | | Nephroblastoma | 8960/3 |
| Microcystic | | Rhabdoid tumour | 8963/3 |
| Foamy gland | | Germ cell tumours | |
| Mucinous (colloid) | 8480/3 | Clear cell adenocarcinoma | 8310/3 |
| Signet ring-like cell | 8490/3 | Melanoma | 8720/3 |
| Pleomorphic giant cell | | Paranglioma | 8693/1 |
| Sarcomatoid | 8572/3 | Neuroblastoma | 9500/3 |
| Prostatic intraepithelial neoplasia, high-grade | 8148/2 | Metastatic tumours | |
| Intraductal carcinoma | 8500/2 | | |
| Ductal adenocarcinoma | 8500/3 | Tumours of the seminal vesicles | |
| Cribriform | 8201/3 | Epithelial tumours | |
| Papillary | 8260/3 | Adenocarcinoma | 8140/3 |
| Solid | 8230/3 | Squamous cell carcinoma | 8070/3 |
| Urothelial carcinoma | 8120/3 | Mixed epithelial and stromal tumours | |
| <i>Squamous neoplasms</i> | | Cystadenoma | 8440/0 |
| Adenosquamous carcinoma | 8560/3 | Mesenchymal tumours | |
| Squamous cell carcinoma | 8070/3 | Leiomyoma | 8890/0 |
| Basal cell carcinoma | 8147/3 | Schwannoma | 9560/0 |
| Neuroendocrine tumours | | Mammary-type myofibroblastoma | 8825/0 |
| Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation | 8574/3 | Gastrointestinal stromal tumour, NOS | 8936/1 |
| Well-differentiated neuroendocrine tumour | 8240/3 | Leiomyosarcoma | 8890/3 |
| Small cell neuroendocrine carcinoma | 8041/3 | Angiosarcoma | 9120/3 |
| Large cell neuroendocrine carcinoma | 8013/3 | Liposarcoma | 8850/3 |
| Mesenchymal tumours | | Solitary fibrous tumour | 8815/1 |
| Stromal tumour of uncertain malignant potential | 8935/1 | Haemangiopericytoma | 9150/1 |
| Stromal sarcoma | 8935/3 | Miscellaneous tumours | |
| Leiomyosarcoma | 8890/3 | Choriocarcinoma | 9100/3 |
| Rhabdomyosarcoma | 8900/3 | Seminoma | 9061/3 |
| Leiomyoma | 8890/0 | Well-differentiated neuroendocrine tumour / carcinoid tumour | 8240/3 |
| Angiosarcoma | 9120/3 | Lymphomas | |
| Synovial sarcoma | 9040/3 | Ewing sarcoma | 9364/3 |
| Inflammatory myofibroblastic tumour | 8825/1 | Metastatic tumours | |
| Osteosarcoma | 9180/3 | | |
| Undifferentiated pleomorphic sarcoma | 8802/3 | | |
| Solitary fibrous tumour | 8815/1 | | |
| Solitary fibrous tumour, malignant | 8815/3 | | |
| Haemangioma | 9120/0 | | |
| Granular cell tumour | 9580/0 | | |
| Haematolymphoid tumours | | | |
| Diffuse large B-cell lymphoma | 9680/3 | | |
| Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma | 9823/3 | | |
| Follicular lymphoma | 9690/3 | | |
| Mantle cell lymphoma | 9673/3 | | |

Figura 32.- Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de próstata. Fuente: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.

1.4.3.4.- CLASIFICACIÓN GLEASON.-

Descrito en 1966 por *Donald F Gleason*, es considerada como una de las herramientas de pronóstico más importante del CaP. Está basada en el patrón de arquitectura, crecimiento y diferenciación, con los patrones 1, 2 y 3 (tumores que se asemejaban a los conductos normales y acinos) y, 4 y 5 (tumores con arquitectura glandular progresivamente anormal) [Figura 33]; correlacionándose estrechamente con el comportamiento clínico. La novedad fue que el grado final era la suma de los 2 patrones más comunes y se expresaba como la puntuación de Gs. Este sistema

introdujo observaciones sobre su aplicación práctica, siendo un parámetro clave en la planificación del tratamiento y factor pronóstico importante en la predicción de los hallazgos patológicos en la PR, en la recidiva bioquímica, la metástasis local y a distancia después de la terapia y, en la mortalidad específica por CaP. No obstante, se basaba únicamente en el patrón de arquitectura; no teniendo en cuenta las características citológicas, la calificación global (no se basaba en el grado más alto dentro del tumor) y el pronóstico (intermedio entre ambos patrones). Además, el único comentario en relación con el patrón 3ª era que las pequeñas áreas de un tercer patrón se observaban ocasionalmente. Por ello, ha sido objeto de continuas modificaciones y cambios en respuesta a las variaciones en la práctica clínica, el diagnóstico o tratamiento del CaP¹⁹⁵.

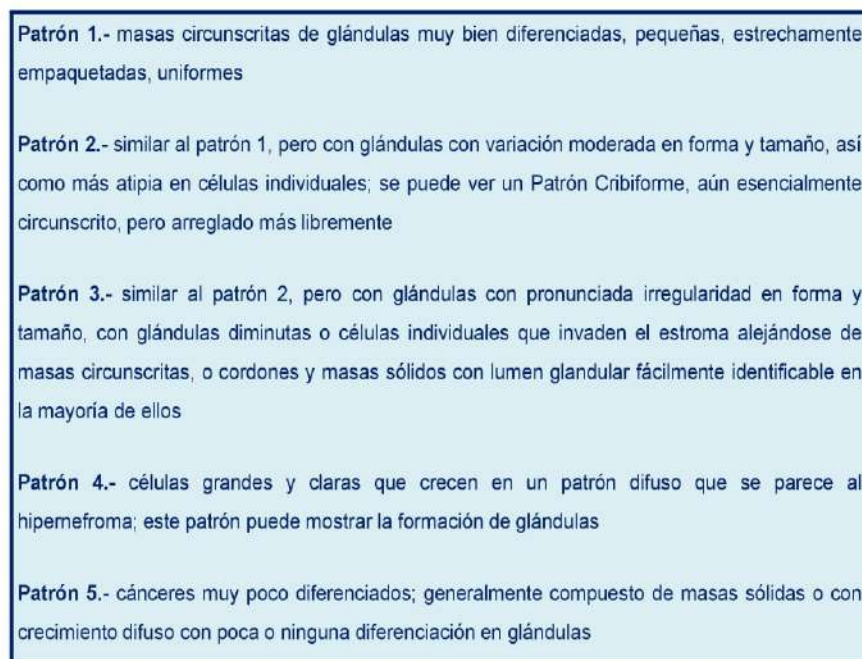


Figura 33 .- Cinco patrones de la calificación original de Donald F. Gleason. Fuente: Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966;50:125-128

En la Conferencia de Consenso ISUP (Sociedad Internacional de Patología Urológica) de 2005 se sometió a una primera revisión. Se comparó la concordancia de patrón y el cambio de los grupos de pronóstico para la clasificación de Gs convencional y modificado en las biopsias de pacientes posteriormente sometidos a PR. Para comprobar el poder de discriminación de la clasificación Gs modificado se comparó el tiempo de resultado libre de progresión bioquímica (con PSA) de acuerdo a los grupos de pronóstico entre clasificación estándar y revisada. Varias fueron las razones que hicieron necesaria esta revisión; en primer lugar, en la década de 1962 la detección del CaP era por TR, todavía no se había descubierto el PSA. En 1974 en el estudio Gs el 86% de los pacientes presentaban enfermedad avanzada, el 8% eran diagnosticados por TR (nódulo palpable) y sólo un 6% tenían tumores no palpables diagnosticados por RTUP. En segundo lugar, el método de obtención de tejido prostático era diferente a la práctica actual (un par de gruesas biopsias se dirigían a una zona de anormalidad palpable). En tercer lugar, en esta época la PR era poco común

(las glándulas no se procesaban en su totalidad al no extraerse enteras). Por último, al no utilizarse técnicas de Inmunohistoquímica por no estar disponibles, el *Adenocarcinoma de la próstata* Gs 1+1=2 hoy se considera HAA y el PG 3 *Carcinoma Cribiforme* se denomina actualmente *PIN-AG Cribiforme* o *CID-P*¹⁹⁶. El Sistema Modificado Gs ISUP 2005 se describe en la Figura 34¹⁹⁷:

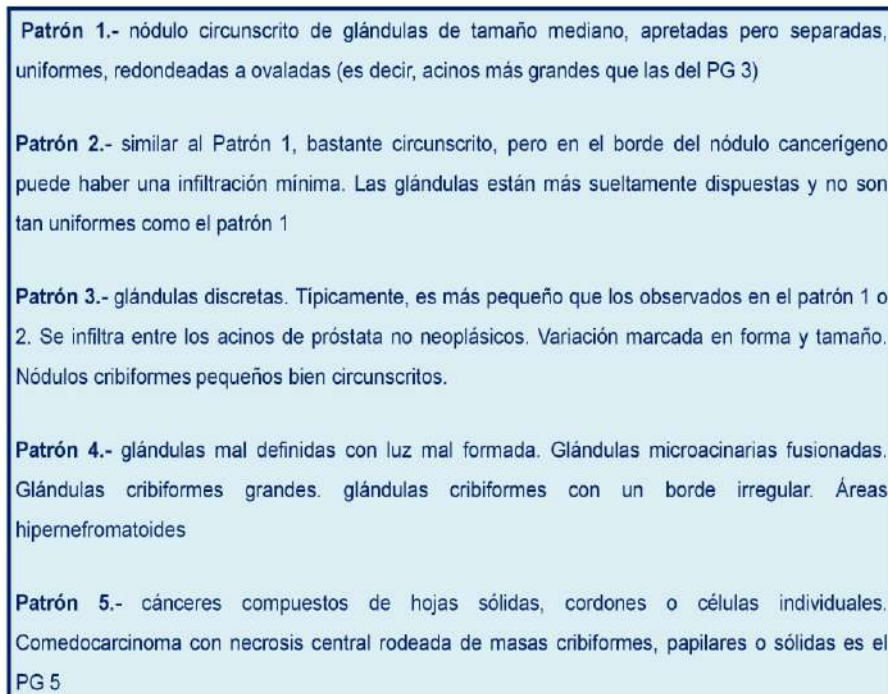


Figura 34.- Cinco patrones del Sistema Gleason modificado ISUP 2005. Fuente: Egevad L, Mazzucchelli MD, Montironi R. Implications of the International Society of Urological Pathological Modified Gleason Grading System. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:426-434. doi: 10.5858/arpa.2011-0495-RA

Las modificaciones reseñables de la clasificación Gs 2005 ISUP fueron las siguientes (Figura 35)¹⁹⁷⁻⁸:

- La puntuación Gs 2-4 o no o rara vez se diagnosticaba, desapareciendo en la práctica.
- Ciertos patrones de glándulas mal formados que originalmente eran PG 3, fueron PG 4.
- Los tumores cribiformes se clasificaban como PG 4.
- Se modificó la clasificación de variantes y subtipos de *Adenocarcinoma Acinar*.
- Se debía informar cuando estuvieran presentes tanto los patrones 2^a como 3^a, que variaban en función de si la muestra era de biopsia o de PR. Mientras había poco debate sobre la definición de patrón 3^a en biopsia, esta cuestión era objeto de controversia en la pieza de PR.
- Aunque los patrones 3^a se añaden típicamente a los informes de patología, en la práctica se omiten de rutina ya que no hay una manera sencilla de incorporar esta información a normogramas de predicción, estudios de investigación y asesoramiento del paciente. Se ha propuesto recientemente un sistema de puntuación modificado Gs de PR para incorporar el patrón 3^a de manera intuitiva.

| ORIGINAL CLASIFICACIÓN GS | 2005 ISUP SISTEMA MODIFICADO GS |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Las glándulas cribiformes con contornos redondeados y suaves, así como con el borde externo irregular se consideran como PG 3 ▪ Gs <4 posible en biopsia. Debe excluirse un tumor de pequeña escala de una pequeña cantidad (<5%) en biopsia (es decir, una regla de umbral del 5%) ▪ El cáncer en biopsia se clasifica enumerando los patrones primario y secundario, es decir, excluyendo el patrón terciario ▪ Se utiliza puntuación separada o general para evaluar todos los grados de muestras de biopsia ▪ El Gs en PR se basa en los patrones primario y secundario ▪ El grado de la porción más grande debe asignarse incluso si la segunda porción más grande es de grado superior | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La mayoría de los patrones cribiformes se diagnosticarían como PG 4, mientras que las muestras con solo lesiones cribiformes raras cumplirían los criterios de diagnóstico para el PG 3. ▪ Gs <4 raramente si alguna vez se hizo en biopsia. El tumor de grado alto de cualquier cantidad en biopsia está incluido dentro del Gs ▪ Para el patrón terciario en biopsia, tanto el patrón primario como el grado más alto se registran. ▪ Cuando las biopsias muestran diferentes grados en núcleos separados, se debe asignar Gs individual a estos núcleos (es decir, puntaje separado) ▪ En las muestras de PR, el patólogo asigna la Gs en función de los patrones primario y secundario con un comentario sobre el patrón terciario ▪ Cuando las muestras de PR muestran diferentes grados en nódulos separados, se debe asignar un Gs separado a cada uno de los nódulos dominantes. |
| Gs: puntuación de Gleason; PR: prostatectomía radical. | |

Figura 35.- Diferencias entre el sistema original de Gleason y el sistema de Gleason modificado de ISUP 2005. Fuente: Egevad L, Mazzucchelli MD, Montironi R. Implications of the International Society of Urological Pathological Modified Gleason Grading System. Arch Pathol Lab Med.2012;136:426-434. doi: 10.5858/arpa.2011-0495-RA

Como críticas a la actualización de la ISUP 2005; en primer lugar, faltaron estudios de validación pronóstica. En segundo lugar, una clasificación que comienza en el 6 en vez del 1, contribuye a albergar el temor de que el *Adenocarcinoma prostático* sea más agresivo y de pronóstico intermedio. Y por último, la agrupación de varios grados Gs con la presunción de presentar un pronóstico similar. Con el fin de hacer frente a estas deficiencias en 2013 Pierorazio et al¹⁹⁹ propusieron reducir el sistema de puntuación de Gs a 5 grupos de pronóstico (PGs) (Figura 36):

- PGs 1 (Gs ≤6): discretas glándulas bien formadas solamente.
- PGs 2 (Gs 3+4): predominan glándulas bien formadas con menor componente de glándulas/Cribiforme mal formados/fusionadas.
- PGs 3 (Gs 4+3): predominan glándulas mal formados/fusionados glándulas/Cribiforme con menor componente de las glándulas bien formados.
- PGs 4 (Gs 4+4, o 3+5, o 5+3):
 - Sólo glándulas mal formadas/fusionadas/o Cribiformes
 - Glándulas predominantemente bien formadas y las glándulas menores que carecen de componentes
 - o
 - Predominantemente carecen de glándulas y menor componente de las glándulas bien formados.
- PGs 5 (Gs 4+5/5+4/5+5): carecer de formación de la glándula (o con necrosis) con o sin glándulas/Cribiforme mal formados/fusionadas

Figura 36.-Grupos pronóstico Clasificación Gs. Fuente: Pierorazio MP, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int.2013;111(3):753-760. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x

En 2014 se vio la necesidad de nuevas modificaciones en base a la falta de consenso sobre ciertas cuestiones que no habían sido resueltas en 2005; además, desde esta fecha se había producido nueva investigación pertinente y, cambios en la práctica clínica respecto al CaP que había llevado a algunos médicos a desafiar el sistema de clasificación existente. Para abordar este problema la ISUP llevo a cabo una conferencia a la que asistieron expertos en patología del CaP de 19 países diferentes²⁰⁰. Se definieron de forma más precisa cada PG y los criterios de clasificación de las variantes morfológicas del CaP, informando el grado Gs en circunstancias especiales e incluyendo la presentación de informes de patrones 2^a (grado inferior o superior) o 3^a en muestras de biopsia y PR¹⁹³:

- En la práctica, el PG comenzaba en 3 y la puntuación Gs en 6 en muestras de biopsia y en la mayoría de RTUP y PR. Representando el PG más común en la biopsia, siendo un "patrón discreto, con glándulas bien formadas, individuales, de tamaño variable, que se infiltran entre las benignas".
- El PG 4 como "patrón de glándulas cribiformes, fusionadas y mal formadas", indicando que el término "hipernefromatoide" no debía ser usado y añadía los *carcinomas cribriformes* sin comedonecrosis. Podían interpretarse como PG 4, los CaP cribiformes, independientemente de su forma, contorno, tamaño y las "glándulas mal formadas" (subpatrón más común en biopsia, con lúmenes nulos o apenas visibles). Sin embargo, no se debían clasificar las "mal formadas" adyacentes a glándulas pequeñas "bien formadas" o con 5 o menos glándulas "mal formadas" independientemente de su ubicación. Por el contrario, se debían considerar PG 4 las "mal formadas" en número de 10 o más, no inmediatamente adyacentes a glándulas "bien formadas". Cuando existían dudas, se recomendaba un enfoque conservador (PG 3).
- El PG 5 no era infrecuente y presentaba el peor comportamiento biológico. Su espectro morfológico abarca "cordones infiltrantes" (96%), "células individuales" (76%), "láminas sólidas" (29%) y "comedocarcinoma" (2%). Con frecuencia coexistían los cordones tumorales infiltrantes y los subpatrones de células individuales. Siendo el PG más comúnmente presentado como el patrón 3^a. Estudios informaron de que era más probable omitir el PG 5 cuando se trataba de un componente 2^a o 3^a y enfatizaron la importancia de reconocer las diversas variaciones morfológicas y establecer un umbral cuantitativo.
- Cuestión importante en la biopsia de diferentes Gs que implican múltiples cilindros, es si había que hacer un Gs global o peor puntuación. No existen directrices claras para abordar esta cuestión, aunque distintos estudios han sugerido que si múltiples cilindros son enviados en un contenedor sin especificación, deben ser informados como Gs de cilindros individuales o peor Gs. Si el recipiente contenía varias piezas de tejido y no había seguridad de estar buscando en un cilindro intacto, se debía proporcionar un Gs general.

- Se debía incluir en el Gs final el CaP-AG (PG 4 y 5) de cualquier cantidad en la biopsia con aguja, siempre que pueda identificarse. Esto se basa en la suposición de que cualquier cantidad de CaP-AG muestreado, indica muy probablemente un tumor significativo en la PR. Están de acuerdo la mayoría que, una cantidad limitada de CaP-AG en la PR debe informarse como patrón 2ª si representa más del 5% del tumor o como patrón 3ª si representa menos del 5% del tumor.
- Informe del patrón 3ª (PG 5) en las muestras de biopsia y PR:
 - El CaP a menudo contiene más de 2 patrones Gs. Es importante informar el patrón 3ª de Gs cuando es de grado más alto que el patrón 2ª. En una muestra de biopsia es típico encontrar tumores con PG 3, 4 y 5 en varias proporciones. Debiendo registrar tanto el patrón 1ª como el patrón más alto. Siendo importante para el manejo del paciente.
 - Las herramientas de estratificación de riesgo son:
 - Las pautas de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.
 - La Clasificación riesgo de D'Amico.- Grupos de riesgo de progresión bioquímica tras tratamiento local, basados en parámetros clínicos con influencia pronóstica independiente como el PSA, el Gs y el estadio clínico (Figura 37)¹⁷².

| | RIESGO BAJO | DE RIESGO INTERMEDIO | ALTO RIESGO | |
|-------------------|--|---|---|--|
| DEFINICIÓN | PSA <10 ng/ml y GS <7 y cT1-2a | PSA 10-20 ng/ml o Gs 7 o cT2b | PSA >20 ng/ml o Gs > 7 o cT2c | Cualquier PSA o Cualquier cT3-4, Gs o cN + |
| | LOCALIZADAS ESPECÍFICAS | | | LOCALMENTE AVANZADO |

Figura 37.- Grupos de riesgo de la EAU para la recidiva bioquímica del Ca P localizado y localmente avanzado. Fuente: Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, Santis M, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU); 2016 [consultado 31-03-2018]. Available in: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>

- Modelos de predicción según la etapa patológica y el pronóstico después de la PR.-
 - ❖ Tablas Partin.- Tienen en cuenta la etapa clínica, el Gs y el PSA, con predicción de enfermedad limitada al órgano, invasión de vesículas seminales y metástasis ganglionares. Las actuales agrupan la puntuación de Gs en 6, 3+4, 4+3, 8 y 9-10.
 - ❖ Normograma de Kattan.- Incorpora el PSA, la edad, el Gs, la etapa clínica, la fracción de cilindro positivo, con predicción de estadio patológico y lado de extensión extraprostática.

Solo utilizan patrones 1^a y 2^a en la biopsia con aguja y, por lo tanto, el patrón 3^a de mayor grado se descartaría a menos que se informara como patrón 2^a.

- El informe del patrón 3^a en PR es diferente al de las muestras de biopsia. Cuando se presentan 3 patrones y el patrón más alto es el patrón menos común, el patrón más alto debe informarse como el patrón 3^a. Sin embargo, la definición de este patrón es variable. Algunos expertos consideran que el patrón más alto es el patrón 3^a solo cuando es menor del 5% del volumen tumoral, mientras que otros lo asignarían como patrón 3^a incluso cuando es mayor del 5%, siempre que el patrón más alto sea de magnitud terciaria. Los patrones 3^a se asocian en general con un mayor estadio patológico y de recidiva bioquímica en comparación con la misma puntuación de Gs sin patrón 3^a.
- El PG 4 impacta muy significativamente en el pronóstico, al presentar los Gs 3+4 y 4+3 dos enfermedades con diferente pronóstico. Las características patológicas de la PR en pacientes con CaP PG 4 mínimo (<5%) en biopsia que mostraban un Gs 3+4=7, fueron similares a los pacientes con biopsia que mostraban un Gs 3+3=6; siendo este Gs un criterio aceptado para la Vigilancia Activa. Por lo tanto, si los varones presentaban Gs 3+4 y PG 4 limitado y dependiendo de otros parámetros clinicopatológicos (edad, comorbilidad, extensión del CaP, hallazgos en la RMmp, deseos del paciente, etc.), podrían ser candidatos a la Vigilancia Activa. La recomendación era informar del PG 4 con la puntuación Gs 7 en biopsia y PR.
- El CaP se presenta con frecuencia como enfermedad multifocal con heterogeneidad en la puntuación Gs y alteraciones genéticas. El concepto de "nódulo tumoral dominante o índice" se adopta por conveniencia, siendo el tumor más grande con la etapa y el grado más altos. Sin embargo, en un número significativo de casos, el volumen tumoral más grande, los Gs más altos y los parámetros de estadificación (como la extensión extraprostática) no siempre coinciden en el mismo nódulo tumoral. En este caso, se debería hacer hincapié en esta naturaleza multifocal y documentar las características patológicas de todos los focos tumorales.

Posteriormente, se estableció un nuevo sistema de clasificación de grados de grupos pronósticos (GGP), siendo adoptada en 2016 en la edición de Patología y Genética "Clasificación de los tumores del sistema urinario y los órganos genitales masculinos" por la OMS^{194, 200}. Está basado en las observaciones originales de Gleason, siendo el resultado de la evolución progresiva de nuestra comprensión sobre la naturaleza biológica y los distintos patrones morfológicos del CaP. No pretende reemplazar pero, si proporcionar una estratificación del riesgo más precisa. Utilizando la combinación de los 2 patrones morfológicos más frecuentes pero, con la diferencia en la utilización de un número de grados menor, cada uno con un pronóstico distinto (más favorable el grupo 1 y más desfavorable el grupo 5). Las puntuaciones de Gs se agrupan según las tablas de Partin actuales (las puntuaciones de Gs 6, 3+4, 4+3, 8, 9-10, que coinciden con los distintos GGP). Se recomienda incluir en el informe de patología (Figura 38)²⁰¹.

| GRADOS | PUNTAJE GLEASON | PATRONES GLEASON | CARACTERÍSTICAS |
|--------|-----------------|------------------|---|
| 1 | ≤6 | 1,2 y 3 | Únicamente glándulas individuales y bien diferenciadas |
| 2 | 3+4=7 | 3 y 4 | Predominio de glándulas bien formadas con un componente menor de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes |
| 3 | 4+3=7 | 3 y 4 | Predominio de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes con un componente menor de glándulas bien formadas* |
| 4 | 8 | 4 | Únicamente glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes (patrón combinado 4+4) |
| | | 3 y 5 | Predominio de glándulas bien formadas con un componente menor no glandular** (patrón combinado 3+5) |
| | | 5 y 3 | Predominio de componente no glandular con un menor componente de glándulas bien formadas** (patrón combinado 5+3) |
| 5 | 9-10 | 4 y 5 | Ausencia de formación glandular (o con necrosis) con/sin glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes* |

*En aquellos casos con >95% de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes o con ausencia de glándulas (o con necrosis) en la biopsia de aguja o en la PR, el componente de <5% de glándulas bien formadas no cuenta para asignar el grado.
**Las glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes puede también ser un componente menor adicional, además del componente no glandular. Fuente: Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Sigley JR, Humphrey PA and the Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2016; 40(2): 244-262

Figura 38.- Características morfológicas de los Grados de Grupos pronósticos

El sistema de clasificación de grados grupos pronóstico (GGP) propuesto por Jonathan I. Epstein, se basaba en la recidiva bioquímica, permitiendo reflejar la agresividad biológica del tumor²⁰²:

- GGP 1 agrupa todos los CaP con puntuación Gs ≤6:
 - Se recomienda evitar la puntuación de 2 a 5, debido a su escasa reproducibilidad y correlación con la hallada posteriormente en la PR; que daría lugar a un manejo inadecuado de estos cánceres, al pensar que podrían tratarse de tumores indolentes.
 - Se elimina la impresión de que la puntuación Gs 6, en una escala de 2 a 10, es un CaP de malignidad intermedia y, por lo tanto, de peor pronóstico al que realmente le corresponde.
 - Otra cuestión sería si la puntuación Gs 6 debería ser clasificada como cáncer, debido a su excelente pronóstico. El crecimiento incontrolado, su naturaleza invasiva y la falta de células basales definen al *Adenocarcinoma* Gs 6 (3+3) como una neoplasia maligna, representando una de las formas más comunes del CaP. Casi todos los casos de CaP de bajo volumen muestran Gs 6 o inferior, lo que sugiere que se trataría de una fase temprana del CaP. Un paciente con GGP 1 podría ser tratado con Vigilancia Activa en la mayoría de los casos; sin embargo, el seguimiento sigue siendo necesario al detectarse en un 20-30% de los casos tras la PR y Gs 6 un CaP-AG. Por lo tanto, la decisión de si un paciente es candidato a un Programa de Vigilancia Activa es complicado y no depende exclusivamente de su pertenencia al GGP 1. Además, se añaden como

factores de decisión los hallazgos clínicos, la extensión del CaP en la biopsia, los niveles de PSA y la voluntad expresada por el paciente de tratamiento activo²⁰¹.

- El GGP 2 y GGP 3 incluye la puntuación Gs 7, dependiendo de si el PG 4 es predominante 4+3 (GGP 3) o no 3+4 (GGP 2):
 - Está demostrado que el patrón 4+3 presenta un peor pronóstico respecto al 3+4. Sin embargo, en la clínica el manejo de estos cánceres suele ser similar e indistinguible como puntuación Gs 7, a pesar de tener pronósticos diferentes.
 - Se recomienda incluir el porcentaje de PG 4 tanto en las biopsias como en la PR, que permita valorar mejor el pronóstico de estos cánceres con patrones combinados.
- El GGP 4 incluye todos los casos con puntuación de Gs 8:
 - Grupo heterogéneo.
 - Los patrones posibles son 4+4, 3+5 y 5+3.
 - No se han observado diferencias en la mortalidad específica de CaP entre los patrones 4+4 y 3+5. Sin embargo, el patrón 5+3 presentaba un riesgo superior y parecido a la puntuación Gs 9.
 - Los patrones 3+5=8 y 5+3=8 se diagnostican raramente si se realiza de forma correcta. Como posible error sería gradar como un tumor con patrón combinado en PR 5+3=8, si se distinguen 2 nódulos separados con patrones combinados Gs 5+5=10 y 3+3=6 respectivamente. Por lo que respecta a la biopsia, se podría gradar como un patrón combinado Gs 5+3=8 cuando se distinguen patrones combinados Gs 5+5=10 y 3+3=6 en diferentes cilindros. En ambos casos, se debería diagnosticar un patrón combinado Gs 5+5=10 (GGP 5), siendo su pronóstico peor que con la puntuación Gs 8 (GGP 4).
- El GGP 5:
 - No distinga entre los PG 4+5, 5+4 y 5+5.
 - El patrón 5+4 se comporta de forma más agresiva que el 4+5.

Los pacientes con un patrón 3^a en la PR tenían unas características clínico-patológicas más adversas si los comparáramos con los que no presentaban ese componente 3^a en la misma puntuación Gs o superior. Además, el riesgo de desarrollar recurrencia bioquímica aumentaba con la presencia de este componente 3^a en la misma puntuación Gs, siendo este riesgo comparable en este valor de puntuación Gs y en el siguiente sin ese componente 3^a. Es probable que el conocimiento de este componente 3^a en las muestras de PR mejore la estratificación del riesgo, el

asesoramiento y el programa de seguimiento del paciente con CaP; pero, se necesitan más estudios prospectivos que controlen determinadas variables (clínicas, mortalidad o metástasis etc.) para que las predicciones sean más significativas²⁰³.

En ausencia de marcadores que nos permitan expresar el riesgo asociado de los tumores con puntuación Gs 6, se adopto esta clasificación de GGP. Según un estudio en el que se sometió a los hombres a PR, estos GGP se asociaron a una supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 años de 94.6% en GGP 1, 82.7% en GGP 2, 65.1% en GGP 3, 63.1% en GGP 4 y 34.5% en GGP 5. Estos datos eran consistentes con los informes aportados sobre la biopsia de próstata: en primer lugar, los tumores actuales con puntuación Gs 6 eran más homogéneos y se asocian con un mejor pronóstico. En segundo lugar, la puntuación Gs 4+3 en comparación con 3+4, se asociaba con una mayor extensión de la enfermedad y una mayor recidiva bioquímica después de la intervención curativa. Por último, en comparación con los tumores con puntuación Gs 8, los tumores con puntuaciones Gs 9 y 10, se asociaban con tasas más bajas de ausencia de enfermedad después de la intervención curativa. No obstante, esta supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 años era solo un resultado intermedio y se precisaba un seguimiento más prolongado de los pacientes para determinar si estos GGP se asociarían con resultados finales clínicamente más significativos²⁰⁴.

1.4.3.5- EXTENSIÓN ANATÓMICA DEL CAP.-

1.4.3.5.1.- TUMOR, GANGLIO, METÁSTASIS [TNM].-

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) publico la 1ª edición del Cancer Staging Manual en 1977. La estadificación es importante para categorizar la gravedad de la enfermedad, estimar el pronóstico, recomendar el tratamiento y ayudar a los médicos e investigadores a intercambiar información. Esta metodología usa la extensión del tumor (T), la invasión de ganglios linfáticos (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M); en combinación con el grado tumoral y el PSA, se considera un estándar de práctica bien aceptado y utilizado como base para guiar la toma de decisiones sobre el tratamiento. La gran mayoría de los CaP, se presentan clínicamente localizado sin evidencia definitiva de metástasis. Como consecuencia, la evaluación clínica inicial del tumor primario se ha basado en los hallazgos del TR y la confirmación histológica. El cribado del CaP con niveles séricos de PSA, diagnostica la mayoría de los pacientes, ya que la totalidad presenta una enfermedad no palpable y se clasifi-

can en la categoría cT1c. El Manual de estadificación TNM se ha actualizado y mejorado para garantizar el mayor grado de relevancia clínica y mejorar su utilidad para la evaluación del paciente y la investigación clínica en la 8ª edición. Los cambios incluyen (Figura 39 y 40)²⁰⁵:

- En la 7ª edición, se utilizó un sistema de 3 niveles para subdividir la enfermedad patológica T2 según el grado y la lateralidad de la enfermedad; sin embargo, no se había podido demostrar su valor pronóstico. Sin evidencia clara de relevancia clínica, la 8ª edición define una sola categoría pT2, eliminando las subcategorías, para todas las enfermedades confinadas al órgano.
- El grado histológico del CaP es quizás el factor más importante para el pronóstico del tumor clínicamente localizado. La 8ª edición utiliza un grado grupo dado su valor pronóstico superior. La clasificación del tumor ahora incluye tanto la puntuación de Gs (7ª edición) como el grado grupo (8ª edición), que deben ser informados.
- La etapa III incluye enfermedad confinada al órgano basada en la incorporación de factores no anatómicos (PSA o Grado Gs), aunque con modificaciones menores para ser más consistente con las categorizaciones de riesgo utilizadas en las guías de tratamiento clínico como las de NCCN o *American Urological Association* (AUA).
- Se introdujeron modelos de predicción estadística para cánceres seleccionados. Las evaluaciones se basaron y las recomendaciones se formularon solo si los modelos cumplían con los criterios de inclusión y exclusión propuestos por *Precision Medicine Core*, que realizó una búsqueda sistemática de literatura publicada para modelos pronósticos de CaP entre 2011 y 2015.
- Los Estadios de CaP, combinando T, N y M, nivel PSA y GGP:
 - Estadio I.- Cáncer en estadio inicial, crecimiento lento, no se puede palpar y comprende la mitad de un lado de la próstata o incluso algo menos. Con niveles de PSA bajos, estando las células cancerosas bien diferenciadas (se ven como células sanas).
 - Estadio II.- El tumor se encuentra en la próstata. Los niveles de PSA medios o bajos. El tumor es pequeño pero, puede tener un mayor riesgo de crecer y diseminarse.
 - Estadio IIA.- El tumor no se puede palpar y comprende la mitad de un lado de la próstata o incluso menos. Los niveles de PSA son medios y las células cancerosas están bien diferenciadas. También incluye tumores más grandes limitados a la próstata en la medida que las células cancerosas estén bien diferenciadas.

- Estadio IIB.- El tumor se encuentra dentro de la próstata pero, puede ser lo suficientemente grande para palparse. El nivel de PSA es medio. Las células cancerosas están moderadamente diferenciadas.
- Estadio IIC.- El tumor se encuentra en la próstata y se puede palpar. El nivel de PSA es medio. Las células cancerosas están moderadamente o escasamente diferenciadas.
- Estadio III: el tumor está creciendo o el cáncer es de alto grado. El nivel de PSA es elevado. El cáncer está localmente avanzado y puede crecer y diseminarse.
 - Estadio IIIA.- El cáncer se ha diseminado más allá de la capa más externa de la próstata; siendo posible su diseminación a las vesículas seminales. El nivel de PSA es alto.
 - Estadio IIIB.- El tumor a crecido fuera de la glándula prostática y puede haber invadido estructuras cercanas (vejiga o recto).
 - Estadio IIIC.- Las células cancerosas del tumor están escasamente diferenciadas.
- Estado IV.- El cáncer se ha diseminado fuera de la glándula prostática.
 - Estadio IVA.- El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales.
 - Estadio IVB.- El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos distantes, a otras partes del cuerpo o a los huesos.

| T | N | M | PSA | GGs | ETAPA |
|--------------|--------|----|----------------|--------|-------|
| cT1a-c, cT2a | N0 | M0 | <10 ng/ml | 1 | I |
| pT2 | N0 | M0 | <10 ng/ml | 1 | I |
| cT1a-c, cT2a | N0 | M0 | ≥10, <20 ng/ml | 1 | IIA |
| pT2 | N0 | M0 | ≥10, <20 ng/ml | 1 | IIA |
| cT2b-c | N0 | M0 | <20 ng/ml | 1 | IIA |
| T1-2 | N0 | M0 | <20 ng/ml | 2 | IIB |
| T1-2 | N0 | M0 | <20 ng/ml | 3 | IIC |
| T1-2 | N0 | M0 | <20 ng/ml | 4 | IIC |
| T1-2 | N0 | M0 | ≥20 ng / mL | 1-4 | IIIA |
| T3-4 | N0 | M0 | Alguna | 1-4 | IIIB |
| Cualquier T | N0 | M0 | Alguna | 5 | IIIC |
| Cualquier T | N1 | M0 | Alguna | Alguna | IVA |
| Cualquier T | Alguna | M1 | Alguna | Alguna | IVB |

Figura 39.- Agrupación de estadios de pronóstico del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer. Fuente: Buyyounouski MK, Choyke PL, Mckenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 2017;67:245–253. doi: 10.3322/caac.21391. Available in <https://doi.org/10.3322/caac.21391>

| Tumor primario | | |
|--|---|--|
| T Clínica (cT) | | |
| Categoría T | T criterios | |
| TX | El tumor primario no se puede evaluar | |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario | |
| T1 | Clínicamente tumor inaparente que no es palpable | |
| | T1a | Tumor incidental hallazgo histológico en 5% o menos del tejido reseca |
| | T1b | Accidental del tumor hallazgo histológico en más de 5% del tejido reseca |
| | T1c | Tumor identificado por biopsia con aguja se encuentra en uno o ambos lados, pero no palpable |
| T2 | Tumor es palpable y confinado dentro de la próstata | |
| | T2a | Tumor implica la mitad de un lado o menos |
| | T2b | Tumor implica más de la mitad de un lado pero no ambos lados |
| | T2c | Tumor afecta a ambos lados |
| T3 | Tumor extraprostática que no se fija o no invade estructuras adyacentes | |
| | T3a | extensión extraprostática (unilateral o bilateral) |
| | T3b | El tumor invade la vesícula seminal (s) |
| T4 | El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, tales como esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y / o la pared pélvica | |
| T patológica (pT) | | |
| Categoría T | T criterios | |
| T2 | Órgano-confinado | |
| T3 | Extensión extra | |
| | T3a | Extensión extra-invasión (unilateral o bilateral) o microscópica del cuello de la vejiga |
| | T3b | El tumor invade la vesícula seminal (s) |
| T4 | El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, tales como esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y / o la pared pélvica | |
| NOTA: - No existe una clasificación patológica T1 | | |
| - Margen quirúrgico positivo debe ser indicado por un descriptor R1, indicando la enfermedad microscópica residual | | |
| Ganglios linfáticos regionales (N) | | |
| Categoría N | Criterio N | |
| NX | Linfáticos regionales no se evaluaron | |
| N0 | Sin linfáticos regionales positivos | |
| N1 | Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales (s) | |
| Metástasis distante (M) | | |
| Categoría M | Criterios M | |
| M0 | No hay metástasis a distancia | |
| M1 | Metástasis a distancia | |
| | M1a | Nodo (s) de linfa no regionales |
| | M1b | Huesos |
| | M1c | Otro sitio (s) con o sin enfermedad ósea |
| NOTA: - Cuando más de un sitio de la metástasis está presente, se utiliza la categoría más avanzada. M1c es más avanzada | | |
| El antígeno prostático específico (PSA) | | |
| Los valores del PSA se utilizan para asignar esta categoría | | |
| Los valores del PSA | | |
| <10 | | |
| ≥10 <20 | | |
| <20 | | |
| ≥20 | | |
| Algun valor | | |
| Grupo grado histológico (G) | | |
| Recientemente el sistema Gleason se ha comprimido en los llamados Grupos de Grado | | |
| Grupo de Grado | Puntuación de Gleason | Patrón de Gleason |
| 1 | ≤6 | ≤3+3 |
| 2 | 7 | 3+4 |
| 3 | 7 | 4+3 |
| 4 | 8 | 4+4, 3+5, 5+3 |
| 5 | 9 o 10 | 4+5, 5+4, 5+5 |

Figura 40.- El cáncer de próstata estadificación TNM de la AJCC UICC 7ª edición. Fuente: Buyyounouski MK, Choyke PL, Mckenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 2017;67:245–253. doi: 10.3322/caac.21391. Available in <https://doi.org/10.3322/caac.21391>

1.4.3.5.2- PRUEBAS DE IMAGEN EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CAP.-

- **CATEGORIZACIÓN CLÍNICA T (CT):**

La RM distingue entre tumores confinados ($\leq T2c$) y los que se extienden fuera de la próstata ($\geq T3a$), proporcionando información valiosa sobre la presencia o ausencia de enfermedad extracapsular o de la afectación de haces neurovasculares y vesículas seminales antes de la PR o RT; no obstante, aún no se ha incorporado en las guías de práctica clínica²⁰⁶⁻⁷.

- **CATEGORIZACIÓN N:**

En los pacientes con riesgo intermedio o alto de tener metástasis ganglionares, la disección invasiva diagnóstica de los ganglios pélvicos es el estándar oro para su detección que frecuentemente se realiza sin imágenes. La linfografía por RM permite detectar metástasis en ganglios normales (< 8 mm) y en centros con experiencia en su interpretación, esta prueba puede aportar una sensibilidad y un valor predictivo negativo en la detección de metástasis en los ganglios superior a la Tc mutidetector actual. Si esta prueba es negativa, la probabilidad de tener metástasis ganglionar es menor al 4%, lo que podría permitir no realizar una disección. No obstante, la posibilidad de falsos positivos, puede tener importantes consecuencias clínicas como la no realización de un tratamiento con intención curativa; por lo cual, una linfografía RM con resultado positivo debe ser siempre confirmado con disección invasiva diagnóstica o con biopsia por aspiración con aguja fina dirigidas por RM. Estos resultados podrían cambiar la práctica clínica actual, con una menor morbilidad postoperatoria, menor costo y un diagnóstico más preciso²⁰⁸.

- **CATEGORIZACIÓN M:**

A pesar del desarrollo de estrategias dirigidas al tratamiento de las metástasis óseas, estas se siguen considerando incurables y uno de los factores pronósticos más importantes en el CaP. Las células del CaP tienen una enorme apetencia por el hueso, que se traduce clínicamente en la tasa más alta de metástasis óseas entre los cánceres masculinos. La mayoría de las guías internacionales todavía reconocen a la gammagrafía ósea y la radiografía simple de rayos X como las técnicas de diagnóstico fundamentales para detectar y seguir las metástasis óseas. El escaneo óseo con tecnecio-99m sigue siendo un método de imagen estándar bien aceptado dada la propensión del CaP a formar metástasis osteoblásticas en el esqueleto axial. Su baja sensibilidad y especificidad influyen enormemente en la verdadera prevalencia de las

metástasis óseas; además, no permite medir tumores, por lo cual no es una técnica apropiada para controlar la respuesta al tratamiento. Esto podría ser extremadamente importante en pacientes que presentan enfermedades localizadas de alto riesgo que eventualmente pueden ser candidatas para la terapia local. El valor del PSA, la puntuación de Gs junto con la estadificación siguen siendo los indicadores más potentes de metástasis óseas. Una exploración positiva en un paciente de alto riesgo con una radiografía simple que permita distinguir el origen benigno (fractura, Paget, enfermedad degenerativa de las articulaciones, etc.) del maligno (metastásico), tiene una sensibilidad alta para las metástasis óseas²⁰⁹⁻¹⁰.

La detección de tumores, mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y PET/CT, se ha convertido en una técnica de imagen patrón en oncología, ya que la PET/CT ha demostrado una mayor sensibilidad para la detección temprana de metástasis, incluidas las óseas en diversos tumores malignos. Desgraciadamente, el marcador metabólico más utilizado 18-Fluorodoxiglucosa (¹⁸F-FDG PET) tiene poco o ningún interés por el CaP. Recientemente, otros trazadores como ¹¹C -acetato y ¹¹C-o ¹⁸F -colina, han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de pacientes con recurrencia bioquímica tras la terapia definitiva. En el CaP localizado la captación de ¹⁸F-FDG PET por las células tumorales es muy variable; además, se acumula en vejiga lo que le resta utilidad para detectar enfermedad locorregional o avanzada, no estando claro su beneficio. En determinados pacientes con alta probabilidad de metástasis óseas o regionales, se convierte en una herramienta útil, precisa y no invasiva para la estadificación antes del tratamiento²¹¹.

De forma reiterada, la RM ha demostrado su superioridad con respecto a la gammagrafía ósea, al ser una técnica muy sensible para detectar metástasis. Se ha utilizado como la mejor prueba para evaluar la PET en su detección de la metástasis óseas y más recientemente en su cuantificación y en medir la respuesta tumoral al tratamiento. Sin embargo, su uso como técnica de primera línea no es viable, al presentar limitaciones como la escasa disponibilidad, el elevado coste o las limitaciones de los estudios para su validación. Este procedimiento identifica las metástasis en una etapa temprana, antes de la visualización de los osteoblastos en gammagrafía o radiografía simple, con lo que aumenta su sensibilidad y evita aplicar una terapia radical a un CaP recién diagnosticado, al tiempo que permite el inicio temprano del tratamiento con la intención de prevenir o retrasar las complicaciones de la enfermedad metastásica. No obstante, se precisan de grandes estudios multicéntricos que evalúen y confirmen la eficacia clínica de la RM como herramienta inicial en la estadificación ósea del CaP^{209, 212}.

2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.-

JUSTIFICACIÓN.-

En España, como en otros países desarrollados, el cáncer de próstata (CaP) es en la actualidad un importante problema de salud pública¹. El CaP supone de forma global, con discrepancias según los países, la 1ª o 2ª causa de incidencia de cáncer, aunque en mortalidad ocupa la 3ª posición por detrás del cáncer de pulmón y del colorrectal⁴.

En España la mayor carga de enfermedad (CE) por cáncer es atribuible a los cánceres de pulmón, colorrectal, mama, estómago y CaP. La elevada CE del CaP se debe principalmente a su alta incidencia y su larga duración, factores que lo convierten en uno de los cánceres con más peso en términos de discapacidad¹⁴.

En las distintas publicaciones que analizan la epidemiología del CaP en nuestro país, se destaca la alta frecuencia en el diagnóstico del mismo, con el incremento de nuevos casos detectados; aunque las tasas de incidencia y mortalidad parecen menores que en otros países de nuestro entorno. Desde la introducción de la determinación del antígeno prostático específico (PSA) y el incremento del análisis anatomopatológico del tejido prostático, la tasa de diagnóstico se ha incrementado significativamente, pero también ha mejorado la esperanza de vida de estos pacientes^{6, 14, 40}.

Conocer la incidencia del CaP es determinante para averiguar el impacto de la enfermedad y establecer prioridades de actuación en el ámbito socioeconómico y sanitario. Los datos sobre el CaP en nuestro país se obtienen de la información recogida en los registros de base poblacional (PBCRs), que constituyen un elemento clave en el control del cáncer (midiendo la CE del cáncer, evaluando el impacto de actuaciones específicas e investigando los factores de riesgo implicados) y; que miden Incidencia, tendencias y proyecciones de la localización del cáncer, supervivencia y prevalencia, con una población cubierta de 12 millones de personas (26,5% de la población española)^{5, 7}. Una de las principales fuentes de información de los PBCRs son los registros hospitalarios de tumores (RHTs), que recogen la información sobre todos los casos nuevos diagnosticados de cáncer en pacientes que residen en su área de cobertura y durante un periodo de tiempo delimitado. Permiten evaluar las necesidades del paciente oncológico de forma objetiva, la calidad asistencial de los pacientes con cáncer y la

validez o fiabilidad de los programas de cribado, no siendo útiles para la evaluación del cáncer a nivel nacional, ya que el muestreo no se basa en la población^{7,8}.

Estudiar la incidencia real a partir de estimaciones directas sobre una proporción importante de la población de un país, supone un gran esfuerzo, pero permite proporcionar datos añadidos que no se obtienen de los PBCRs, como la información epidemiológica descriptiva de las características de los pacientes de nuevo diagnóstico o la calidad de la atención diagnóstica, por su adecuación a las guías de práctica clínica vigentes.

Con este objetivo la AEU llevó a cabo en 2010 el "Estudio Epidemiológico de Estimación de la Incidencia del Cáncer de Próstata en España 2010 (Estudio AEU-2010)". Se recogieron datos sociodemográficos y clínicos en pacientes con nuevo diagnóstico anatomopatológico de CaP en la mayoría de las CC.AA a través de 25 hospitales de referencia de distintas áreas de salud que abarcaban el 21,8% de la población masculina española. Se diagnosticaron 4.087 nuevos casos de CaP, siendo la tasa de incidencia estandarizada estimada a la población española de 82,27 por 100.000/varones año. Por otra parte, la tasa de incidencia (TI) de CaP en la C.A. de Castilla y León, con datos del área de referencia del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid (Área de Salud Valladolid Oeste), fue de 142 por 100.000/varones año, cifra sensiblemente superior a la media española⁴⁰.

La incidencia del CaP en una población depende de factores de riesgo no modificables (como la edad, la raza y la historia familiar de la enfermedad), pero también de factores modificables (fundamentalmente, la utilización libre o restringida del PSA como marcador tumoral diagnóstico, los criterios para la indicación de la biopsia tumoral y la variabilidad en la técnica), que pueden explicar parcialmente las diferencias encontradas^{6, 23},

Se ha realizado este estudio con la intención de conocer si la incidencia aumentada de CaP en nuestra C.A. pudiera ser debida o no a factores modificables. Partiendo de los datos obtenidos del Estudio AEU-2010 nos planteamos como objetivos describir las diferencias en la TI por grupos de edad entre nuestra C.A castellano y leonesa y el resto de España y analizar las diferencias en las características clínico-epidemiológicas del CaP entre ambos grupos.

OBJETIVOS.-

1. GENERAL.-

Partiendo de los datos obtenidos en el Estudio AEU-2010 y viendo las diferencias en las TI entre la C.A. de Castilla y León y el conjunto nacional, analizar si éstas pueden atribuirse a diferencias clínico-epidemiológicas no modificables o bien al protocolo diagnóstico aplicado en nuestra Comunidad.

2. ESPECÍFICOS.-

- **PRINCIPALES:**
 - Describir las diferencias en las TI de CaP de Castilla y León por tramos de edad con relación a las del resto de España.
 - Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en las características clínico-epidemiológicas y de protocolo diagnóstico de los pacientes diagnosticados de CaP en Castilla y León con relación a los del resto de España.

- **SECUNDARIOS:**
 - Analizar la influencia de la edad, la presencia de antecedentes familiares o de obesidad y el estadio clínico más los criterios de riesgo de D'Amico en las características clínico-epidemiológicas y de protocolo diagnóstico-terapéutico de los pacientes diagnosticados de CaP en 2010 en España.

3.- METODOLOGÍA.-

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.-

Para responder a los objetivos planteados, se ha diseñado un estudio observacional, descriptivo, transversal, de base poblacional y de periodo (1 de enero a 31 de diciembre del 2010), desarrollado en dos subestudios:

- Subestudio de incidencia.
- Subestudio de asociación.

Ambos subestudios se han basado en los datos aportados por el Estudio AEU-2010⁴⁰, reanalizando las TI y las variables definitorias de CaP, respectivamente en Castilla y León frente al resto de España.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.-

La población a estudio fue definida en el protocolo del Estudio AEU-2010 mediante los siguientes criterios⁴⁰:

- **Criterios de inclusión:**

- Paciente varón que acude a consulta de urología en los centros participantes del estudio y es diagnosticado de CaP (diagnóstico de novo de forma exclusiva).
- Paciente con CaP con diagnóstico histopatológico confirmado entre el 1 de enero de 2010 y el 31 diciembre de 2010.
- Firma de Consentimiento informado para la participación en el estudio.

- **Criterios de exclusión:**

- Paciente con diagnóstico de CaP anterior a 1 de enero de 2010 o posterior a 31 de diciembre de 2010.
- Paciente sin confirmación histopatológica de CaP dentro del intervalo del periodo de recogida de datos (1 de enero al 31 de diciembre de 2010).

3. CALCULO DE TAMAÑO MUESTRAL Y MUESTREO.-

El Estudio AEU-2010 fue realizado mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos en los hospitales seleccionados hasta completar el tamaño muestral, es decir, fueron seleccionados todos los casos nuevos de CaP diagnosticados histopatológicamente en el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2010.

Los autores del citado estudio no han descrito el criterio estadístico seguido para determinar su tamaño muestral, aunque se planteó como objetivo que la población diana representara al menos el 20% de la población.

Por otro lado, la selección de los 25 centros participantes se realizó a conveniencia (muestreo no probabilístico), con la intención de minimizar la variabilidad de las TI de CaP entre las distintas CC.AA. Se tuvo en cuenta que el peso de la población en cada franja de edad analizada dentro de la muestra en las provincias que se incluían en el estudio fuera muy similar al promedio del conjunto del territorio nacional, según la estimación de la población de España por provincias de 2009 (INE), controlando en la muestra el efecto de la edad de las poblaciones de referencia en las estimaciones de incidencia.

4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO AEU-2010.-

El estudio epidemiológico llevado a cabo por la AEU-2010, de ámbito nacional en el contexto del SNS, recogió la totalidad de nuevos casos diagnosticados de CaP a lo largo de dicho año en los centros participantes, para estimar la incidencia a nivel nacional.

Antes de comenzar el estudio se solicitó evaluación del Protocolo al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, obteniéndose Dictamen Favorable para su realización. A continuación, se presentó el proyecto a los médicos participantes y se solicitó la firma del Compromiso de cada investigador. Finalmente, el especialista investigador responsable en cada centro recogió los datos clínicos de los pacientes seleccionados mediante los criterios de inclusión y exclusión, además de la firma de Consentimiento informado por el paciente para la participación en el estudio.

Los datos fueron codificados y tratados con absoluta confidencialidad según la normativa de Protección de Datos de Carácter Personal vigente (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

Se calculó la TI por grupos de edad, ajustada a la población española y europea estandarizada, tanto a nivel nacional como a nivel de las CC.AA²¹³. Las TI (global y por tramos de edad), resultantes de este estudio, se recogen en la Tabla 10⁴⁰.

| EDAD | POBLACIÓN ESPAÑA 2010 | % | POBLACIÓN ESTUDIO AJUSTADA A ESPAÑA | FRECUENCIA CAP | TASA CAP AJUSTADA A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA | CASOS EXTRAPOLADOS A ESPAÑA |
|--------------|-----------------------|------------|-------------------------------------|----------------|---|-----------------------------|
| <45 | 14.060.064 | 60,54 | 2.986.780 | 7 | 0,23 | 32,95 |
| 45-49 | 1.773.465 | 7,64 | 376.737 | 44 | 11,68 | 207,13 |
| 50-54 | 1.536.718 | 6,62 | 326.445 | 124 | 37,98 | 583,72 |
| 55-59 | 1.285.336 | 5,53 | 273.044 | 325 | 119,03 | 1.529,92 |
| 60-64 | 1.197.171 | 5,15 | 254.315 | 674 | 265,03 | 3.172,81 |
| 65-69 | 1.000.448 | 4,31 | 212.525 | 936 | 440,42 | 4.406,16 |
| 70-74 | 800.240 | 3,45 | 169.995 | 860 | 505,90 | 4.048,16 |
| 75-79 | 754.755 | 3,25 | 160.332 | 753 | 469,65 | 3.544,70 |
| ≥80 | 817.988 | 3,52 | 173.765 | 336 | 193,36 | 1.581,70 |
| TOTAL | 23.226.185 | 100 | 4.933.940 | 4.059 | 82.27 | 19.107,46 |

Tabla 10- Tasas de Incidencia de CaP por grupos de edad, año 2010 (Estudio AEU-2010)
Adaptada de Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. Actas Urol Esp 2013; 37 (1): 12-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2012.06.006>

5. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO AEU-2010

- **CENTROS PARTICIPANTES.-**

En el estudio AEU-2010 participaron un total de 25 hospitales públicos con área sanitaria conocida. Se diagnosticaron 4.087 nuevos casos de CaP, de los cuales 174 (4,3%) correspondieron al HURH de Valladolid (Tabla 11).

| CENTRO | N | PORCENTAJE | IC 95,0% | |
|-------------------------|-------------|------------|--------------|--------------|
| | | | LI | LS |
| H. 12 Octubre | 193 | 4,7 | 4,060 | 5,385 |
| H. Vall Hebrón | 122 | 3,0 | 2,451 | 3,519 |
| H. Puerta de Hierro | 140 | 3,4 | 2,856 | 3,995 |
| H. Ramón y Cajal | 194 | 4,7 | 4,083 | 5,411 |
| H.C. Lozano Blesa | 123 | 3,0 | 2,474 | 3,546 |
| H. Gregorio Marañón | 218 | 5,3 | 4,633 | 6,035 |
| H. Clínic Barcelona | 194 | 4,7 | 4,083 | 5,411 |
| H. Carlos Haya | 136 | 3,3 | 2,766 | 3,890 |
| H. U. De Canarias | 191 | 4,7 | 4,014 | 5,333 |
| CHUAC | 312 | 7,6 | 6,808 | 8,460 |
| HUCA | 209 | 5,1 | 4,426 | 5,801 |
| H. Virgen del Rocío | 186 | 4,6 | 3,900 | 5,202 |
| H.U. Río Hortega | 174 | 4,3 | 3,626 | 4,889 |
| H. Virgen de las Nieves | 134 | 3,3 | 2,720 | 3,837 |
| H. Morales Messeguer | 153 | 3,7 | 3,149 | 4,338 |
| H. de Basurto | 200 | 4,9 | 4,220 | 5,567 |
| Fundación Puigvert | 66 | 1,6 | 1,216 | 2,014 |
| H. Virgen de la Salud | 175 | 4,3 | 3,649 | 4,915 |
| H. Gral. de Alicante | 121 | 3,0 | 2,429 | 3,492 |
| H. Gral. de Valencia | 115 | 2,8 | 2,295 | 3,333 |
| H.C.U De Valencia | 131 | 3,2 | 2,653 | 3,758 |
| H. Infanta Cristina | 36 | 0,9 | 0,582 | 1,180 |
| H. Reina Sofía | 173 | 4,2 | 3,603 | 4,862 |
| H. Virgen Macarena | 175 | 4,3 | 3,649 | 4,915 |
| H. de Bellvitge | 216 | 5,3 | 4,587 | 5,983 |
| TOTAL | 4087 | 100 | | |

Tabla 11. Hospitales participantes en el estudio

IC: Intervalo de Confianza; LI: Límite Inferior; LS: Límite Superior.

- **COMUNIDADES AUTÓNOMAS.-**

Las CC.AA. que aportaron un mayor nº de casos al estudio fueron las de Andalucía (804), Madrid (745) y Cataluña (598). La C.A. de Castilla y León aportó 174 casos (Tabla 12 y Figura 41).

| COMUNIDAD AUTÓNOMA | N | % |
|---------------------------|-------------|------------|
| Andalucía | 804 | 19,7 |
| Madrid | 745 | 18,2 |
| Cataluña | 598 | 14,6 |
| Valencia | 367 | 9,0 |
| Galicia | 312 | 7,6 |
| Asturias | 209 | 5,1 |
| País Vasco | 200 | 4,9 |
| Canarias | 191 | 4,7 |
| Castilla La Mancha | 175 | 4,3 |
| Castilla y León | 174 | 4,3 |
| Murcia | 153 | 3,7 |
| Aragón | 123 | 3,0 |
| Extremadura | 36 | 0,9 |
| TOTAL | 4087 | 100 |

Tabla 12.- CC.AA participantes en el estudio

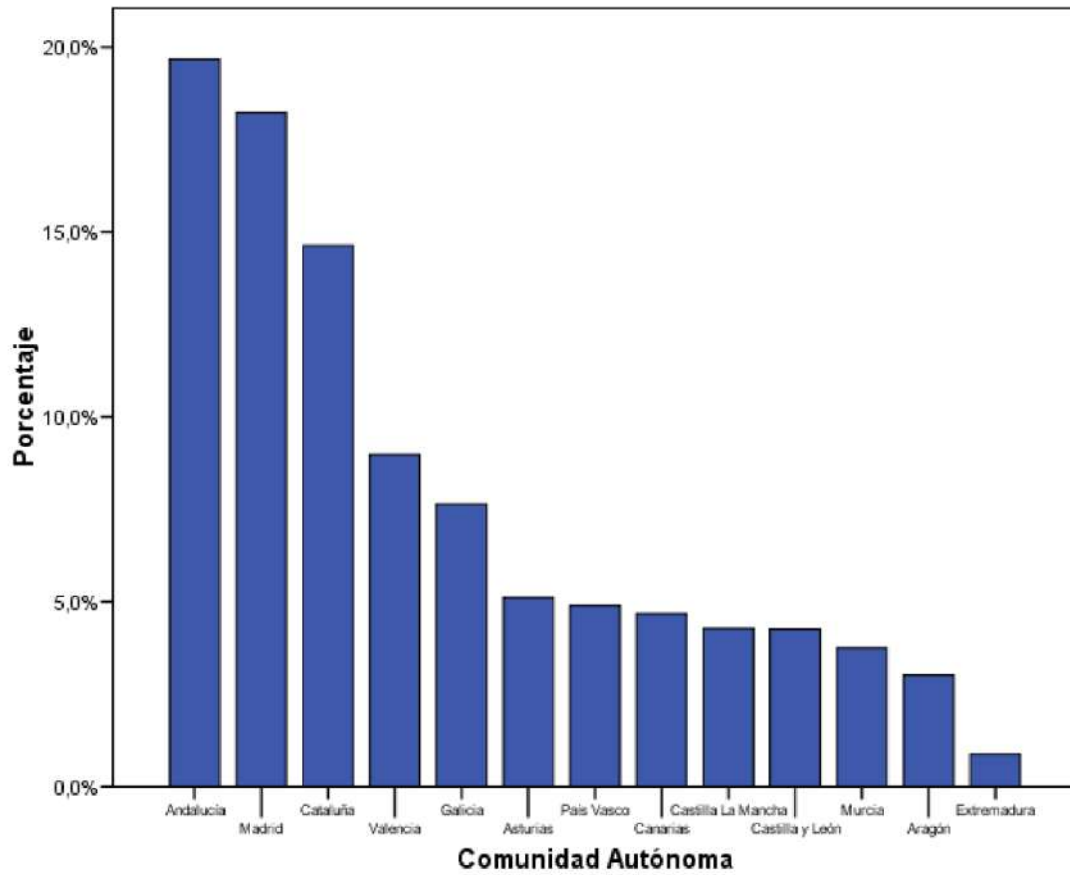


Figura 41.- CC.AA participantes en el estudio

6. SUBESTUDIO DE INCIDENCIA:

Para calcular las TI global y por grupos de edad de la C.A. de Castilla y León se ha obtenido la distribución poblacional de varones por grupos de edad del padrón municipal a 1 de enero de 2010 (INE 2010). Castilla y León finalizó dicho año con una población de 2.545.286 habitantes, siendo los varones (49,61%) ligeramente menos frecuentes que las mujeres, con una mayor proporción de mayores de 65 años (19,6%) que el resto de España. En la Tabla 13 se muestra la distribución de varones por grupos de edad en nuestra C.A. y en España, cuantificándose las diferencias entre ambos grupos. En las Figuras 42 y 43 se representan las pirámides poblacionales de Castilla y León y España, respectivamente. Finalmente, en las Figuras 44 y 45 se representan los datos correspondientes a los mayores de 65 años con mayor detalle.

De la misma manera, se ha obtenido la distribución poblacional de varones por grupos de edad para calcular las TI global y por grupos de edad de cada una de las CC.AA (INE 2010) (Tabla 14). Castilla y León presentan el porcentaje más elevado de mayores de 65 años, seguida de Galicia y Asturias (Figura 46).

A continuación se ha obtenido la población de estudio por grupos de edad y C.A. a partir de la población de estudio total ajustada de cada una de las Comunidades facilitada en los documentos del estudio AEU-2010 y de la distribución porcentual de la población masculina a 1 de enero de 2010 (Tabla 15).

| EDAD | CASTILLA Y LEÓN | | ESPAÑA | | SIG. | DIFERENCIA |
|--------------|-----------------|------|------------|------|--------|------------|
| | N | % | N | % | | |
| ≤64 | 1.018.997 | 80,3 | 19.852.754 | 85,5 | <0,001 | -5,2 |
| 65-74 | 118.065 | 9,3 | 1.800.688 | 7,8 | <0,001 | 1,5 |
| 75-79 | 57.959 | 4,6 | 754.755 | 3,2 | <0,001 | 1,4 |
| >80 | 73.839 | 5,8 | 817.988 | 3,5 | <0,001 | 2,3 |
| Total | 1.268.860 | 100 | 23.226.185 | 100 | - | - |

Tabla 13.- Distribución de varones por edad en España y Castilla y León en 2010
Se incluyen los datos correspondientes a todas las Comunidades y Ciudades Autónomas españolas. Fuente: INE 2010 (Instituto nacional de estadística. <https://www.ine.es/>).

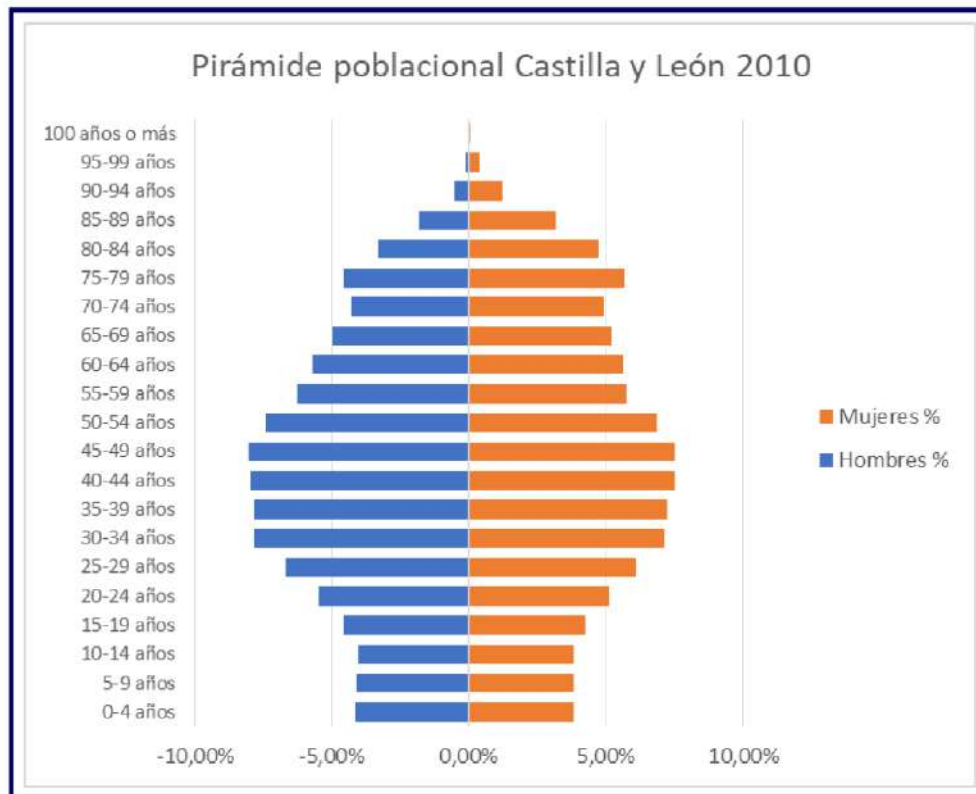


Figura 42. Pirámide poblacional de Castilla y León 2010
 Tomado de: INE 2010 (Instituto nacional de estadística. <https://www.ine.es/>).

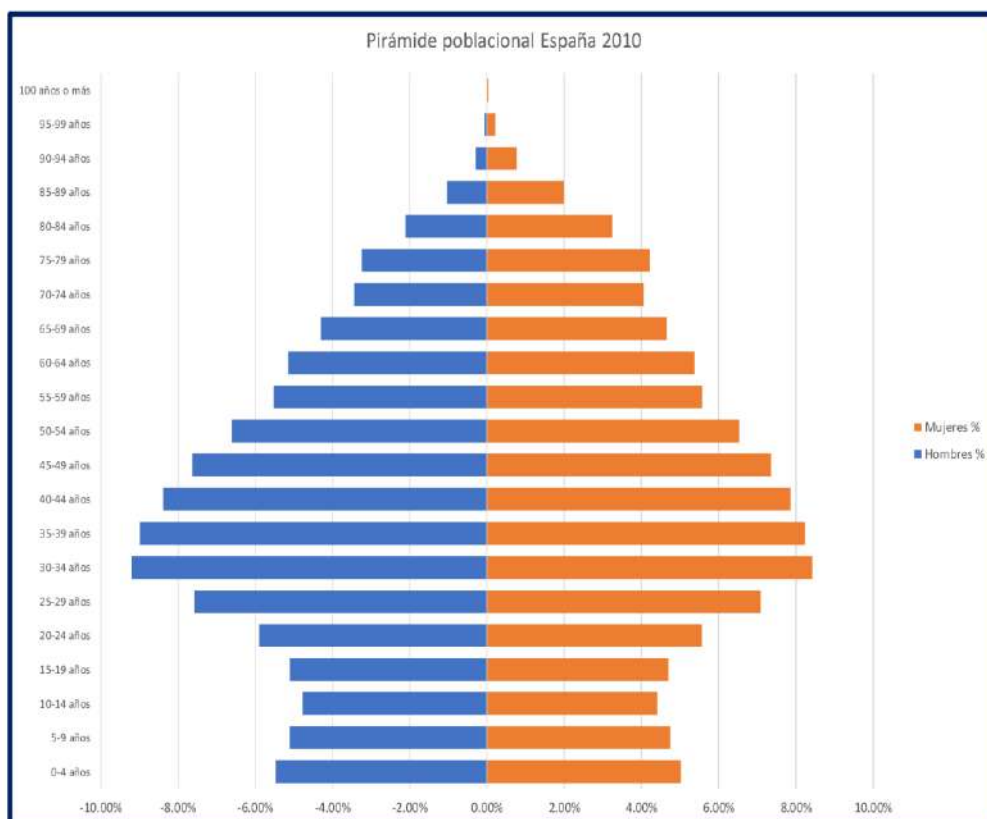


Figura 43. Pirámide poblacional de España 2010
 Tomado de: INE 2010 (Instituto nacional de estadística. <https://www.ine.es/>).

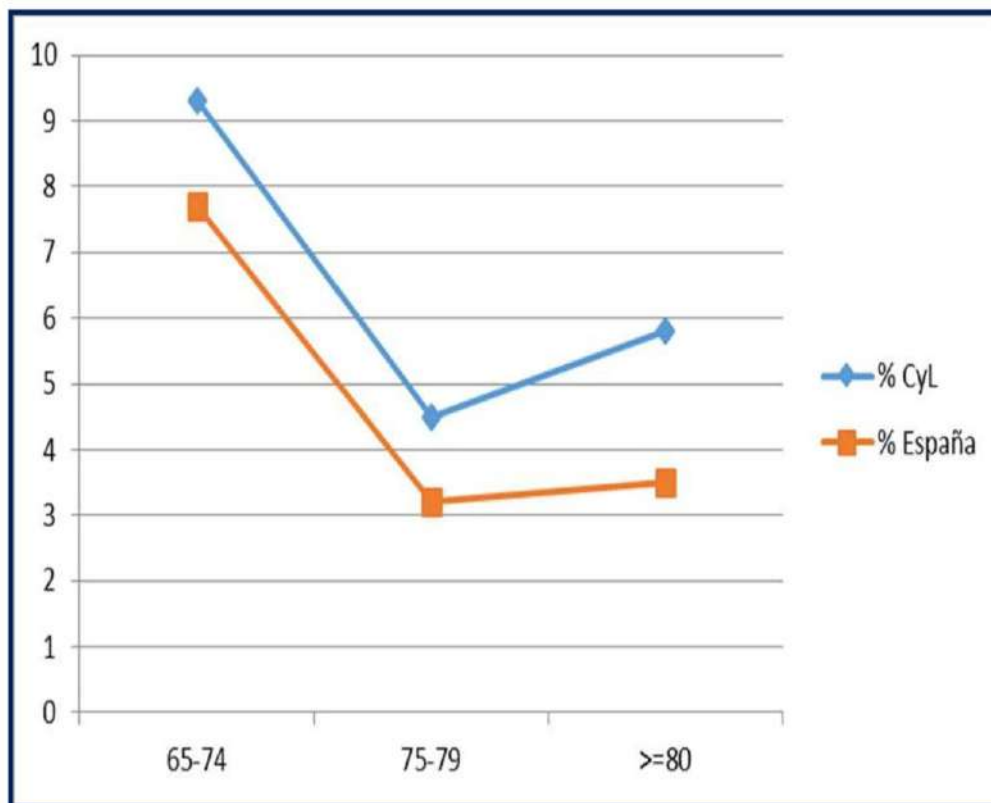


Figura 44. Población masculina >65 años (%) (Castilla y León vs España 2010)

Fuente: INE 2010 (Instituto nacional de estadística. <https://www.ine.es/>).

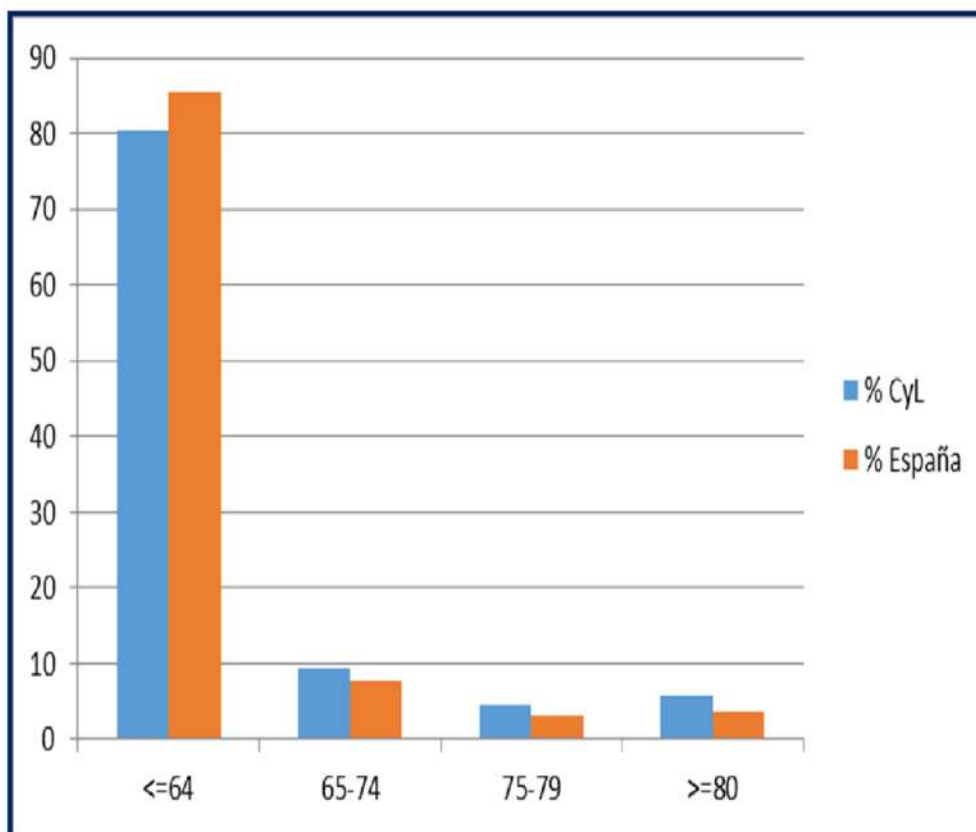


Figura 45. Población masculina por grupos de edad (%) (Castilla y León vs España 2010)

Fuente: INE 2010 (Instituto nacional de estadística. <https://www.ine.es/>).

| COMUNIDAD AUTÓNOMA | <64 | | 65-74 | | 75-79 | | >80 | | TOTAL |
|--------------------|------------|------|-----------|-----|---------|-----|---------|-----|------------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Andalucía | 3.609.741 | 87,1 | 300.267 | 7,2 | 119.525 | 2,9 | 115.323 | 2,8 | 4.144.856 |
| Madrid | 2.738.578 | 87,7 | 213.286 | 6,8 | 83.111 | 2,7 | 89.463 | 2,9 | 3.124.438 |
| Cataluña | 3.201.897 | 86,0 | 278.519 | 7,5 | 115.129 | 3,1 | 128.970 | 3,5 | 3.724.515 |
| Valencia | 2.169.074 | 85,3 | 211.747 | 8,3 | 80.017 | 3,1 | 82.111 | 3,2 | 2.542.949 |
| Galicia | 1.092.350 | 80,9 | 132.593 | 9,8 | 59.559 | 4,4 | 66.045 | 4,9 | 1.350.547 |
| Asturias | 422.891 | 81,3 | 47.470 | 9,1 | 23.635 | 4,5 | 26.406 | 5,1 | 520.402 |
| País Vasco | 890.145 | 83,6 | 92.949 | 8,7 | 40.517 | 3,8 | 41.097 | 3,9 | 1.064.708 |
| Canarias | 931.560 | 88,0 | 76.313 | 7,2 | 26.622 | 2,5 | 24.211 | 2,3 | 1.058.706 |
| Castilla La Mancha | 897.262 | 84,7 | 77.107 | 7,3 | 38.328 | 3,6 | 46.452 | 4,4 | 1.059.149 |
| Castilla y León | 1.018.997 | 80,3 | 118.065 | 9,3 | 57.959 | 4,6 | 73.839 | 5,8 | 1.268.860 |
| Murcia | 650.976 | 88,1 | 47.987 | 6,5 | 19.642 | 2,7 | 20.022 | 2,7 | 738.627 |
| Aragón | 558.138 | 82,9 | 55.174 | 8,2 | 26.921 | 4,0 | 32.944 | 4,9 | 673.177 |
| Extremadura | 459.090 | 83,5 | 45.724 | 8,3 | 21.662 | 3,9 | 23.245 | 4,2 | 549.721 |
| ESPAÑA | 19.852.754 | 85,5 | 1.800.688 | 7,8 | 754.755 | 3,2 | 817.988 | 3,5 | 23.226.185 |

Tabla 14. Población masculina por Comunidad Autónoma y grupos de edad 2010

Fuente: INE 2010 (Instituto nacional de estadística.

<https://www.ine.es/>).

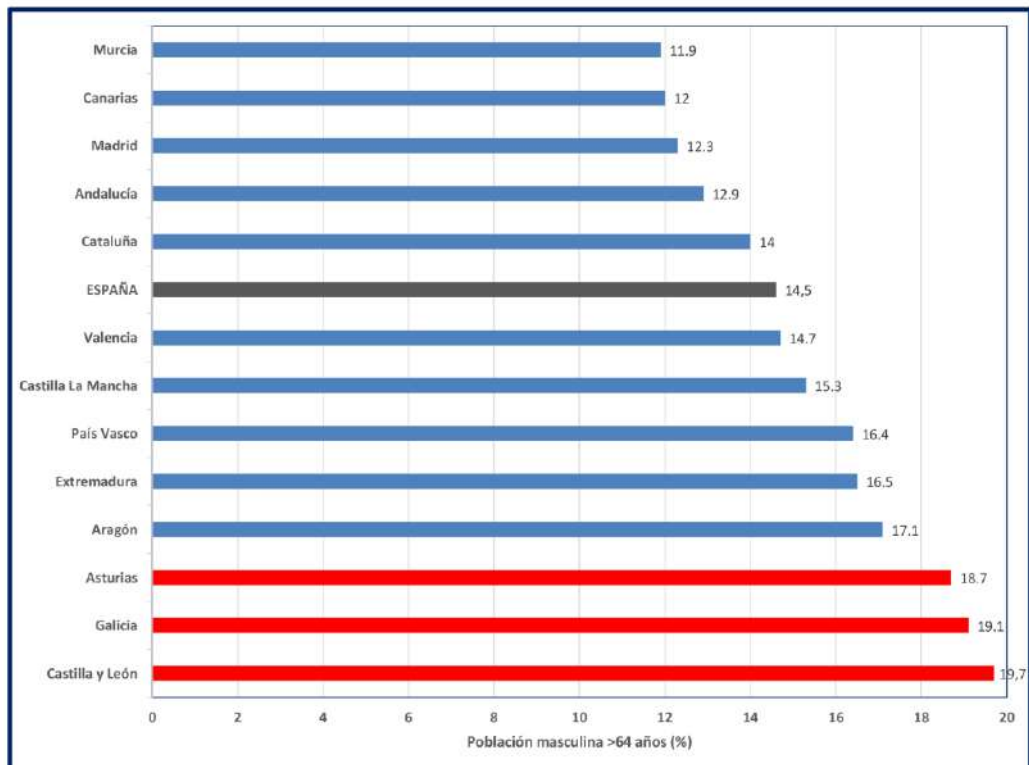


Figura 46. Población masculina >65 años (%) por Comunidad Autónoma 2010

Fuente: INE 2010 (Instituto nacional de estadística. <https://www.ine.es/>).

| COMUNIDAD AUTÓNOMA | Población de estudio | <64 | 65-74 | 75-79 | >80 |
|--------------------|----------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| Andalucía | 1.232.029,06 | 1.072.969,9 | 89.252,2 | 35.528,0 | 34.278,9 |
| Madrid | 908.951,66 | 796.698,5 | 62.048,5 | 24.178,4 | 26.026,3 |
| Cataluña | 710.661,01 | 610.942,2 | 53.143,2 | 21.967,3 | 24.608,3 |
| Valencia | 486.540,45 | 415.007,2 | 40.513,4 | 15.309,6 | 15.710,2 |
| Galicia | 250.854,27 | 202.896,1 | 24.628,2 | 11.062,7 | 12.267,4 |
| Asturias | 153.568,00 | 124.793,0 | 14.008,2 | 6.974,6 | 7.792,3 |
| País Vasco | 222.363,22 | 185.905,9 | 19.412,3 | 8.461,9 | 8.583,1 |
| Canarias | 213.376,42 | 187.750,8 | 15.380,5 | 5.365,5 | 4.879,6 |
| Castilla La Mancha | 220.687,68 | 186.956,4 | 16.066,3 | 7.986,1 | 9.678,9 |
| Castilla y León | 123.278,92 | 99.002,9 | 11.470,9 | 5.631,1 | 7.174,0 |
| Murcia | 126.443,98 | 111.439,2 | 8.214,8 | 3.362,5 | 3.427,5 |
| Aragón | 151.081,36 | 125.263,1 | 12.382,7 | 6.041,9 | 7.393,6 |
| Extremadura | 134.104,26 | 111.994,9 | 11.154,4 | 5.284,4 | 5.670,6 |
| ESPAÑA | 4.933.940,3 | 4.214.909,9 | 383.759,7 | 161.134,4 | 174.136,2 |

Tabla 15. Población a estudio por Comunidad Autónoma y grupos de edad 2010

Fuente: INE 2010 (Instituto nacional de estadística. <https://www.ine.es/>).

A partir de estos datos, se han calculado las TI por 100.000/habitantes año por C.A. y grupos etarios, informándose del IC95%. Así mismo, se ha determinado la razón de tasas entre las incidencias de Castilla y León y del resto de España ($TI_{CyL} / TI_{España}$). Además, se ha calculado la precisión de la medida de la TI en España y en la C.A. de CyL en función del Tamaño Muestral, finalmente analizado en cada grupo, despejando la misma de la siguiente fórmula²¹⁴:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

donde N es el total de la población, Z_{α}^2 es igual a 1,962 (para un nivel de seguridad del 95%), p es la proporción obtenida, q es igual a 1 – p, y d es la precisión a determinar.

Siempre que sea posible, en función de los resultados obtenidos, se analizará la influencia de la edad, la etnia, los antecedentes familiares, la técnica de biopsia utilizada y el criterio PSA utilizado sobre las TI de las CC.AA.

7. SUBESTUDIO DE ASOCIACIÓN.-

Para responder al Objetivo Principal de este trabajo de investigación se analizaron las variables del estudio AEU-2010 que se detallan a continuación:

- **ÁMBITO GEOGRÁFICO:**

- Centro participante.
- Comunidad Autónoma.

- **VARIABLES CLÍNICAS:**

- **Características sociodemográficas:**

- Edad (años).
- Etnia: caucásica / negra / hispana / otra.

- **Variables antropométricas:**

- Peso (kg).
- Talla (cm).
- Índice de Masa Corporal (IMC) (kg/m²). Calculado como:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla}^2 (\text{m}^2)}$$

- Grados de obesidad según IMC. Se utilizó la clasificación propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)²¹⁵, a partir de la desarrollada por la OMS, contemplando los siguientes grupos:
 - Sobrepeso I (25-26,9 kg/m²).
 - Sobrepeso II o preobesidad (27-29,9 kg/m²).
 - Obesidad grado I (30-34,9 kg/m²).
 - Obesidad grado II (35-39,9 kg/m²).
 - Obesidad grado III o mórbida (40-49,9 kg/m²).

- Obesidad grado IV o extrema (>50,0 kg/m²).
 - Obesidad (IMC >30 kg/m²): Sí / No.
 - **Antecedentes familiares (AF):**
 - Presencia de AF de CaP: Sí / No.
 - Grado de parentesco:
 - AF de 1^{er} grado: Sí / No.
 - Tipo AF de 1^{er} grado: padres / hermanos / tíos.
 - N^o de AF.
 - **Síntomas asociados al tumor:**
 - Presencia de síntomas: Sí / No.
 - N^o de síntomas.
 - Tipo de síntoma asociado al tumor (si procede) (respuesta múltiple): sintomatología prostática / disfunción eréctil / hematuria / síndrome constitucional / dolor óseo / retención aguda de orina / compresión medular / otros (texto libre).
 - **Comorbilidades:**
 - Existencia de comorbilidad: Sí / No.
 - Tipo de comorbilidad (si procede): texto libre.
 - N^o de comorbilidades.
- **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:**
 - **Tacto rectal (TR)⁸⁸:**
 - Tamaño:
 - Grado I (<29 gr).
 - Grado II (30-49 gr).
 - Grado III (50-79 gr).
 - Grado IV (>80 gr).
 - Tumor palpable: Sí / No

- **Ecografía de próstata (si disponible)⁴⁰:**
 - Volumen prostático:
 - Volumen (cc).
 - Grados: <150 cc.
150-350 cc.
>350 cc.
 - Residuo postmiccional (RPM):
 - Volumen (mL).
 - Grados: <120 mL.
>120 mL.

- **Antígeno Prostático Específico (PSA) total^{40, 100, 103}:**
 - Valores séricos PSA total (ng/ml).
 - Clasificación de los niveles de PSA total:
 - <4 ng/ml, diferenciando: ≤2,5 ng/ml;
2,5-3 ng/ml;
3-3,5 ng/ml;
y
3,5-4 ng/ml.
 - 4-10 ng/ml.
 - 10-20 ng/ml.
 - >20 ng/ml.

- **Biopsia prostática transrectal (BPTR):**
 - Cilindros^{142, 150}:
 - Número de cilindros.
 - Clasificación (nº de cilindros): ≤7.
8-10.
11-14.
>14.
 - Relación Volumen prostático/Nº de cilindros (RVC)

- Clasificación de Gleason (Gs)¹⁹⁵⁻²⁰²:
 - Puntuación.
 - Clasificación según puntuación de Gleason: <6.
 - 6.
 - 7.
 - >7.
- Estadio TNM, 7ª edición (Figuras 47, 48)²¹⁶:
 - T (Tumor primario).
 - N (Ganglios Linfáticos regionales).
 - M (Metástasis distante).

| ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS* | | | | | |
|---------------------------------------|-------------|----|-------------------|--------------|-------|
| T | N | M | PSA | GLEASON | GRUPO |
| T1a-c | N0 | M0 | PSA <10 ng/ml | Gs ≤6 | I |
| T2a | N0 | M0 | PSA <10 ng/ml | Gs ≤6 | IIA |
| T1a-c | N0 | M0 | PSA <20 ng/ml | Gs 7 | |
| T1a-c | N0 | M0 | PSA ≥10 <20 ng/ml | Gs ≤6 | IIA |
| T2a | N0 | M0 | PSA ≥10 <20 ng/ml | Gs ≤6 | |
| T2a | N0 | M0 | PSA <20 ng/ml | Gs 7 | IIB |
| T2b | N0 | M0 | PSA <20 ng/ml | Gs ≤7 | |
| T2b | N0 | M0 | PSA X | Gs x | IIB |
| T2c | N0 | M0 | Cualquier PSA | Cualquier Gs | |
| T1-2 | N0 | M0 | ≥20 ng/ml | Cualquier Gs | IV |
| T1-2 | N0 | M0 | Cualquier PSA | Gs ≥8 | |
| T3a-b | N0 | M0 | Cualquier PSA | Cualquier Gs | III |
| T4 | N0 | M0 | Cualquier PSA | Cualquier Gs | IV |
| Cualquier T | N1 | M0 | Cualquier PSA | Cualquier Gs | IV |
| Cualquier T | Cualquier N | M1 | Cualquier PSA | Cualquier Gs | |

PSA: antígeno específico prostático.
 * En caso de desconocer el nivel de PSA o el grupo Gleason, la categorización del grupo se determinará mediante el estadio T, junto con el nivel de PSA y el Gleason, según su disponibilidad. Si se desconocen ambos, no se podrá determinar el grupo pronóstico.

Figura 47.- El cáncer de próstata estadificación TNM (grupos pronósticos) de la AJCC UICC 7ª edición. Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. 7ª ed Nueva York, EE.UU: Springer; 2010: 457-468

| Tumor primario | |
|---|---|
| T Clínica (cT) | |
| Categoría T | T criterios |
| TX | El tumor primario no se puede evaluar |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario |
| T1 | Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal o diagnóstico por imágenes |
| T1a | Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en ≤5% del total de la muestra reseçada |
| T1b | Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en >5% del total de la muestra reseçada |
| T1c | Tumor identificado mediante por biopsia con aguja (por ejemplo debido a un PSA elevado) |
| T2 | Tumor confinado a la glándula próstata ^a |
| T2a | Tumor confinado a ≤50% de un lóbulo prostático |
| T2b | Tumor confinado a >50% de un solo lóbulo prostático |
| T2c | Tumor que compromete lóbulos prostáticos |
| T3 | Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática ^b |
| T3a | extensión extracapsular (unilateral o bilateral) |
| T3b | El tumor invade la vesícula(s) seminal (s) |
| T4 | El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes: pared pelviana, recto, esfínteres externos, la vejiga, o músculos elevadores (excepto vesicular seminales) |
| T patológica (pT) | |
| Categoría T | T criterios |
| T2 | Órgano-confinado |
| T3 | Extensión extra |
| T3a | Extensión extra-invasión (unilateral o bilateral) o microscópica del cuello de la vejiga |
| T3b | El tumor invade la vesícula seminal (s) |
| T4 | El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, tales como esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y / o la pared pélvica |
| ^a El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no se palpa o detecta mediante imagenología, se clasifica como T1c | |
| ^b La Invasión hacia el ápice prostático o hacia la cápsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2 | |
| TNM: Tumor primario- Anatomopatológico^a (pT) | |
| pT2 | Tumor confinado a la glándula prostática |
| pT2a | Tumor confinado a ≤50% de un lóbulo prostático |
| pT2b | Tumor confinado a >50% de un solo lóbulo prostático |
| pT2c | Compromiso de ambos lóbulos prostáticos |
| pT3 | Tumor con extensión extraprostática |
| pT3a | Tumor con extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello vesical ^b |
| pT3b | Tumor con invasión de vesículas seminales |
| pT4 | Tumor con invasión de recto, músculos elevadores del ano y/o pared pelviana |
| ^a No hay clasificación anatomopatológica T1. ^b Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar mediante un descriptor R1 (enfermedad residual microscópica) | |
| Ganglios linfáticos regionales (N) | |
| Categoría N | Criterio Clínico N |
| NX | Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados |
| N0 | Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos |
| N1 | Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales |
| Anatomoaptológico N | |
| pNX | Ganglios linfáticos regionales no incluidos en la muestra |
| pN0 | Sin ganglios linfáticos regionales positivos |
| pN1 | Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales |
| Metástasis distante (M) | |
| Categoría M | Criterios M |
| M0 | Ausencia de metástasis a distancia |
| M1 | Presencia de metástasis a distancia |
| M1a | Presencia de metástasis en ganglio(s) linfático(s) no regionales |
| M1b | Presencia de metástasis en huesos |
| M1c | Existencia de metástasis a distancia en otro(s) sitio(s) con o sin compromiso óseo |
| Cuando hay presencia de metástasis en más de un sitio, se usa la categoría más avanzada: la pM1c | |

Figura 48.- El cáncer de próstata estadificación TNM de la AJCC UICC 7ª edición. Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. 7ª ed Nueva York, EE.UU: Springer; 2010: 457-468

- Estadío clínico y Riesgo de D'Amico:
 - Estadío clínico²⁰⁵:
 - Localizado: T1-T2c, N0 ó Nx y M0 ó Mx.
 - Localmente avanzado: T3-T4, N0 ó Nx y M0 ó Mx.
 - Afectación linfática sin metástasis: N1 y M0 ó Mx.
 - Metastásico: M1.
 - Riesgo de D'Amico (sólo en Localizados)¹⁷²:
 - Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gs<7 y PSA ≤10 ng/ml.
 - Riesgo intermedio: cT2b ó Gs=7 ó PSA 10-20 ng/ml.
 - Alto riesgo: cT2c ó PSA >20 ng/mL ó Gs>7.

- **PROTOCOLO DIAGNÓSTICO:**

- Criterio de corte del valor de PSA para la realización de biopsia (ng/ml).
- Número de biopsias prostáticas realizadas en el centro.

Pese a haber sido incluidas en el estudio AEU-2010, no se han analizado las variables descriptoras del profesional de anatomía patológica, al haber sido mal recogidas en origen, probablemente por presentar una definición operativa poco clara que ha dado lugar a diferentes interpretaciones por parte de los investigadores participantes.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

- **RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE DATOS:**

Los datos, codificados, recogidos en el Estudio AEU-2010, se presentaron en una base de datos en el programa Excel. A continuación, se utilizó el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006) para su análisis. Se ha llevado a cabo una nueva depuración de los datos y se han comprobado las variables resultado de recodificación (Estadio clínico y Clasificación de riesgo de D'Amico). Se ha tenido en cuenta que la pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable podría constituir un posible sesgo del estudio, realizándose, en este caso, un análisis de las características de dichos valores.

- **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:**

La normalidad de las variables cuantitativas ha sido establecida mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal han sido descritas como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Por su parte, las variables cualitativas han sido descritas mediante las tablas de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Se han calculado los Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) de los principales parámetros (Tasas de Incidencia).

Finalmente, se han utilizado histogramas de frecuencia, barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para las cualitativas.

- **ESTADÍSTICA INFERENCIAL:**

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se ha utilizado la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se han utilizado la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada <5 en más del 20% de las casillas). En caso de tablas de más de 2x2, el análisis se ha completado, dentro de lo posible, con el cálculo de la Z de comparación de proporciones en cada estrato.

En el Subanálisis de asociación se ha realizado un análisis de regresión logística para explicar las características del paciente perteneciente al Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (variable dependiente), incluyendo inicialmente en el modelo la edad, las variables que resultaron asociadas a la variable en estudio en el análisis bivariante y las variables de interés a juicio del investigador para mejorar la información clínica del modelo. Tras el ajuste del modelo con criterios clínicos y estadísticos, se ha calculado el nivel de significación, el porcentaje de acierto y el área bajo la curva (IC95%) de la probabilidad pronosticada del modelo, así como el nivel de significación y OR (IC95%) de cada una de las variables incluidas en el mismo.

Finalmente, en el Subanálisis de Incidencia se ha realizado un análisis de regresión lineal múltiple para determinar las variables asociadas a la Tasa de Incidencia de cada Comunidad por franjas de edad.

El nivel de significación para todas las pruebas se ha establecido en una $p \leq 0,05$.

9. ASPECTOS ÉTICOS.-

Este trabajo se ha llevado a cabo de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (versión Fortaleza, Brasil, 2013) y las Normas de Buena Práctica Clínica Epidemiológica de la ICH (International Conference of Harmonization).

Todos los pacientes del estudio estaban identificados mediante un código. Los datos fueron tratados con absoluta confidencialidad, según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

El estudio se ha realizado según lo establecido en el protocolo de investigación evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Oeste. El estudio original contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

En el "Estudio Epidemiológico de Estimación de la Incidencia del Cáncer de Próstata en España-2010", se obtuvo firma de Consentimiento informado por el paciente para su participación. En dicho documento se contemplaba la posibilidad de la cesión a terceros de los datos codificados, para los mismos fines del estudio y garantizando la confidencialidad, por lo que no ha sido necesario obtener nuevo Consentimiento.

No ha existido conflicto de intereses ni se ha dispuesto de financiación por organismos públicos o privados.

10. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.-

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de Pubmed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH). La búsqueda inicial se ha planteado utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda han sido relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (5 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se ha planteado, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Intervention, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados han sido seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no han sido considerados para trabajos históricos de referencia.

Además, se han realizado búsquedas secundarias en las bases de datos COCHRANE y EMBASE, utilizando las mismas estrategias, adaptadas a las características específicas de dichas bases.

La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.

La revisión ha sido realizada fundamentalmente con los trabajos localizados en las fuentes anteriores, aunque se ha completado mediante la consulta de libros de texto actualizados de referencia en el tema tratado y la comunicación personal con expertos.

Para la redacción de las referencias bibliográficas se ha utilizado el denominado estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE), cuyos Requeri-

mientos de uniformidad para manuscritos, revisados en diciembre de 2018, pueden encontrarse en la página web localizada en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (acceso 01/02/2019).

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.-

Se recogen a continuación las limitaciones previsibles del estudio.

- **LIMITACIONES PROPIAS DEL DISEÑO DEL ESTUDIO:**

La principal limitación de un estudio con diseño transversal de asociación cruzada, realizado en práctica clínica real, es la falta de una secuencia temporal, circunstancia que impide la evaluación de relaciones causa-efecto. Sin embargo, este tipo de diseño permite una primera exploración de las asociaciones presentes, siendo, además, muy útil para evaluar la práctica clínica, por lo que, en este sentido, puede considerarse como una herramienta imprescindible para la correcta administración de los recursos sanitarios. Es, así mismo, el diseño de referencia para la estimación de medidas de frecuencia de enfermedad (en este caso, la Tasa de Incidencia, uno de los objetivos del estudio).

Teniendo en cuenta este diseño, la coexistencia de factores de confusión y factores causales, incluyendo los relacionados con los factores de riesgo no modificables y el procedimiento diagnóstico utilizado en cada Centro, ha sido una importante limitación en el estudio. Sin embargo, este problema ha sido minimizado considerablemente, mediante dos estrategias: en primer lugar, los posibles factores de confusión han sido previstos en el protocolo del estudio AEU-2010, incluyéndolos como variables a recoger en el mismo; y, en segundo lugar, una vez recogidos, han sido tratados en el análisis estadístico mediante técnicas de estratificación y, sobre todo, mediante análisis multivariante, método de referencia en estos casos para controlar el efecto de cada variable, ajustándolo en función del de las demás variables incluidas en el modelo.

Aunque el muestreo de centros por Comunidad del estudio citado no garantiza la representatividad de la muestra, las diferencias deben de ser mínimas, sobre todo en las Comunidades más homogéneas desde el punto de vista poblacional.

- **LIMITACIONES DERIVADAS DE LA NATURALEZA DE LOS DATOS:**

La principal limitación de los estudios basados en la Historia Clínica del paciente, en los que se obtienen datos no controlados por el investigador, es la baja calidad, en general, de este tipo de registros. Creemos que, en nuestro estudio, en general, esta limitación está minimizada porque las variables tocaban aspectos habituales de la práctica clínica con definiciones operativas claras, y porque su recogida fue efectuada por investigadores locales (urólogos) expertos en la materia.

Hemos preferido no incluir en el trabajo las variables descriptivas de la actividad del anatomopatólogo (número de profesionales que diagnostican CaP en el Servicio y antigüedad de los mismos), al estar mal definidas y/o recogidas en el estudio original. Aunque entendemos que la información perdida puede ser importante a la hora de definir el protocolo diagnóstico utilizado en cada centro, sería mucho más grave la introducción de elementos de imprecisión en el análisis.

Por otro lado, la variable Residuo Postmiccional obtenida por ecografía, ha presentado un 83,7% de valores perdidos, lo que puede sesgar su resultado, sin posibilidad de corregir el daño en el análisis estadístico.

Finalmente, consideramos una importante limitación la falta de datos sobre el protocolo de biopsia utilizado en cada centro. Dado que se limitan a la recogida del número de cilindros obtenidos finalmente en cada paciente, no puede valorarse su influencia en el diagnóstico de la enfermedad.

4.- RESULTADOS.-

1.- SUBESTUDIO DE INCIDENCIA.-

1.1.- TASAS DE INCIDENCIA EN CASTILLA Y LEÓN Y ESPAÑA.-

El porcentaje de población masculina cubierta por el centro participante en la C.A. de CyL fue del 10,3% frente al 21,8% del total de España. La precisión de la medida de la TI estimada fue de ± 2 casos por 100.000 pacientes/año y de $\pm 0,2$ casos por 100.000 pacientes/año, respectivamente.

En la Tabla 16 se muestran las TI por tramos de edad en ambas poblaciones. La Razón de Tasas de CyL frente a España fue superior a 1 globalmente y en los grupos de edad más jóvenes, con diferencias estadísticamente significativas en los grupos de menores de 64 años y de 65 a 74 años. Sólo se invirtió esta tendencia en mayores de 80 años, siendo mayor en el conjunto de España que en la región castellano-leonesa.

| EDAD | CASTILLA Y LEÓN | | | | ESPAÑA | | | | Razón Tasas |
|--------------|-----------------|----------------------------|--------|----------|----------|----------------------------|--------|---------|-------------|
| | Nº Casos | Población Estudio Ajustada | TI | IC95% | Nº Casos | Población Estudio Ajustada | TI | IC95% | |
| ≤ 64 | 63 | 103.240 | 61,02 | 45-77* | 1.174 | 4.217.321 | 27,84 | 26-29 | 2,29 |
| 65-74 | 83 | 10.801 | 768,45 | 599-938* | 1.796 | 382.520 | 469,52 | 448-491 | 1,64 |
| 75-79 | 27 | 4.340 | 622,12 | 377-868 | 753 | 160,333 | 469,65 | 436-503 | 1,32 |
| ≥ 80 | 1 | 4.899 | 20,41 | 0,1-114* | 336 | 173,765 | 193,36 | 172-214 | 0,11 |
| TOTAL | 174 | 123.280 | 141,14 | 120-163* | 4.059 | 4,933,939 | 82,27 | 80-85 | 1,72 |

Tabla 16.- TI por tramos de edad en la Comunidad Autónoma de CyL y en España.

Los datos que aparecen en la Tabla corresponden a 4059 pacientes con edad conocida, variable necesaria para la distribución etaria de las tasas. Por tanto, no existe discordancia con los 4.087 casos totales publicados por Cózar et al⁴⁰, así mismo analizados en nuestro estudio de asociación, que incluyen 28 pacientes más (con diagnóstico de CaP, pero sin dato de edad).

(*): $p < 0,05$ respecto a IC95% España.

1.2.- TASAS DE INCIDENCIA POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS.-

1.2.1.- TASAS DE INCIDENCIA POR COMUNIDAD AUTÓNOMA Y GRUPOS DE EDAD.-

En la Tabla 17 se presentan los casos de CaP por edad y Comunidad Autónoma. A continuación, se muestran las Tasas de Incidencia en los mismos grupos (Tabla 18). Las Comunidades con mayores tasas (>100 casos/cien mil habitantes) son Castilla y León (141,1), Asturias (135,4), Galicia (123,2) y Murcia (117,8).

| COMUNIDAD AUTÓNOMA | Grupos de edad (años) | | | | TOTAL |
|---------------------------|------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | <64 | 65-74 | 75-79 | >80 | |
| Andalucía | 238 | 379 | 141 | 45 | 803 |
| Madrid | 198 | 307 | 157 | 71 | 733 |
| Cataluña | 176 | 259 | 105 | 55 | 595 |
| Valencia | 95 | 179 | 60 | 30 | 364 |
| Galicia | 81 | 122 | 79 | 27 | 309 |
| Asturias | 76 | 92 | 29 | 11 | 208 |
| País Vasco | 52 | 104 | 33 | 11 | 200 |
| Canarias | 50 | 84 | 37 | 20 | 191 |
| Castilla La Mancha | 57 | 53 | 33 | 31 | 174 |
| Castilla y León | 63 | 83 | 27 | 1 | 174 |
| Murcia | 54 | 62 | 20 | 13 | 149 |
| Aragón | 25 | 59 | 24 | 15 | 123 |
| Extremadura | 9 | 13 | 8 | 6 | 36 |
| TOTAL | 1.174 | 1.796 | 753 | 336 | 4.059 |

Tabla 17.- Número de casos de cáncer de próstata por edad y Comunidad Autónoma

| COMUNIDAD AUTÓNOMA | Grupos de edad (años) | | | | TOTAL |
|--------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| | <64 | 65-74 | 75-79 | >80 | |
| Andalucía | 22,2 | 424,6 | 396,9 | 131,3 | 65,2 |
| Madrid | 24,9 | 494,8 | 649,3 | 272,8 | 80,6 |
| Cataluña | 28,8 | 487,4 | 478,0 | 223,5 | 83,7 |
| Valencia | 22,9 | 441,8 | 391,9 | 191,0 | 74,8 |
| Galicia | 39,9 | 495,4 | 714,1 | 220,1 | 123,2 |
| Asturias | 60,9 | 656,8 | 415,8 | 141,2 | 135,4 |
| País Vasco | 28,0 | 535,7 | 390,0 | 128,2 | 89,9 |
| Canarias | 26,6 | 546,1 | 689,6 | 409,9 | 89,5 |
| Castilla La Mancha | 30,5 | 329,9 | 413,2 | 320,3 | 78,8 |
| Castilla y León | 63,6 | 723,6 | 479,5 | 13,9 | 141,1 |
| Murcia | 48,5 | 754,7 | 594,8 | 379,3 | 117,8 |
| Aragón | 20,0 | 476,5 | 397,2 | 202,9 | 81,4 |
| Extremadura | 8,0 | 116,5 | 151,4 | 105,8 | 26,8 |
| ESPAÑA | 27,9 | 468,0 | 467,3 | 193,0 | 82,3 |

Tabla 18.- Tasas de incidencia de cáncer de próstata por edad y Comunidad Autónoma

1.2.2.- PATRONES DE PRESENTACIÓN.-

Atendiendo a la diferencia entre las Tasas de Incidencia de los grupos de edad de 65-74 años y de 75-79 años se definen dos patrones de presentación (Figura 49):

- Patrón 1, con pico precoz ($TI_{65-74 \text{ años}} > TI_{75-79 \text{ años}}$), que incluye Murcia, Castilla y León, Asturias, País Vasco, Aragón y Valencia.
- Patrón 2, con pico tardío ($TI_{65-74 \text{ años}} < TI_{75-79 \text{ años}}$), que incluye Galicia, Canarias, Madrid, Castilla La Mancha y Extremadura.

Las Comunidades Autónomas de Cataluña y Andalucía (con una pequeña diferencia entre ambas tasas, del 1,9% y del 6,5%, respectivamente) presentan un patrón de tipo 2, mal definido.

En todos los casos, las TI de los sujetos >80 años resultan inferiores a las de los grupos de edad de 65-74 años y de 75-79 años.

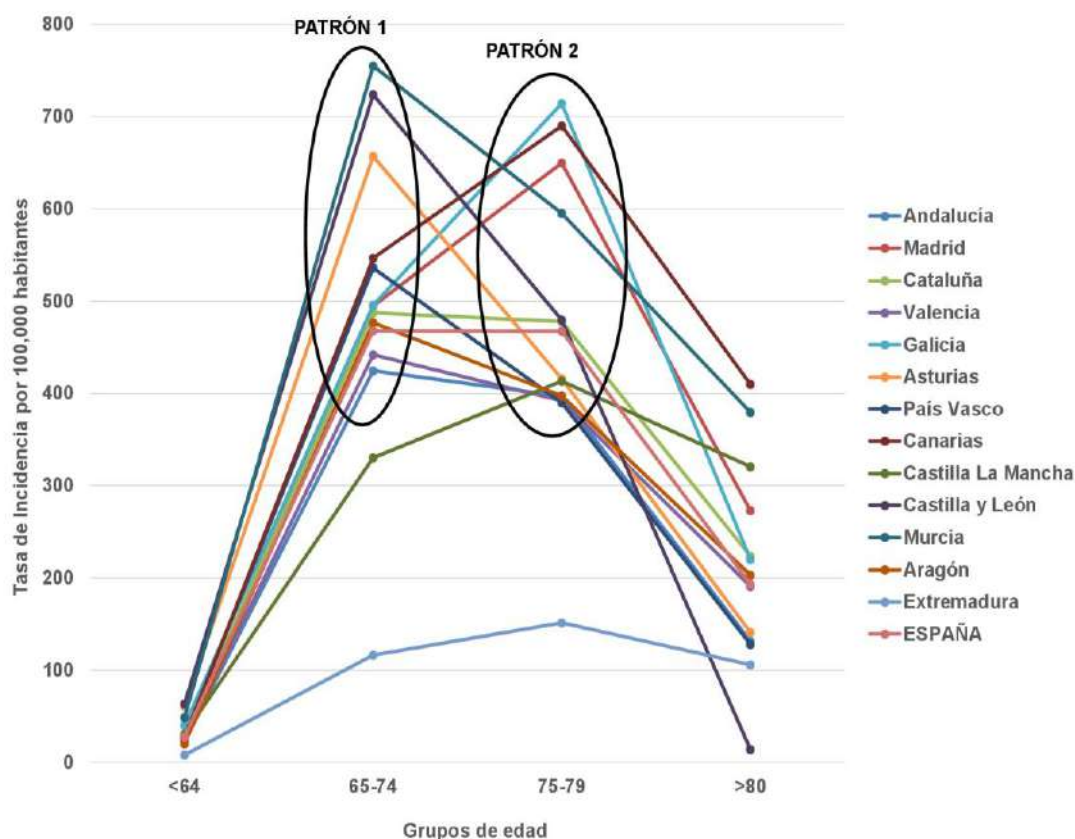


Figura 49.- Evolución de las Tasas de incidencia de cáncer de próstata por edad

Patrón 1: Murcia, Castilla y León, Asturias, País Vasco, Cataluña, Aragón, Valencia y Andalucía.

Patrón 2: Galicia, Canarias, Madrid, Castilla La Mancha y Extremadura.

1.2.3.- RELACIÓN TASA DE INCIDENCIA VS NÚMERO DE CILINDROS.-

Se recoge a continuación el número de cilindros por grupos de edad y Comunidad Autónoma (Tabla 19), mostrándose, así mismo, gráficamente, su evolución por edad en la Figura 50. Las Comunidades de Madrid, Valencia, Asturias y Murcia presentan diferencias estadísticamente significativas en el devenir temporal, con una disminución del número de cilindros obtenidos en la biopsia en las edades más altas. Ninguna Comunidad Autónoma muestra un aumento del número de cilindros a lo largo del tiempo.

| NÚMERO DE CILINDROS | Grupos de edad (años) | | | | | Sig. |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|------------|------------|--------|
| | GLOBAL | <64 | 65-74 | 75-79 | >80 | |
| Andalucía | 11,3 ± 3,4 | 11,3 ± 3,2 | 11,1 ± 3,4 | 11,6 ± 3,7 | 11,2 ± 3,2 | 0,481 |
| Madrid | 6,6 ± 2,8 | 7 ± 3,2 | 6,5 ± 2,7 | 6,7 ± 2,7 | 5,8 ± 2,4 | 0,024 |
| Cataluña | 10,9 ± 2,5 | 11 ± 2,5 | 10,9 ± 2,2 | 10,6 ± 2,8 | 10,9 ± 3,3 | 0,739 |
| Valencia | 10,6 ± 3,3 | 11,5 ± 2,7 | 10,7 ± 3,1 | 9,7 ± 4,1 | 8,4 ± 3,6 | <0,001 |
| Galicia | 10,8 ± 3,9 | 10,5 ± 3,3 | 11,4 ± 4,9 | 10 ± 2,2 | 10,7 ± 4,6 | 0,082 |
| Asturias | 12,6 ± 3 | 12,8 ± 2,7 | 12,9 ± 2,6 | 11,4 ± 3,2 | 10,4 ± 7,1 | 0,034 |
| País Vasco | 11,5 ± 1,6 | 11,6 ± 1,8 | 11,4 ± 1,6 | 11,4 ± 1,3 | 12 ± 2,5 | 0,569 |
| Canarias | 16,6 ± 4,6 | 17,6 ± 5 | 15,9 ± 4,4 | 16,4 ± 4,4 | 17,7 ± 4,8 | 0,166 |
| Castilla La Mancha | 6,8 ± 1,6 | 6,8 ± 1,4 | 6,7 ± 1,2 | 7 ± 2,6 | 6,8 ± 0,9 | 0,874 |
| Castilla y León | 10,7 ± 1,8 | 10,6 ± 2 | 10,8 ± 1,6 | 10,4 ± 2,1 | 11 | 0,730 |
| Murcia | 14,1 ± 2,5 | 13,7 ± 2,2 | 15,1 ± 2,1 | 13,2 ± 2,6 | 10,9 ± 2,6 | <0,001 |
| Aragón | 10 ± 2,6 | 10 ± 2,5 | 10,3 ± 3 | 9,3 ± 1,5 | 9,3 ± 2,2 | 0,427 |
| Extremadura | 6,7 ± 1,4 | 6,7 ± 1,7 | 6,6 ± 1,4 | 6,9 ± 1,2 | 6,8 ± 1,8 | 0,981 |
| ESPAÑA | 10,4 ± 3,9 | 10,7 ± 3,8 | 10,5 ± 3,8 | 10 ± 3,9 | 9,6 ± 4,5 | 0,001 |

Tabla 19.- Nº de cilindros en la biopsia prostática por edad y Comunidad Autónoma

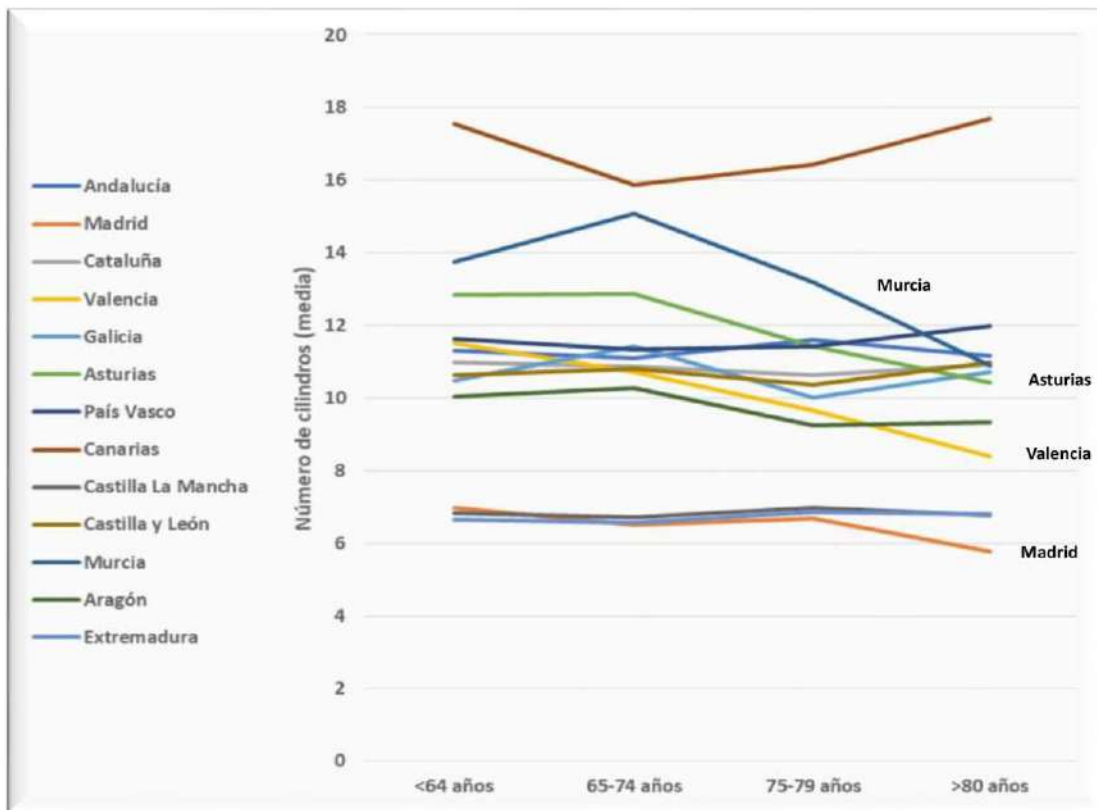


Figura 50.- Evolución del Número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática en cada Comunidad Autónoma por grupos de edad

Las correlaciones entre la TI de cáncer de próstata y la media del nº de cilindros de cada C.A. por grupos de edad se recogen en la Tabla 20, detectándose una

correlación positiva en el grupo de 65 a 74 años ($\rho=0,698$, $p=0,008$). La situación de cada C.A. se representa gráficamente en las Figuras 51 a 54. Castilla y León presenta la TI más alta en menores de 64 años y la segunda más alta en el grupo de 65 a 74 años, con una media de cilindros muy semejante a la media nacional en todos los grupos.

| Correlación con Tasa de incidencia | Nº cilindros | | |
|------------------------------------|--------------|--------------|--|
| | ρ | Sig. | Casos por encima del Limite Superior del IC95% |
| <64 años | 0,335 | 0,263 | Castilla y León; Asturias |
| 65-74 años | 0,632 | 0,021 | Castilla y León; Madrid |
| 75-79 años | 0,269 | 0,374 | Galicia; Madrid |
| >80 años | 0,099 | 0,748 | Murcia, Castilla La Mancha |

Tabla 20.- Correlación entre la Tasa de Incidencia y el Nº de cilindros en la biopsia prostática de las CC.AA por grupos de edad.

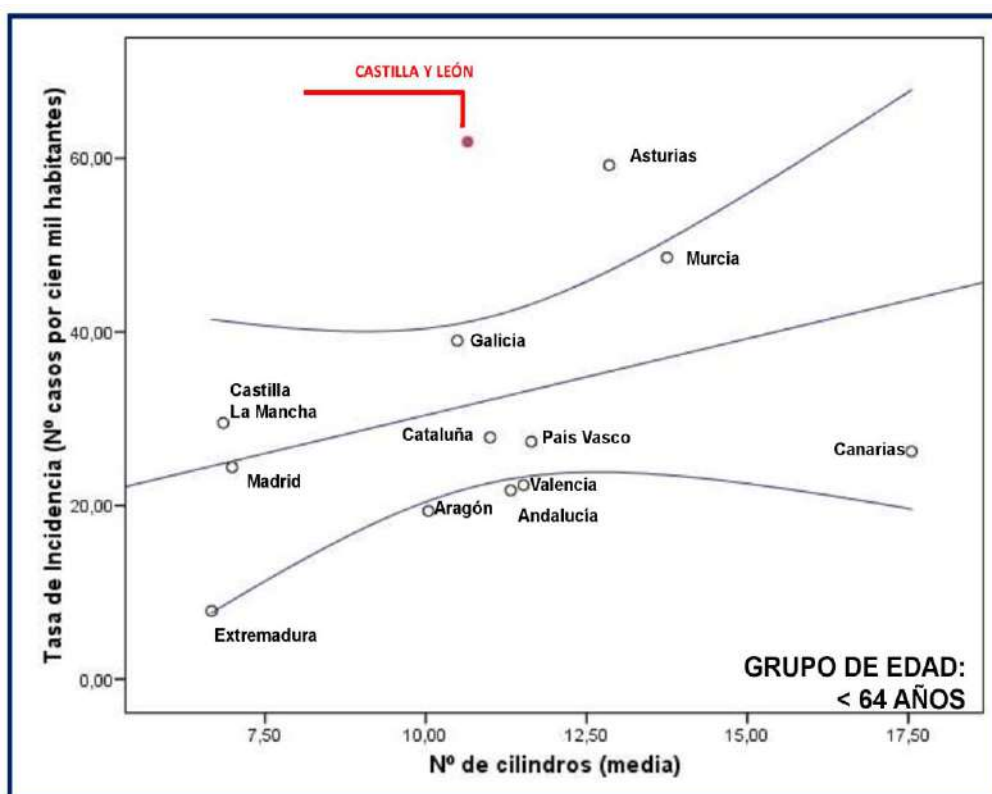


Figura 51.- Tasa de Incidencia vs media del Nº de cilindros en menores de 64 años

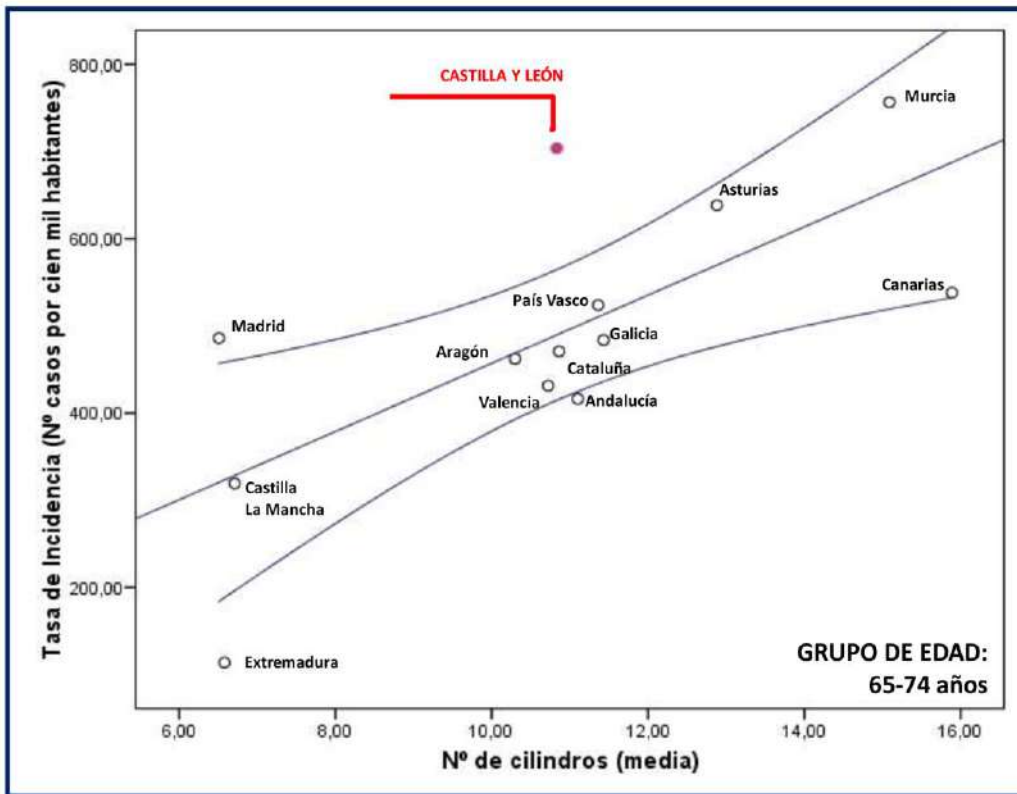


Figura 52.- Tasa de Incidencia vs media del Nº de cilindros entre 65 y 74 años

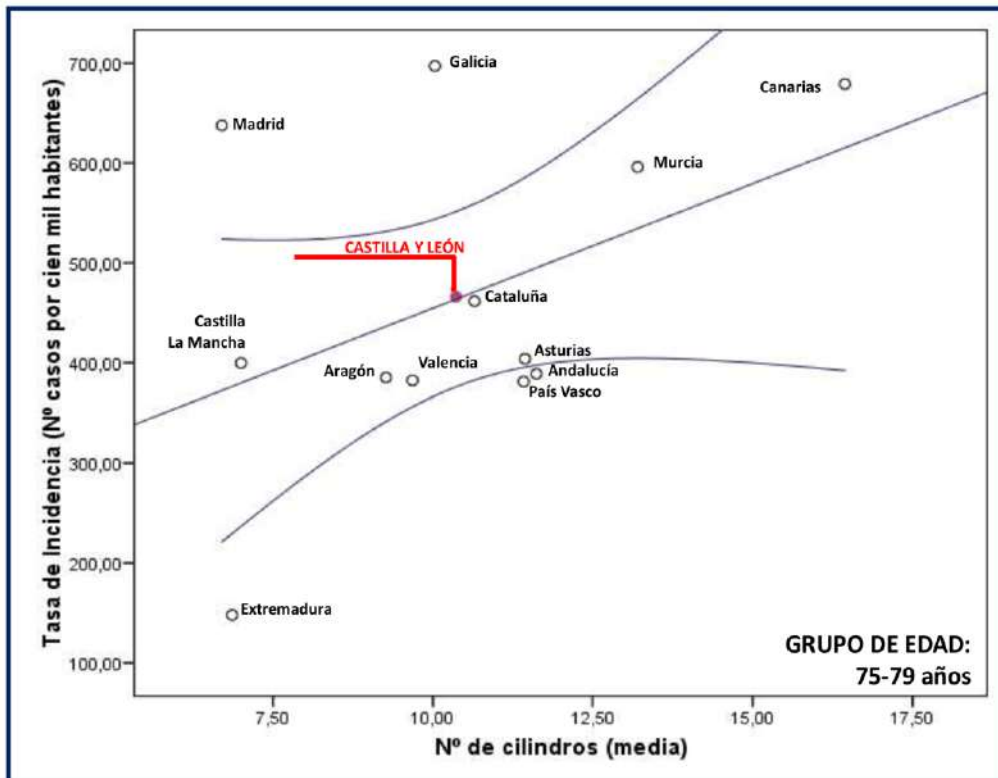


Figura 53.- Tasa de Incidencia vs media del Nº de cilindros entre 75 y 79 años

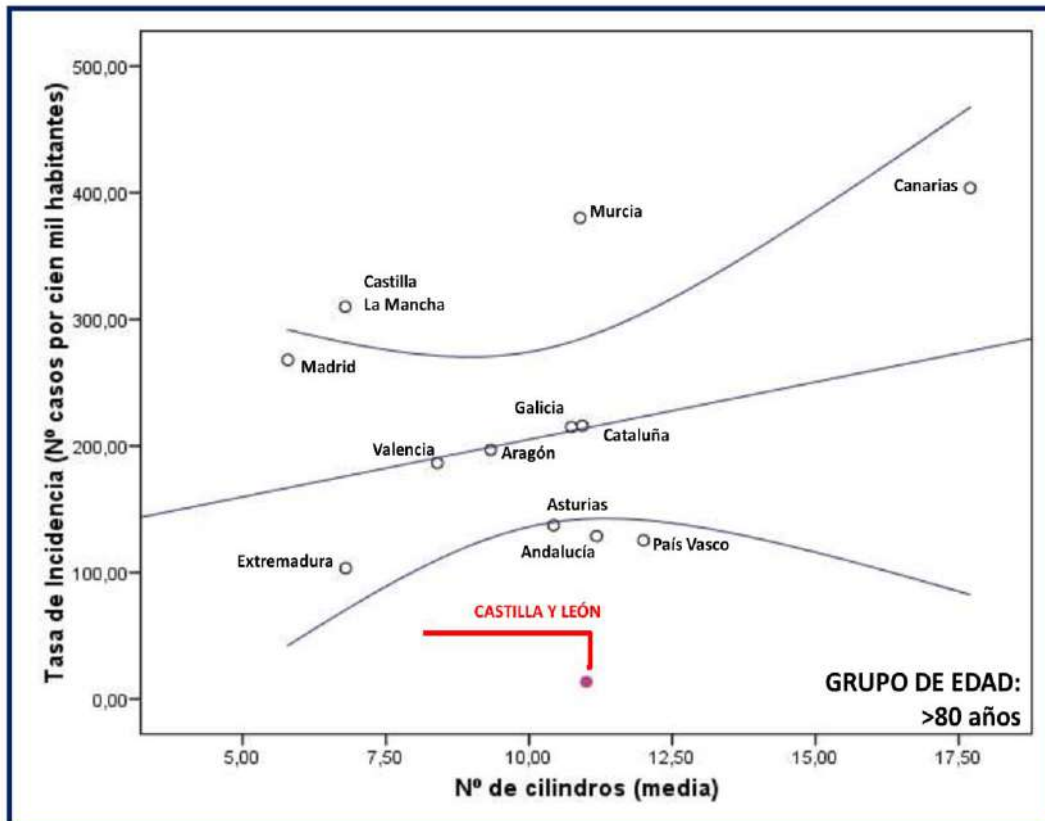


Figura 54.- Tasa de Incidencia vs media del Nº de cilindros en mayores de 80 años

1.2.4.- RELACIÓN TASA DE INCIDENCIA VS VOLUMEN PROSTÁTICO.-

Se muestra a continuación el volumen prostático por edad y C.A. (Tabla 21). Al igual que en el conjunto nacional, las Comunidades de Asturias, Galicia y Castilla y León presentan diferencias estadísticamente significativas, con un aumento del volumen hasta los 79 años. Seis CC.AA más presentan tendencias no significativas ($p < 0,1$) en el mismo sentido. La evolución del volumen prostático de cada C.A. por grupos de edad se refleja en la Figura 55. No hay diferencias estadísticamente significativas entre Castilla y León y cada una de las CC.AA en cada grupo de edad, excepto en el grupo de 75-79 años en el que Castilla y León presenta el volumen más alto.

| VOLUMEN PROSTÁTICO (cc) | Grupos de edad (años) | | | | | Sig. |
|-------------------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| | GLOBAL | <64 | 65-74 | 75-79 | >80 | |
| Andalucía | 49,6 ± 45,8 | 48,9 ± 59,7 | 49,6 ± 37,2 | 52 ± 44,1 | 45 ± 24,6 | 0,877 |
| Madrid | 44,9 ± 34,1 | 39,6 ± 19 | 46 ± 35,4 | 47,8 ± 47,6 | 50 ± 26,5 | 0,074 |
| Cataluña | 43,2 ± 22,2 | 40,4 ± 17,9 | 42,9 ± 21,1 | 46,6 ± 26,7 | 47,6 ± 28,9 | 0,078 |
| Valencia | 45,4 ± 25,2 | 40,6 ± 21,6 | 46 ± 26,6 | 47,8 ± 22,6 | 52,9 ± 30,7 | 0,078 |
| Galicia | 49,2 ± 23,3 | 42 ± 16,7 | 49,6 ± 22,4 | 54,2 ± 25,7 | 53,8 ± 32,7 | 0,008 |
| Asturias | 43,3 ± 13,8 | 39,1 ± 8,8 | 44,1 ± 14,4 | 48,2 ± 16,1 | 50,4 ± 21 | 0,005 |
| País Vasco | 44,9 ± 22,7 | 37,7 ± 18,1 | 46,8 ± 23,3 | 49,9 ± 24,9 | 44,1 ± 25 | 0,077 |
| Canarias | 43,9 ± 22,6 | 40,1 ± 19 | 42,7 ± 24 | 44,1 ± 25 | 49,7 ± 20,3 | 0,228 |
| Castilla La Mancha | 52,8 ± 26,2 | 44,6 ± 19,6 | 55,7 ± 29,1 | 55,2 ± 25,1 | 57,6 ± 29,2 | 0,279 |
| Castilla y León | 51,7 ± 55,2 | 38,7 ± 26,9 | 53,9 ± 57,7 | 78,4 ± 85,1 | 36 | 0,020 |
| Murcia | 43,7 ± 34 | 36,3 ± 16,8 | 52 ± 46,4 | 37,7 ± 23,2 | 35,9 ± 18,7 | 0,062 |
| Aragón | 44,6 ± 26 | 45,2 ± 24,8 | 46,1 ± 27,8 | 40,1 ± 24,6 | 43,4 ± 20,8 | 0,871 |
| Extremadura | 43,5 ± 27,2 | 40,1 ± 25,4 | 33,7 ± 19,7 | 43,9 ± 18,3 | 67,3 ± 40,5 | 0,091 |
| ESPAÑA | 46,2 ± 32,8 | 41,7 ± 31,6 | 47,1 ± 32 | 50 ± 38,1 | 49,5 ± 27,4 | <0,001 |

Tabla 21.- Volumen prostático (cc) por edad y Comunidad Autónoma

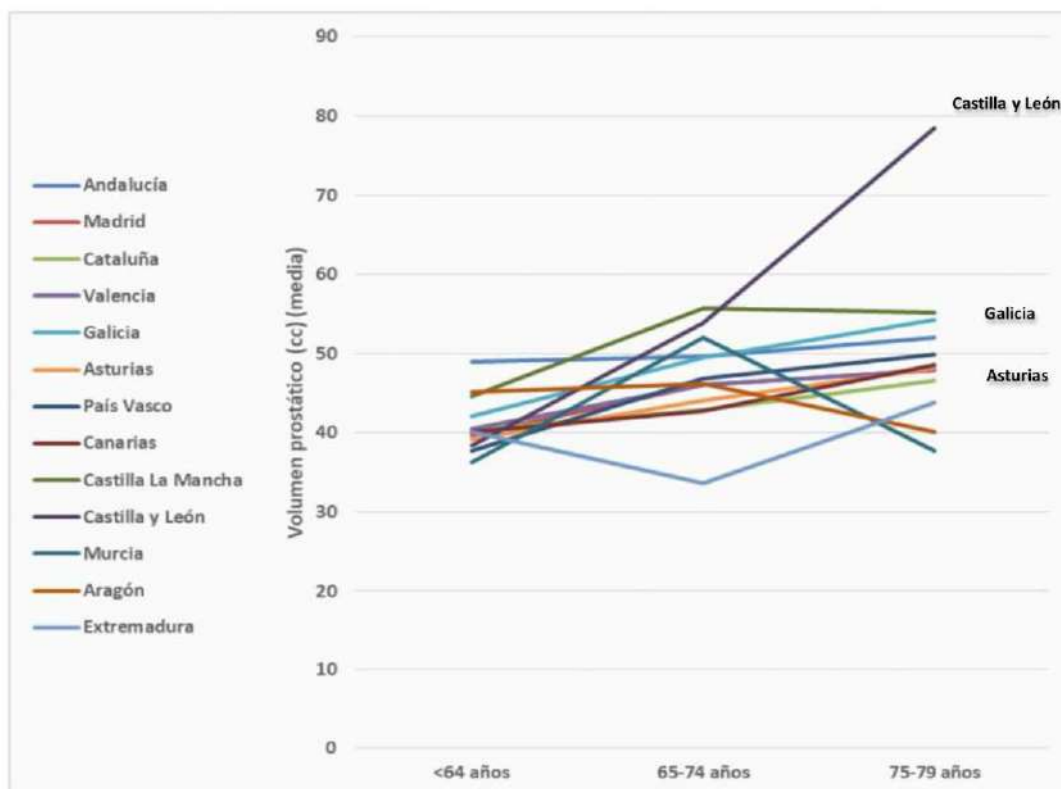


Figura 55.- Evolución del volumen prostático por grupos de edad

No existe correlación lineal entre la Tasa de Incidencia de cáncer de próstata y el volumen prostático (cc) medido por ecografía de cada Comunidad Autónoma por grupos de edad, aunque en los menores de 65 años aparece una tendencia estadísticamente no significativa ($p=0,067$) a presentar una correlación negativa ($\rho=-0,522$) (Tabla 22). La situación de cada C.A. se representa gráficamente en las Figuras 56 a 59. Castilla y León presenta la TI más alta en menores de 64 años, con un volumen prostático por debajo de la media nacional.

| Correlación con Tasa de incidencia | Volumen prostático (cc) | | |
|------------------------------------|-------------------------|-------|--|
| | rho | Sig. | Casos por encima del Limite Superior del IC95% |
| <64 años | -0,522 | 0,067 | Castilla y León; Asturias |
| 65-74 años | 0,148 | 0,629 | Murcia; Asturias |
| 75-79 años | 0,209 | 0,493 | Galicia; Canarias; Madrid. |
| >80 años | 0,033 | 0,915 | Murcia; Canarias |

Tabla 22.- Correlación entre la Tasa de Incidencia y el Volumen prostático obtenido por ecografía de las CC.AA por grupos de edad.

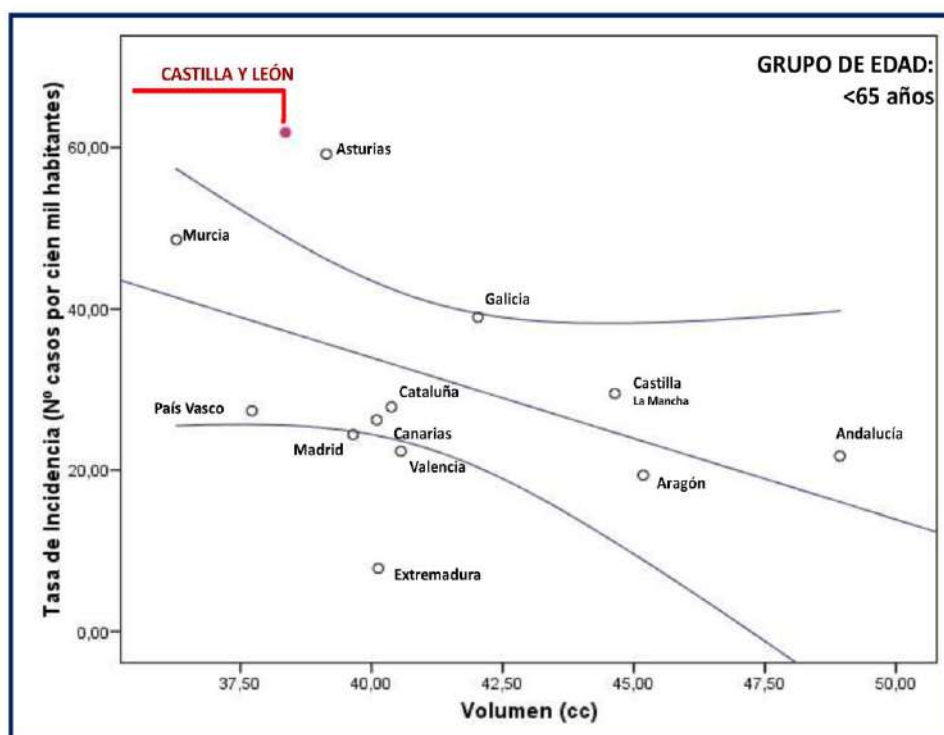


Figura 56.- Tasa de Incidencia vs media del volumen prostático en menores de 64 años

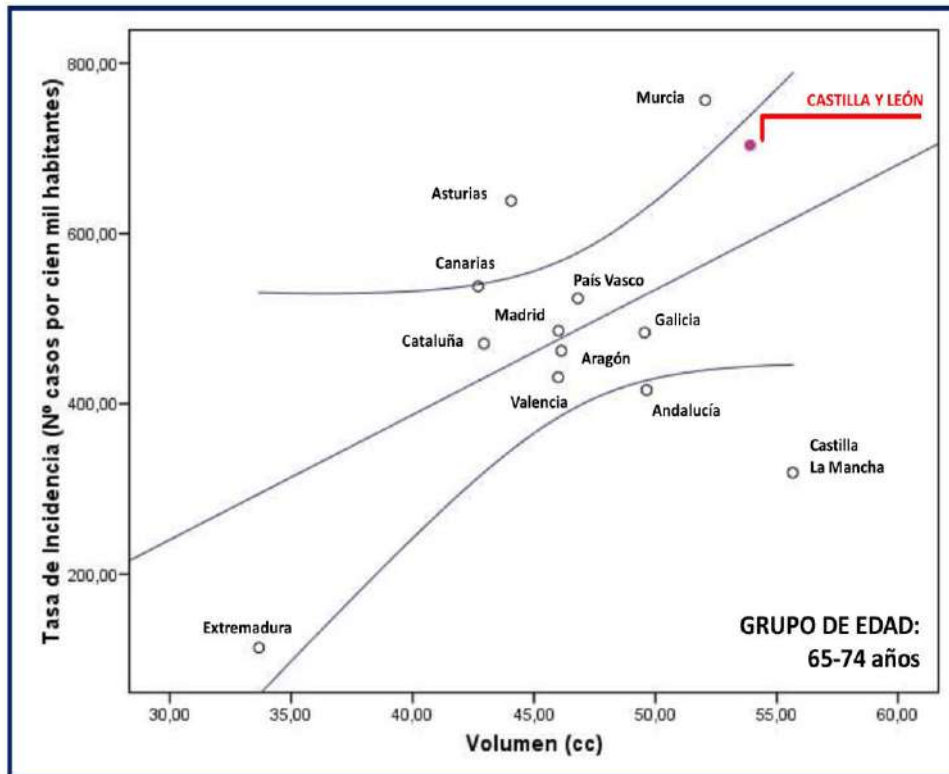


Figura 57.- Tasa de Incidencia vs media del volumen prostático entre 65 y 74 años

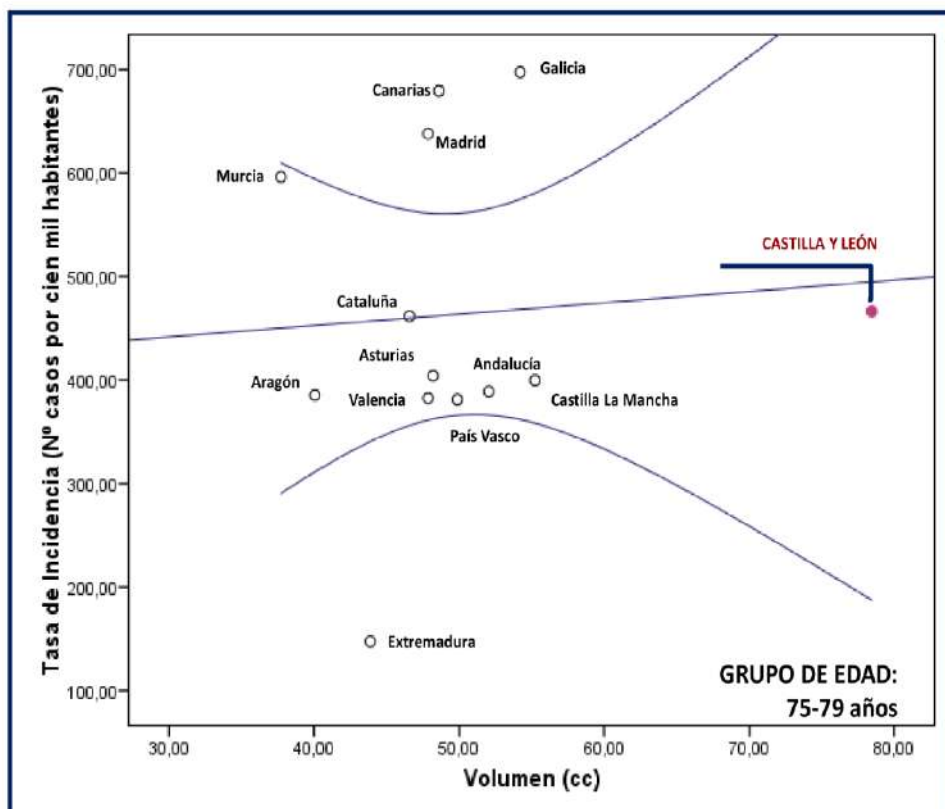


Figura 58.- Tasa de Incidencia vs media del volumen prostático entre 75 y 79 años

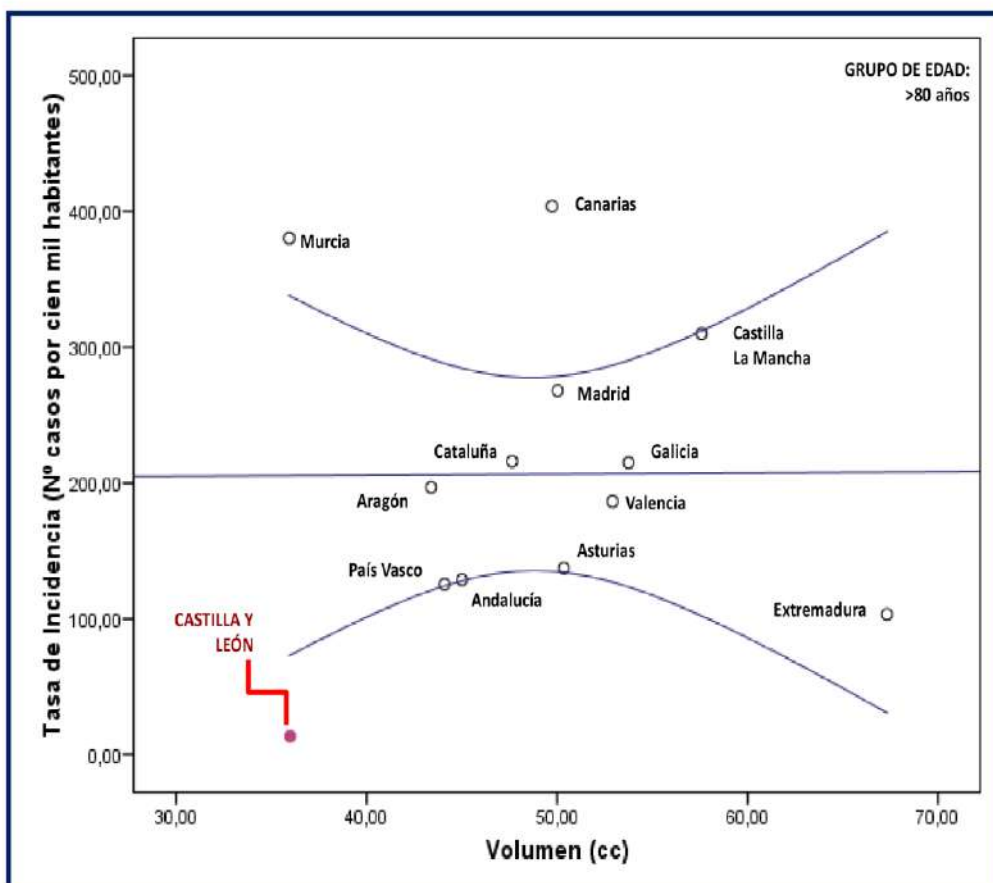


Figura 59.- Tasa de Incidencia vs media del volumen prostático en mayores de 80 años

1.2.5.- RELACIÓN TASA DE INCIDENCIA VS VOLUMEN PROSTÁTICO/Nº DE CILINDROS.-

Se muestra a continuación la Relación Volumen prostático/número de Cilindros (RVC) por edad y C.A. (Tabla 23). Existen diferencias estadísticamente significativas con aumento progresivo de esta relación a medida que se avanza en la edad, o tendencias no significativas en el mismo sentido en todas las CC.AA excepto en Andalucía, Aragón, Canarias, Murcia, Castilla La Mancha y Extremadura. La evolución de la RVC de cada C.A. por grupos de edad se refleja en la Figura 60.

| VOLUMEN PROSTÁTICO / Nº DE CILINDROS | Grupos de edad (años) | | | | | Sig. |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------|-------------|------------|-------------|--------|
| | GLOBAL | <64 | 65-74 | 75-79 | >80 | |
| Andalucía | 5,3 ± 6,2 | 5,1 ± 7 | 5,5 ± 6 | 5,3 ± 5,6 | 4,8 ± 3,9 | 0,863 |
| Madrid | 9,3 ± 11 | 7,4 ± 6,4 | 10,2 ± 12,6 | 9,1 ± 10,3 | 12,3 ± 14,9 | 0,011 |
| Cataluña | 4,1 ± 2,4 | 3,8 ± 1,7 | 4,1 ± 2 | 4,7 ± 3,4 | 4,6 ± 3,4 | 0,010 |
| Valencia | 4,7 ± 3,1 | 3,6 ± 1,9 | 4,6 ± 2,9 | 5,4 ± 2,9 | 7,2 ± 5,6 | <0,001 |
| Galicia | 4,9 ± 2,6 | 4,3 ± 2,4 | 4,8 ± 2,4 | 5,5 ± 2,4 | 5,6 ± 3,4 | 0,019 |
| Asturias | 3,5 ± 1,8 | 3,2 ± 1,1 | 3,2 ± 0,9 | 4,2 ± 2,1 | 6,8 ± 5,6 | <0,001 |
| País Vasco | 4 ± 2,1 | 3,3 ± 1,6 | 4,2 ± 2,2 | 4,5 ± 2,4 | 3,4 ± 0,9 | 0,063 |
| Canarias | 2,8 ± 1,5 | 2,4 ± 1 | 2,9 ± 1,7 | 3,1 ± 1,6 | 3 ± 1,3 | 0,135 |
| Castilla La Mancha | 7,9 ± 4,2 | 6,5 ± 3,3 | 8,4 ± 4,6 | 8,6 ± 4,5 | 8,1 ± 4,2 | 0,290 |
| Castilla y León | 5,2 ± 6,9 | 3,9 ± 3,3 | 5,2 ± 5,8 | 9 ± 13,2 | 3,3 | 0,019 |
| Murcia | 3,1 ± 2,4 | 2,6 ± 1,1 | 3,5 ± 3,3 | 2,8 ± 1,4 | 3,4 ± 1,7 | 0,301 |
| Aragón | 4,6 ± 2,9 | 4,2 ± 2,1 | 4,8 ± 3,1 | 4 ± 2,4 | 6,1 ± 5,4 | 0,550 |
| Extremadura | 6,6 ± 4,5 | 6,2 ± 4,3 | 5,2 ± 3,3 | 6,7 ± 3,1 | 10,3 ± 7,7 | 0,216 |
| ESPAÑA | 5,5 ± 6,3 | 4,6 ± 4,6 | 5,6 ± 6,7 | 5,6 ± 6,5 | 7,4 ± 6,4 | <0,001 |

Tabla 23.- Relación Volumen prostático/Nº de Cilindros por edad y Comunidad Autónoma

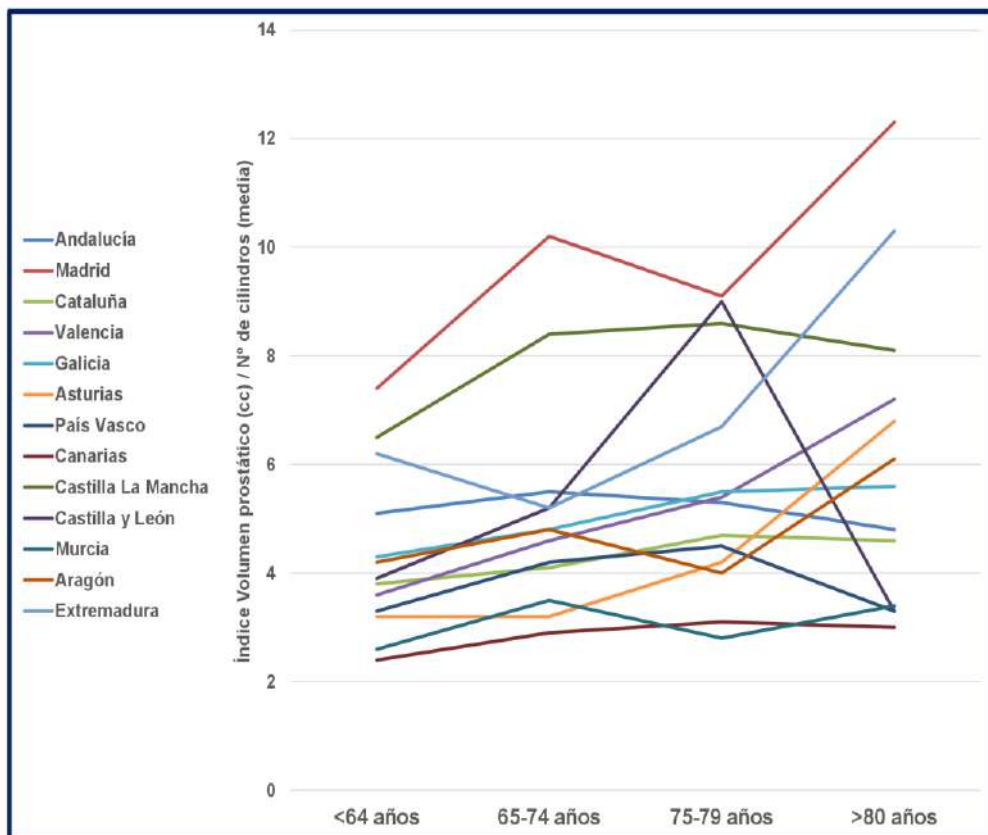


Figura 60.- Evolución de la Relación Volumen prostático/nº de Cilindros por edad

Existen tendencias estadísticamente no significativas en los grupos de menores de 64 años y de 65 a 74 años a presentar una correlación negativa entre la Tasa de Incidencia de cáncer de próstata de cada C.A. y la Relación Volumen prostático/nº de Cilindros medio de las mismas (Tabla 24). La situación de las CC.AA se representa gráficamente en las Figuras 61 a 64. Castilla y León presenta la TI más alta en menores de 64 años y la segunda más alta en el grupo de 65 a 74 años, con una RVC en la media nacional.

| Correlación con de Tasa incidencia | Índice Volumen prostático / Nº de cilindros | | |
|------------------------------------|---|-------|--|
| | rho | Sig. | Casos por encima del Limite Superior del IC95% |
| <64 años | -0,363 | 0,223 | Castilla y León; Asturias |
| 65-74 años | -0,543 | <0,05 | Murcia; Castilla y León |
| 75-79 años | 0,011 | 0,972 | Galicia; Canarias; Madrid. |
| >80 años | 0,028 | 0,929 | Canarias; Murcia; Castilla La Mancha |

Tabla 24.- Correlación entre la Tasa de Incidencia y la Relación Volumen prostático/nº de Cilindros de las CC.AA por grupos de edad.

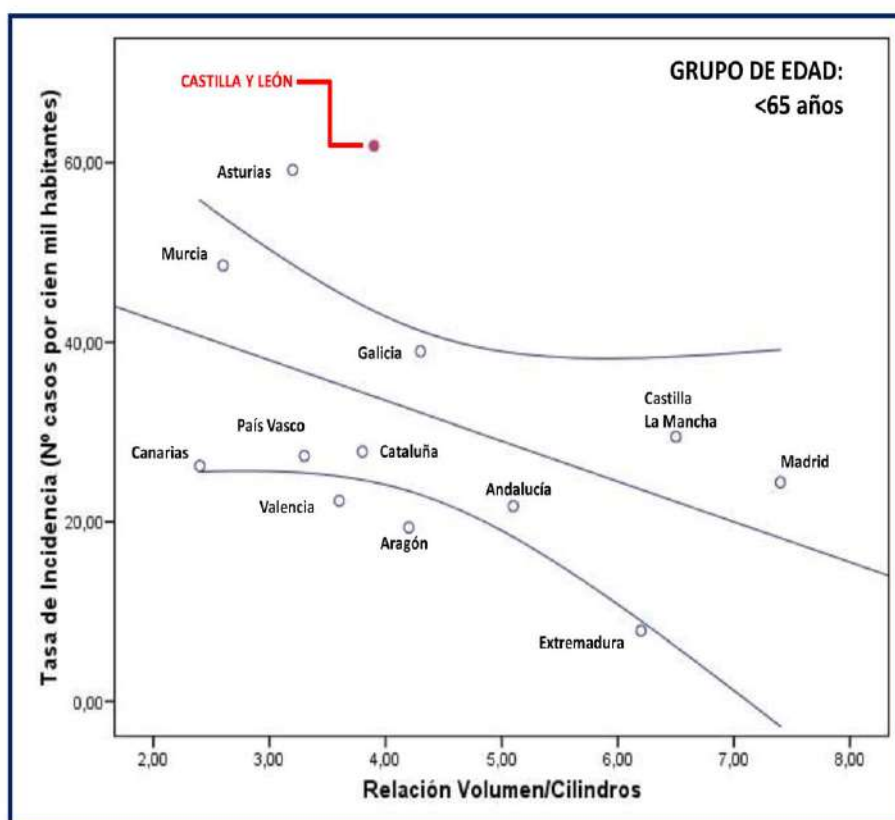


Figura 61.- Tasa de Incidencia vs Relación Volumen prostático / Nº Cilindros (<64 años)

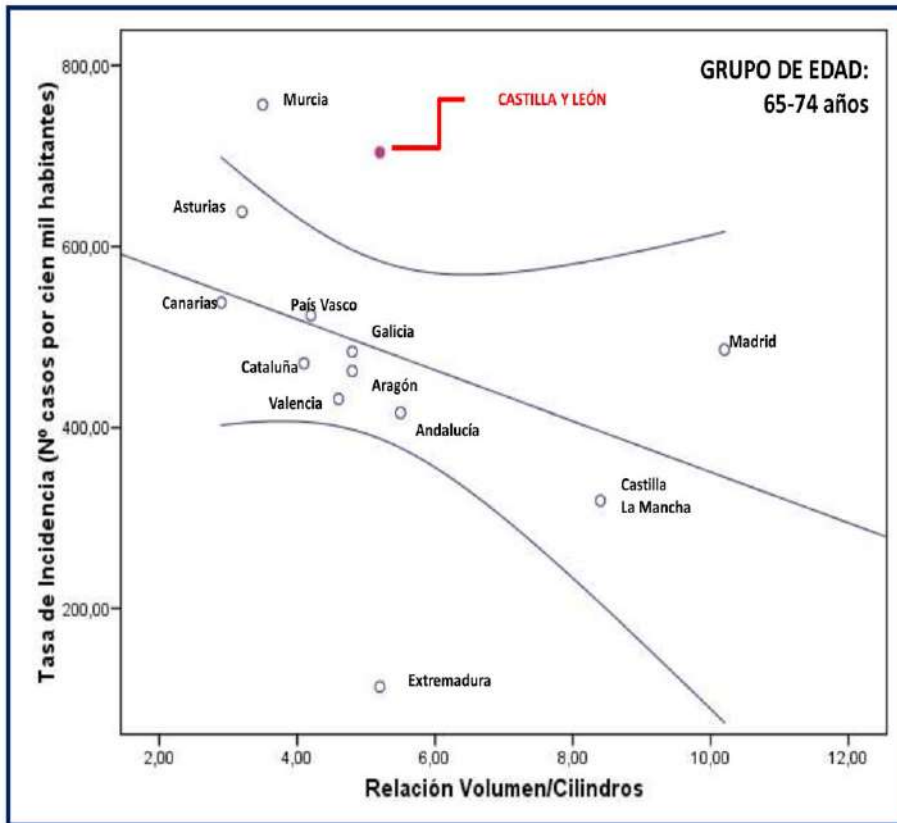


Figura 62.- Tasa de Incidencia vs Relación Volumen prostático / Nº Cilindros (65-74 años)

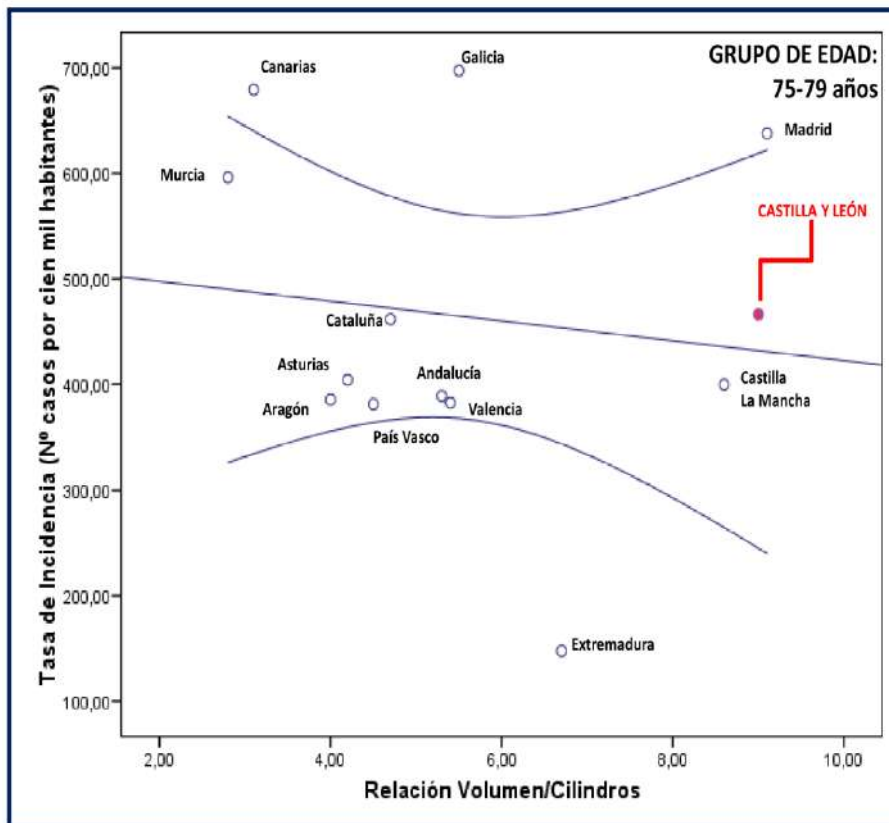


Figura 63.- Tasa de Incidencia vs Relación Volumen prostático / Nº Cilindros (75-79 años)

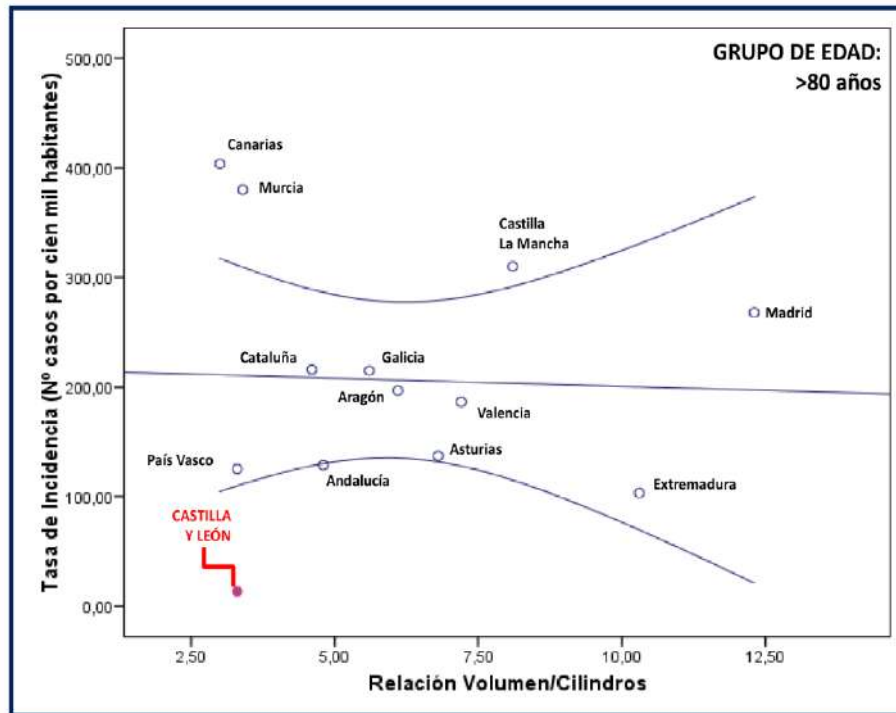


Figura 64.- Tasa de Incidencia vs Relación Volumen prostático / Nº Cilindros (>80 años)

1.2.6.- RELACIÓN TASA DE INCIDENCIA VS ETNIA.-

No es posible realizar este análisis, dado que la variable “Etnia” no contempló la recogida específica de la categoría “afroamericano”.

1.2.7.- RELACIÓN TASA DE INCIDENCIA VS ANTECEDENTES FAMILIARES.-

Se muestra a continuación el porcentaje de Antecedentes Familiares por edad y C.A. (Tabla 25). Existen una tendencia estadísticamente no significativa a presentar una correlación negativa entre la Tasa de Incidencia de cáncer de próstata de cada C.A. y el porcentaje de Antecedentes Familiares de las mismas ($r = -0,267$, $p = 0,057$). Esta tendencia desaparece al desglosar por grupos de edad.

| ANTECEDENTES FAMILIARES | Antecedentes Familiares (%) | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|------|-------|-------|------|
| | GLOBAL | <64 | 65-74 | 75-79 | >80 |
| Andalucía | 3,5 | 6,7 | 3,2 | 0 | 0 |
| Madrid | 11,1 | 13,8 | 11,7 | 8,5 | 5,9 |
| Cataluña | 4 | 5,1 | 3,9 | 3,8 | 1,8 |
| Valencia | 8,3 | 9,7 | 9 | 5 | 3,3 |
| Galicia | 0,6 | 0 | 1,7 | 0 | 0 |
| Asturias | 0,5 | 1,3 | 0 | 0 | 0 |
| País Vasco | 2,6 | 7,3 | 1,2 | 0 | 0 |
| Canarias | 2,6 | 4 | 1,2 | 2,7 | 5 |
| Castilla La Mancha | 20 | 26,3 | 15,1 | 21,2 | 16,1 |
| Castilla y León | 5,2 | 7,9 | 3,6 | 3,7 | 0 |
| Murcia | 6,5 | 9,3 | 4,8 | 0 | 15,4 |
| Aragón | 0,9 | 4,5 | 0 | 0 | 0 |
| Extremadura | 22,2 | 11,1 | 15,4 | 37,5 | 33,3 |
| ESPAÑA | 5,9 | 8,1 | 5,2 | 4,3 | 4,9 |

Tabla 25.- Antecedentes Familiares por edad y Comunidad Autónoma

1.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE.-

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para determinar los factores asociados a la Tasa de Incidencia de una C.A. determinada. Como variables independientes se incluyeron la Edad (años) y la Relación Volumen Cilindros (RVC) en dos subanálisis diferenciados (en menores y mayores de 74 años), una vez excluidos los valores extremos del ajuste (valores situados fuera del IC95% de la recta) (Tabla 26). En el grupo de edad más joven, la TI se relaciona con la edad (correlación positiva) y con la RVC (correlación negativa) ($r^2 = 0,944$; $p < 0,001$), mientras que en el grupo de mayor edad sólo se mantiene la edad en el modelo (correlación negativa) ($r^2 = 0,670$; $p < 0,001$).

| REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE | ≤ 74 años | | ≥ 75 años | |
|---------------------------|-----------|--------|-----------|--------|
| | Valor | Sig. | Valor | Sig. |
| Edad (años) | 45,6 | <0,001 | - 43,9 | <0,001 |
| RVC | -16,5 | 0,028 | 9,8 | 0,329 |
| Constante | - 2603,4 | <0,001 | 3765,5 | <0,001 |
| Sig. | <0,001 | - | <0,001 | - |
| R ² | 0,944 | - | 0,670 | - |

Tabla 26.- Modelos de Regresión Lineal Múltiple para explicar la tasa de Incidencia por grupos de edad.

RVC: Relación Volumen Cilindros.

2.- SUBESTUDIO DE ASOCIACIÓN.-

2.1.- HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA VS RESTO DE ESPAÑA.-

2.1.1.- EDAD.-

La edad media de los pacientes del HURH fue significativamente más baja que la del resto de los centros (HURH, $66,9 \pm 7,1$ años, Resto de España: $69,1 \pm 8,2$ años; $p < 0,001$).

Los datos globales presentaron una distribución no normal, con mediana de 69 años y rango intercuartílico de 64-75 años. Por el contrario, la distribución de los datos correspondientes al HURH fue normal (Figura 65).

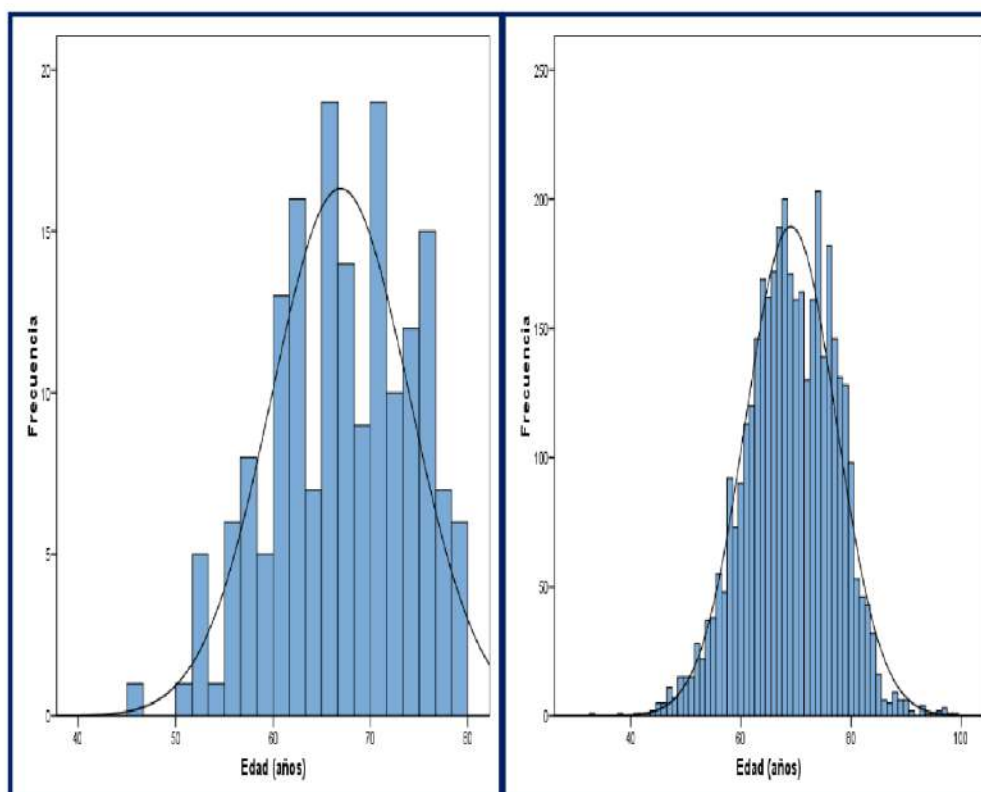


Figura 65. Edad (años) en HURH (Izda.) y resto de España (Dcha.).

El 83,9% de los pacientes del HURH presentaron una edad inferior a 74 años, mientras que en el resto de España este porcentaje fue sólo del 72,7% ($p=0,001$). La distribución por grupos de edad se recoge en la Tabla 27 y en la Figura 66.

| GRUPOS DE EDAD | HURH | Resto de España |
|----------------|-------------------|--------------------|
| ≤64 | 63 (36,2%) | 1111 (28,6%) |
| 65-74 | 83 (47,7%) | 1713 (44,1%) |
| 75-79 | 27 (15,5%) | 726 (18,7%) |
| >80 | 1 (0,6%) | 272 (7%) |
| TOTAL | 174 (100%) | 3885 (100%) |

Tabla 27.- Grupos de edad en Hospital Universitario Río Hortega y resto de España
($p < 0,001$)

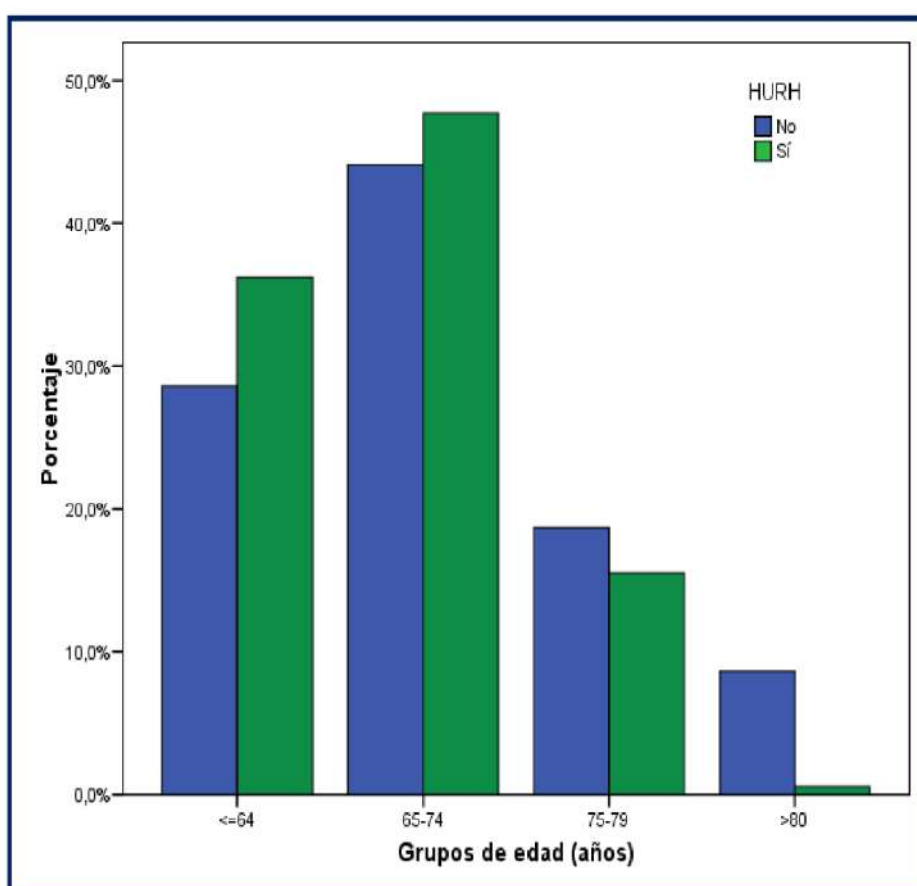


Figura 66.- Grupos de edad en Hospital Universitario Río Hortega y resto de España

Existieron diferencias significativas en la edad de los pacientes con cáncer de próstata por Comunidad Autónoma ($p < 0,001$). Castilla y León presentó la media más

baja ($66,9 \pm 7,1$ años), con diferencias significativas respecto a todas las CC.AA, excepto Asturias y Murcia. La C.A. con la edad media más alta fue Extremadura, con $71,2 \pm 8,4$ años, seguida de Aragón ($70,3 \pm 7,4$ años) y Galicia ($70 \pm 7,6$ años) (Tabla 28 y Figura 67).

| COMUNIDAD AUTÓNOMA | N | MEDIA \pm DE |
|--------------------|------------|----------------------------------|
| Andalucía | 803 | $68,2 \pm 7,9$ |
| Madrid | 733 | $69,7 \pm 8,8$ |
| Cataluña | 595 | $69 \pm 8,2$ |
| Valencia | 364 | $69,4 \pm 7,5$ |
| Galicia | 309 | $70 \pm 7,6$ |
| Asturias | 208 | $67,4 \pm 8,3$ |
| País vasco | 200 | $68,3 \pm 8,1$ |
| Canarias | 191 | $69,5 \pm 8$ |
| Castilla La Mancha | 174 | 70 ± 9 |
| Castilla y león | 174 | $66,9 \pm 7,1$ |
| Murcia | 149 | $68,1 \pm 8,4$ |
| Aragón | 123 | $70,3 \pm 7,4$ |
| Extremadura | 36 | $71,2 \pm 8,5$ |
| TOTAL | 4059 | $98,7 \pm 8,1$ |

Tabla 28.- Edad (años) por Comunidad Autónoma

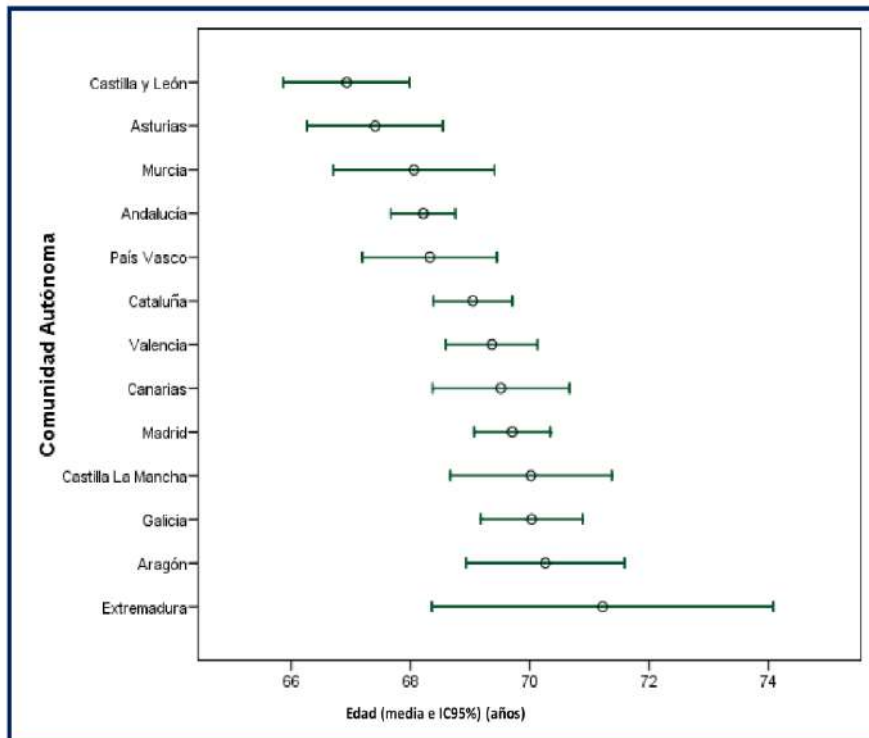


Figura 67.- Edad media e IC95% (años) por Comunidad Autónoma

2.1.2.- ETNIA.-

Todos los varones diagnosticados en el HURH fueron de etnia caucásica, frente al 99,2% del resto de España (3857 pacientes, sin diferencias significativas). Solamente un 0,8% de los casos en el conjunto nacional pertenecían a otras etnias (23 hispana, 6 negra, 1 asiática y 1 otras).

2.1.3.- OBESIDAD.-

La descripción de las variables antropométricas se realiza en la Tabla 29. Las variables cuantitativas presentaron una distribución normal en el HURH y no normal en el resto de España. Aunque no existieron diferencias significativas en el Peso, la Talla y el IMC de los pacientes, el Hospital Universitario Río Hortega presentó una menor frecuencia de Obesidad (IMC >30 kg/m²) que el resto de España (11,2% versus 21,6%, p=0,018) (Figura 68).

| VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS | HURH | RESTO DE ESPAÑA | Sig. |
|---|-------------|-----------------|-------|
| Peso (Kg) | 79 ± 7,3 | 79,1 ± 12,6 | 0,920 |
| Talla (cm) | 169,9 ± 5,8 | 169,2 ± 7 | 0,321 |
| IMC (Kg/m ²) | 27,4 ± 2,3 | 27,6 ± 4 | 0,412 |
| GRADOS SEEDO | | | |
| • < 18,5 | 0 (0) | 4 (0,2) | 0,026 |
| • 18,5-24,9 | 14 (15,7) | 543 (23) | |
| • 25-26,9 | 23 (25,8) | 583 (24,7) | |
| • 27-29,9 | 42 (47,2) | 716 (30,4) | |
| • 30-34,9 | 9 (10,1) | 409 (17,4) | |
| • 35-39,9 | 1 (1,1) | 74 (3,1) | |
| • 40-49,9 | 0 (0) | 20 (0,8) | |
| • > 50 | 0 (0) | 7 (0,3) | |
| OBESIDAD (IMC >30 Kg/m²) | 10 (11,2) | 506 (21,6) | 0,018 |

Tabla 29.- Variables antropométricas en HURH y resto de España

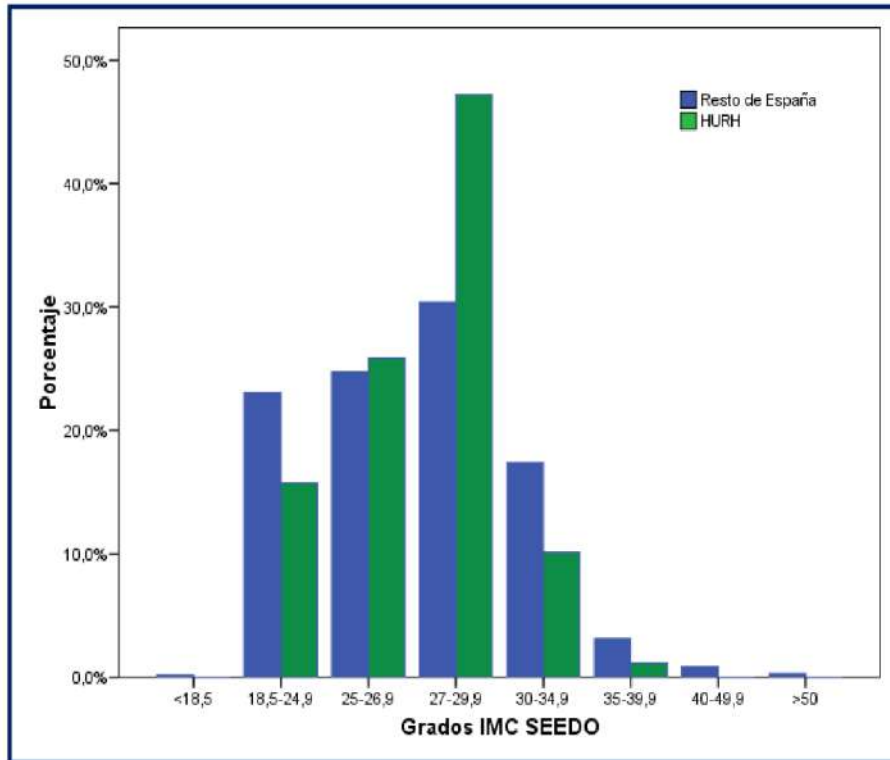


Figura 68.- Grados de obesidad SEEDO en HURH y resto de España
($p=0,026$)

2.1.4.- ANTECEDENTES FAMILIARES.-

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la presencia, el tipo y el número de antecedentes familiares entre el HURH y el resto de España (Tabla 30).

| ANTECEDENTES FAMILIARES (AF) | HURH | Resto de España | Sig. |
|------------------------------|-----------|-----------------|-------|
| AF | 9 (5,2%) | 223 (5,9%) | 0,689 |
| AF 1º GRADO | 9 (5,2%) | 218 (5,8%) | 0,740 |
| PADRES | 4 (44,4%) | 114 (52,3%) | 0,741 |
| HERMANOS | 4 (44,4%) | 109 (50%) | 1,000 |
| TIOS | 1 (11,1%) | 13 (6%) | 0,442 |
| ≥ 2 AF | 0 (0%) | 17 (7,8%) | 0,489 |

Tabla 30.- Antecedentes Familiares (AF) en HURH y resto de España

2.1.5.- SÍNTOMAS ASOCIADOS AL TUMOR.-

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de síntomas asociados al tumor entre el HURH y el resto de España (5,7% versus 8,2%). Tampoco las hubo en el número de síntomas, ni en la mayoría de sus tipos. Sólo el síndrome constitucional y el dolor óseo fueron significativamente menos frecuentes en el HURH, no apareciendo en ninguna ocasión. La sintomatología prostática fue la más frecuente, seguida de la disfunción eréctil; la hematuria, el síndrome constitucional y el dolor óseo. El resto de los síntomas se presentaron en menos del 1% de los casos (Tabla 31).

| SÍNTOMAS ASOCIADOS | HURH | Resto de España | Sig. |
|--------------------------------|------------|-----------------|-------|
| Síntomas asociados | 10 (5,7%) | 319 (8,2%) | 0,254 |
| • 1 síntoma | 10 (5,7%) | 241 (6,2%) | 0,164 |
| • ≥ 2 síntomas | 0 (0%) | 78 (2%) | |
| Sintomatología prostática | 63 (36,2%) | 1596 (40,8%) | 0,229 |
| Disfunción eréctil | 7 (4%) | 294 (7,5%) | 0,085 |
| Hematuria | 5 (2,9%) | 143 (3,7%) | 0,590 |
| Síndrome constitucional | 0 (0%) | 100 (2,6%) | 0,022 |
| Dolor óseo | 0 (0%) | 98 (2,5%) | 0,022 |
| Retención Aguda de Orina | 0 (0%) | 14 (0,4%) | 1,000 |
| Compresión medular | 0 (0%) | 7 (0,2%) | 1,000 |
| Infección Urinaria | 1 (0,6%) | 11 (0,3%) | 0,988 |
| Dolor pélvico | 1 (0,6%) | 5 (0,1%) | 0,621 |
| Trastorno erección-eyaculación | 1 (0,6%) | 4 (0,1%) | 0,525 |
| Incontinencia urinaria | 1 (0,6%) | 3 (0,1%) | 0,414 |
| Afectación renal | 0 (0%) | 4 (0,1%) | 0,525 |
| Cólico nefrítico | 0 (0%) | 1 (<0,1%) | 0,146 |
| Masa pélvica | 0 (0%) | 1 (<0,1%) | 0,146 |
| Neuropatía periférica | 0 (0%) | 1 (<0,1%) | 0,146 |

Tabla 31.- Síntomas asociados al Tumor en HURH y resto de España

2.1.6.- COMORBILIDADES.-

La presencia de comorbilidad fue significativamente menos frecuente en el HURH que en el resto de España (50,6% versus 64,2%, $p < 0,001$). Consideradas individualmente, fueron menos frecuentes la HTA, la diabetes y los ACV. Así mismo, fue menos frecuente la comorbilidad múltiple en el HURH frente al resto de Centros (Tabla 32).

| COMORBILIDADES | HURH | Resto de España | Sig. |
|-----------------------------|------------|-----------------|--------|
| Comorbilidades | 88 (50,6%) | 2511 (64,2) | <0,001 |
| Número de comorbilidades | | | |
| • 0 | 86 (49,4%) | 1402 (35,8%) | <0,001 |
| • 1 | 52 (29,9%) | 1127 (28,8%) | |
| • 2 | 28 (16,1%) | 840 (21,5%) | |
| • 3 | 6 (3,4%) | 354 (9%) | |
| • ≥4 | 2 (1,1%) | 190 (4,9%) | |
| Hipertensión Arterial | 49 (28,2%) | 1555 (39,7%) | 0,002 |
| Dislipemia | 27 (15,5%) | 827 (21,1%) | 0,075 |
| Diabetes Mellitus | 15 (8,6%) | 582 (14,9%) | 0,022 |
| Cardiopatía Isquémica | 11 (6,3%) | 277 (7,1%) | 0,703 |
| Accidente Cerebrovascular | 1 (0,6%) | 126 (3,2%) | 0,049 |
| Arritmia | 6 (3,4%) | 123 (3,0%) | 0,764 |
| Hiperuricemia | 7 (4%) | 102 (2,6%) | 0,230 |
| EPOC | 1 (0,6%) | 87 (2,2%) | 0,105 |
| Valvulopatía | 3 (1,7%) | 41 (1%) | 0,989 |
| Insuficiencia Renal Crónica | 1 (0,6%) | 36 (0,9%) | 0,677 |
| Insuficiencia Cardíaca | 0 (0%) | 26 (0,7%) | 0,626 |
| TVP-TEP | 0 (0%) | 23 (0,6%) | 0,623 |
| Vasculopatía | 0 (0%) | 19 (0,5%) | 0,569 |
| Hipotiroidismo | 3 (1,7%) | 15 (0,4%) | 0,128 |
| Hepatopatía | 0 (0%) | 18 (0,5%) | 0,598 |
| SAOS | 0 (0%) | 17 (0,4%) | 0,623 |
| Insuficiencia Venosa | 1 (0,6%) | 16 (0,4%) | 0,629 |
| Aneurisma Aorta | 0 (0%) | 14 (0,3%) | 0,737 |
| Hipertiroidismo | 0 (0%) | 11 (0,3%) | 0,875 |
| Cáncer | 0 (0%) | 13 (0,2%) | 0,780 |
| Neoplasia Vejiga | 0 (0%) | 9 (0,2%) | 0,992 |

Tabla 32.- Comorbilidades en HURH y resto de España. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; TVP-TEP: Trombosis Venosa Profunda-Tromboembolismo Pulmonar; SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.

2.1.7.- TACTO RECTAL (TR).-

En cuanto al tamaño, el grado I de TR fue significativamente más frecuente en el HURH (52% versus 26,5%, $p < 0,001$), mientras que los grados II, III y IV lo fueron en el resto de centros. En cuanto al TR patológico, presentó una tendencia no significativa a ser más frecuente en el resto de los hospitales del estudio (Tabla 33 y Figura 69). La distribución por grupos de edad se recoge en la Tabla 34.

| TACTO RECTAL (TR) | HURH | Resto de España | Sig. |
|------------------------|------------|-----------------|--------|
| TAMAÑO | | | |
| • Grado I (20-30 gr) | 90 (52%) | 1008 (26,5%) | <0,001 |
| • Grado II (30-50 gr) | 64 (37%) | 2034 (53,4%) | |
| • Grado III (50-80 gr) | 18 (10,4%) | 604 (15,9%) | |
| • Grado IV (> 80 gr) | 1 (0,6%) | 164 (4,3%) | |
| TR PATOLÓGICO | 50 (28,9%) | 1360 (35,6%) | 0,070 |

Tabla 33.- Tacto rectal en HURH y resto de España

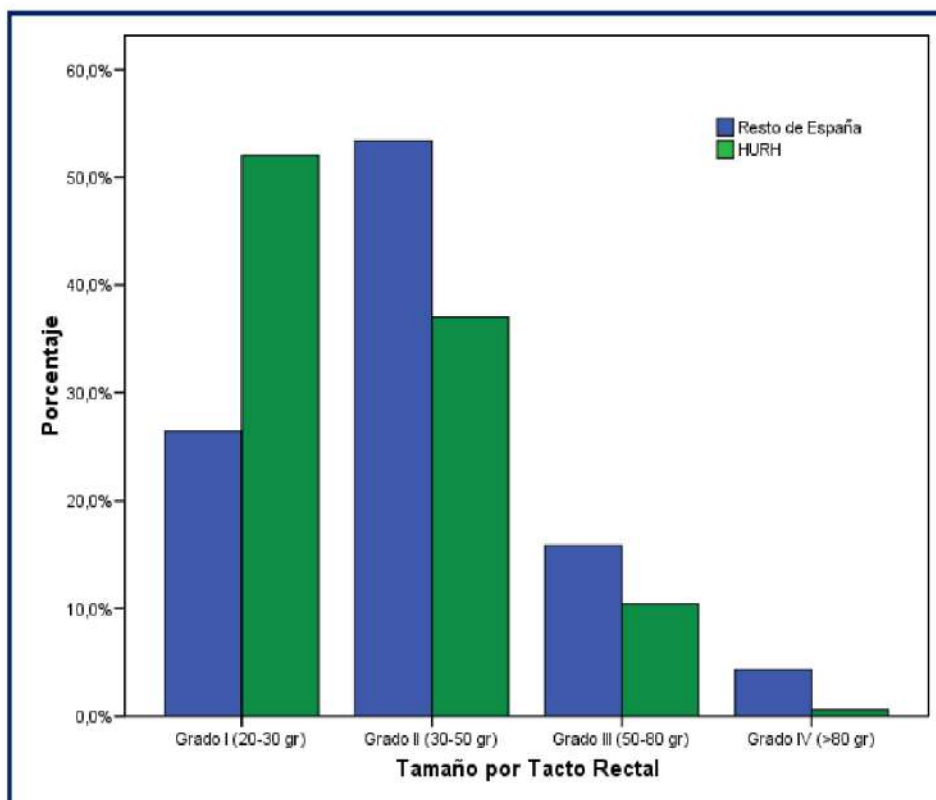


Figura 69.- Tamaño por Tacto Rectal en HURH y resto de España

| | ≤ 64 años | 65-74 años | 75-79 años | ≥ 80 años | Sig. |
|-------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------|
| HURH | | | | | |
| • TR GRADO I | 40 (63,5%) | 37 (45,1%) | 13 (48,1%) | 0 (0%) | 0,087 |
| • TR NO PATOLOGICO | 48 (76,2%) | 55 (67,1%) | 20 (74,1%) | 0 (0%) | 0,255 |
| RESTO DE ESPAÑA: | | | | | |
| • TR GRADO I | 372 (34,3%) | 409 (24,4%) | 161 (22,9%) | 59 (18,4%) | <0,001 |
| • TR PATOLOGICO | 772 (71,1%) | 1138 (67,8%) | 391 (55,5%) | 136 (42,4%) | <0,001 |

Tabla 34.- Tacto rectal en HURH y resto de España por grupos de edad

2.1.8.- ECOGRAFÍA.-

En cuanto al volumen prostático (cc) medido por ecografía, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el HURH y el resto de España. El volumen <150 cc se presentó con una frecuencia ligeramente inferior (97% vs 99,1%, $p=0,025$, sin relevancia clínica), en el HURH (Tabla 35). No hubo diferencias significativas comparando los grupos de volumen <20 cc (3,1% vs 5,6%, $p=0,219$), <30 cc (28,8% vs 25%, $p=0,308$) o <50 cc (71,2% vs 68,9%, $p=0,597$).

El Residuo Postmiccional (mL) se obtuvo solamente en 665 pacientes (valores perdidos en el 83,7% de la muestra), por lo que los resultados de comparación no deben ser tenidos en cuenta (Tabla 35).

| ECOGRAFÍA | HURH | Resto de España | Sig. |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Volumen (cc) | 51,7 ± 55,2 | 46 ± 31,4 | 0,191 |
| • <150 cc | 160 (97%) | 3445 (99,1%) | 0,058 |
| • 150-350 cc | 3 (1,8%) | 26 (0,7%) | |
| • >350 cc | 2 (0,2%) | 6 (0,2%) | |
| Residuo Postmiccional (mL) | 44,2 ± 69,1 | 13,9 ± 92,4 | <0,001 |
| • <120 mL | 6 (85,7%) | 638 (97%) | 0,544 |
| • >120 mL | 1 (14,3%) | 20 (3%) | |

Tabla 35.- Parámetros ecográficos en HURH y resto de España

2.1.9.- ANTÍGENO ESPECÍFICO PROSTÁTICO (PSA).-

No existieron diferencias estadísticamente significativas respecto al nivel ni respecto a la media o mediana de la concentración de PSA entre el HURH y el resto de centros del estudio (Tabla 36 y Figura 70).

| PSA | | HURH | Resto de España | Sig. |
|----------------|--------------------|-----------------|------------------|-------|
| Media \pm DE | | 24,9 \pm 95,5 | 24,6 \pm 89,3 | 0,961 |
| Mediana (RIC) | | 8 (5,6 – 13,6) | 8,2 (6,1 – 12,7) | 0,539 |
| ≤ 4 ng/ml | $\leq 2,5$ ng/ml | 2 (1,1%) | 40 (1,0%) | 0,951 |
| | 2,3-3 ng/ml | 2 (1,1%) | 27 (0,7%) | |
| | 3-3,5 ng/ml | 2 (1,1%) | 61 (1,6%) | |
| | $\leq 3,5-4$ ng/ml | 3 (1,7%) | 92 (2,4%) | |
| 4-10 ng/ml | | 104 (59,8%) | 2241 (57,7%) | |
| 10-20 ng/ml | | 32 (18,4%) | 806 (20,8%) | |
| >20 ng/ml | | 29 (16,7%) | 614 (15,9%) | |

Tabla 36.- Antígeno Prostático específico (PSA) en HURH y resto de España DE: Desviación estándar; RIC: Rango Intercuartílico

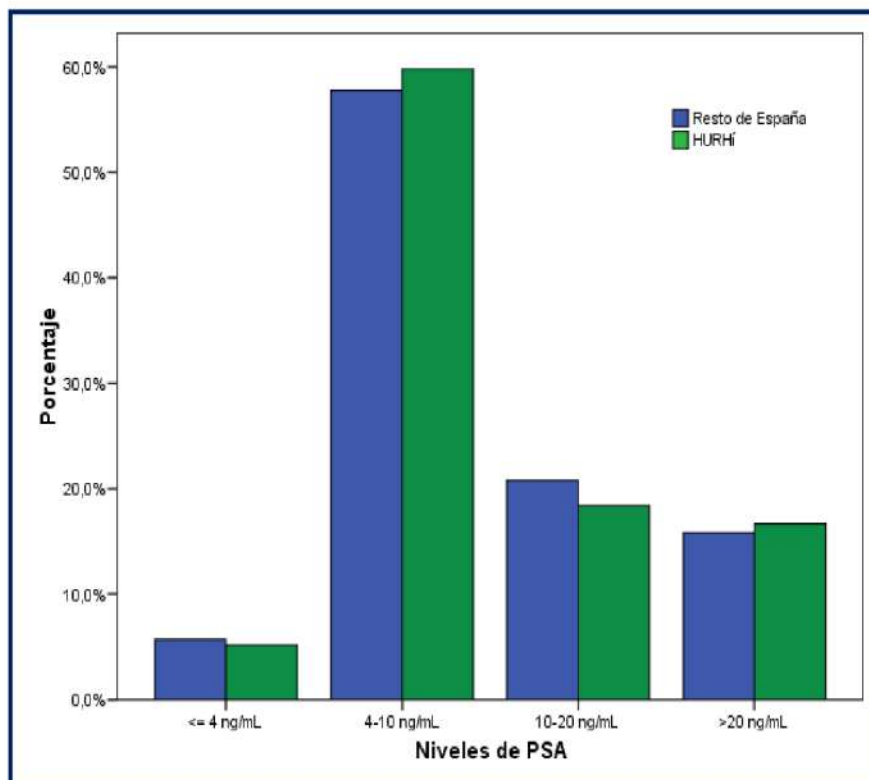


Figura 70.- Niveles de Antígeno Prostático específico (PSA) en HURH y resto de España

2.1.10.- NÚMERO DE CILINDROS EN BIOPSIA PROSTÁTICA.-

Hubo diferencias estadísticamente significativas en el rango del número de cilindros obtenido en la biopsia prostática entre el HURH y el resto de España. Las biopsias con un número de cilindros de 8-10 fueron estadísticamente más frecuentes en el HURH, siendo, por el contrario, significativamente menos frecuentes las biopsias con 7 o menos cilindros y las de más de 14 cilindros (Tabla 37 y Figura 71).

| CILINDROS | HURH | Resto de España | Sig. |
|---------------|-------------|-----------------|--------|
| Media ± DE | 10,7 ± 1,8 | 10,4 ± 3,9 | 0,041 |
| Mediana (RIC) | 10 (10-12) | 10 (8-12) | 0,007 |
| ≤7 | 2 (1,2%) | 713 (19%) | <0,001 |
| 8-10 | 116 (67,8%) | 1719 (45,7%) | <0,001 |
| 11-14 | 49 (28,7%) | 918 (24,4%) | 0,243 |
| >14 | 4 (2,3%) | 410 (10,9%) | <0,001 |

Tabla 37.- Número de cilindros en biopsia prostática en HURH y resto de España DE: Desviación estándar; RIC: Rango Intercuartílico

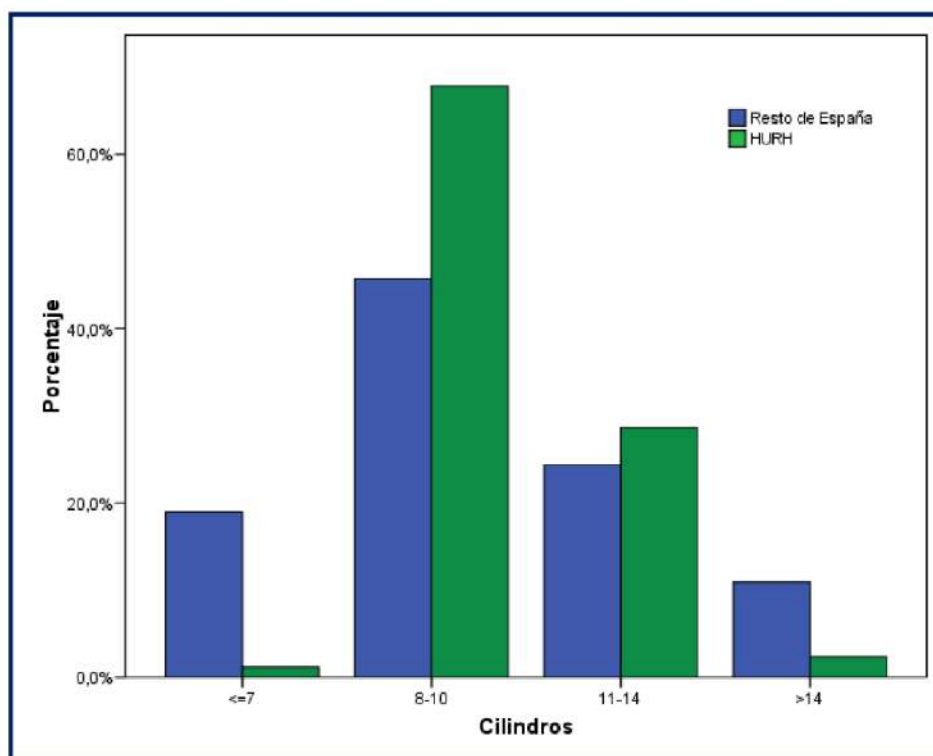


Figura 71.- Número de cilindros en biopsia prostática en HURH y resto de España

2.1.11.- RELACIÓN VOLUMEN PROSTÁTICO/NÚMERO DE CILINDROS.-

No existen diferencias en la media o mediana de la Relación Volumen prostático / número de Cilindros obtenidos en la biopsia prostática entre el HURH y el resto de España. Sin embargo, el HURH presentó un mayor porcentaje de casos con una Relación <6 (p=0,030) (Tabla 38 y Figura 72).

| RELACIÓN VOLUMEN / N° CILINDROS | HURH | Resto de España | Sig. |
|---------------------------------|---------------|-----------------|-------|
| Media ± DE | 5,2 ± 6,9 | 5,5 ± 6,3 | 0,608 |
| Mediana (RIC) | 3,8 (2,6-5,1) | 3,9 (2,7-6) | 0,153 |
| ≤6 | 135 (82,8%) | 2545 (75,4%) | 0,030 |
| >6 | 28 (17,2%) | 832 (24,6%) | |

Tabla 38.- Relación Volumen prostático / número de Cilindros en biopsia prostática en HURH y resto de España.

DE: Desviación estándar; RIC: Rango Intercuartílico

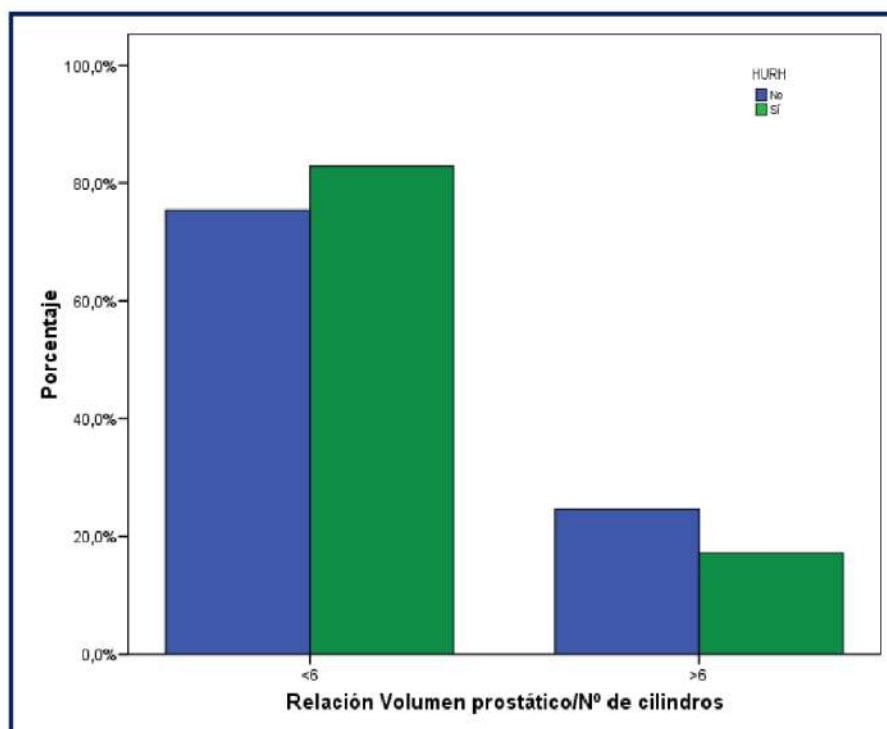


Figura 72.- Relación Volumen prostático / número de Cilindros en biopsia prostática en HURH y resto de España

2.1.12.- CLASIFICACIÓN DE GLEASON.-

Respecto a la clasificación de Gleason, la puntuación inferior a 6 fue significativamente más frecuente en el HURH (22,4% versus 7,7%, $p < 0,001$), mientras que las puntuaciones de 7 o más de 7 lo fueron en el resto de centros (30,5% versus 44,1%, $p < 0,001$) (Tabla 39 y Figura 73).

| GLEASON | HURH | Resto de España | Sig. |
|---------|------------|-----------------|--------|
| <6 | 39 (22,4%) | 301 (7,7%) | <0,001 |
| 6 | 82 (47,1%) | 1876 (48,2%) | 0,841 |
| 7 | 35 (20,1%) | 1052 (27%) | 0,045 |
| >7 | 18 (10,3%) | 663 (17%) | 0,027 |

Tabla 39.- Clasificación de Gleason en HURH y resto de España

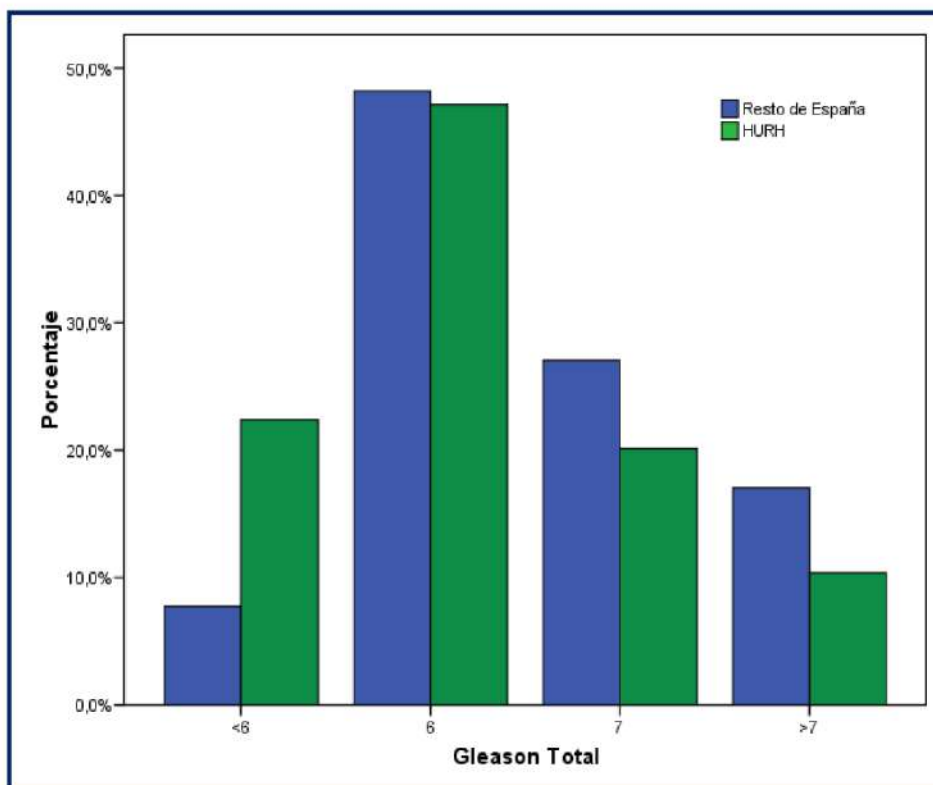


Figura 73.- Clasificación de Gleason en HURH y resto de España

2.1.13.- CLASIFICACIÓN TNM.-

Los datos sobre Tumor primario (T) se recogen en la Tabla 40 y en la Figura 74. El T2c resultó significativamente más frecuente en el HURH en relación al resto de España (27,6% versus 7,9%, $p < 0,001$). La distribución del T2c por grupos de edad se recoge en la Tabla 41.

| T - TUMOR PRIMARIO | HURH | Resto de España | Sig. |
|--------------------|------------|-----------------|--------|
| T1a | 0 (0%) | 51 (1,3%) | 0,241 |
| T1b | 2 (1,1%) | 59 (1,5%) | 0,941 |
| T1c | 99 (56,9%) | 2438 (56,9%) | 0,137 |
| T2a | 7 (4%) | 417 (10,7%) | 0,007 |
| T2b | 7 (4%) | 256 (6,6%) | 0,234 |
| T2c | 48 (27,6%) | 308 (7,9%) | <0,001 |
| T3a | 2 (1,1%) | 219 (5,6%) | 0,017 |
| T3b | 6 (3,4%) | 65 (1,7%) | 0,147 |
| T3c | 0 (0%) | 5 (0,1%) | 0,528 |
| T4 | 3 (1,7%) | 60 (1,5%) | 0,840 |
| Tx | 0 (0%) | 6 (0,2%) | 0,624 |

Tabla 40.- Tumor Primario (T) en HURH y resto de España

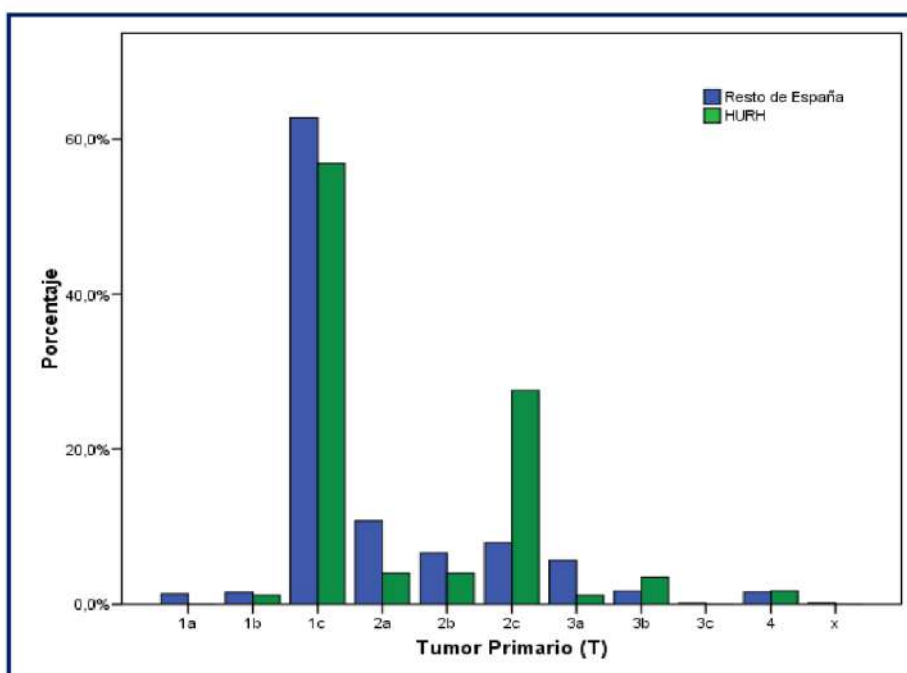


Figura 74.- Tumor Primario (T) en HURH y resto de España

| | ≤ 64 años | 65-74 años | 75-79 años | ≥ 80 años | Sig. |
|-----------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------|
| HURH | 15 (23,8%) | 29 (34,9%) | 4 (14,8%) | 0 (0%) | 0,125 |
| Resto de España | 70 (6,3%) | 130 (7,7%) | 55 (7,7%) | 50 (15,2%) | <0,001 |

Tabla 41.- Tumor Tipo T2c en HURH y resto de España por grupos de edad

Los datos referentes a Ganglios linfáticos regionales (N) se recogen en la Tabla 42 y en la Figura 75. El tipo No resultó significativamente más frecuente en el HURH en relación al resto de España (51,1% versus 41,5%, $p=0,015$), mientras que los Nx fueron menos frecuentes (46,6% versus 55,8%, $p=0,020$).

| N - GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES | HURH | Resto de España | Sig. |
|------------------------------------|---------------|-----------------|-------|
| N0 | 89 (51,1%) | 1618 (41,5%) | 0,015 |
| N1 | 4 (2,3%) | 104 (2,7%) | 0,956 |
| Nx | 81 (46,6%) | 2176 (55,8%) | 0,020 |

Tabla 42.- Ganglios linfáticos regionales (N) en HURH y resto de España

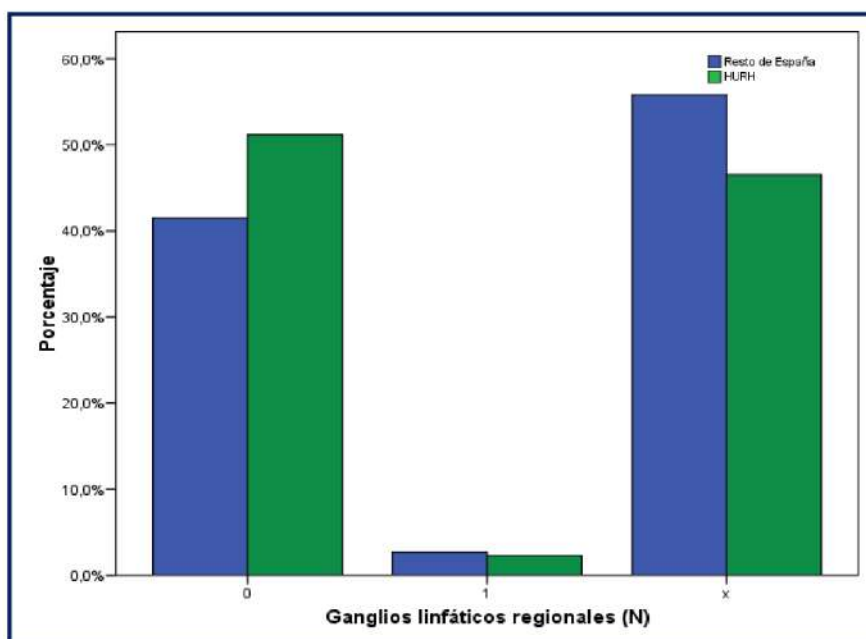


Figura 75.- Ganglios linfáticos regionales (N) en HURH y resto de España

Finalmente, los datos sobre Metástasis distantes (M) aparecen en la Tabla 43 y en la Figura 76. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el HURH y el resto de España.

| M-METÁSTASIS DISTANTES | HURH | Resto de España | Sig. |
|------------------------|------------|-----------------|-------|
| M0 | 84 (48,3%) | 1685 (43,2%) | 0,217 |
| M1 | 2 (1,1%) | 152 (3,9%) | 0,097 |
| Mx | 88 (50,6%) | 2060 (52,9%) | 0,608 |

Tabla 43.- Metástasis distantes (M) en HURH y resto de España

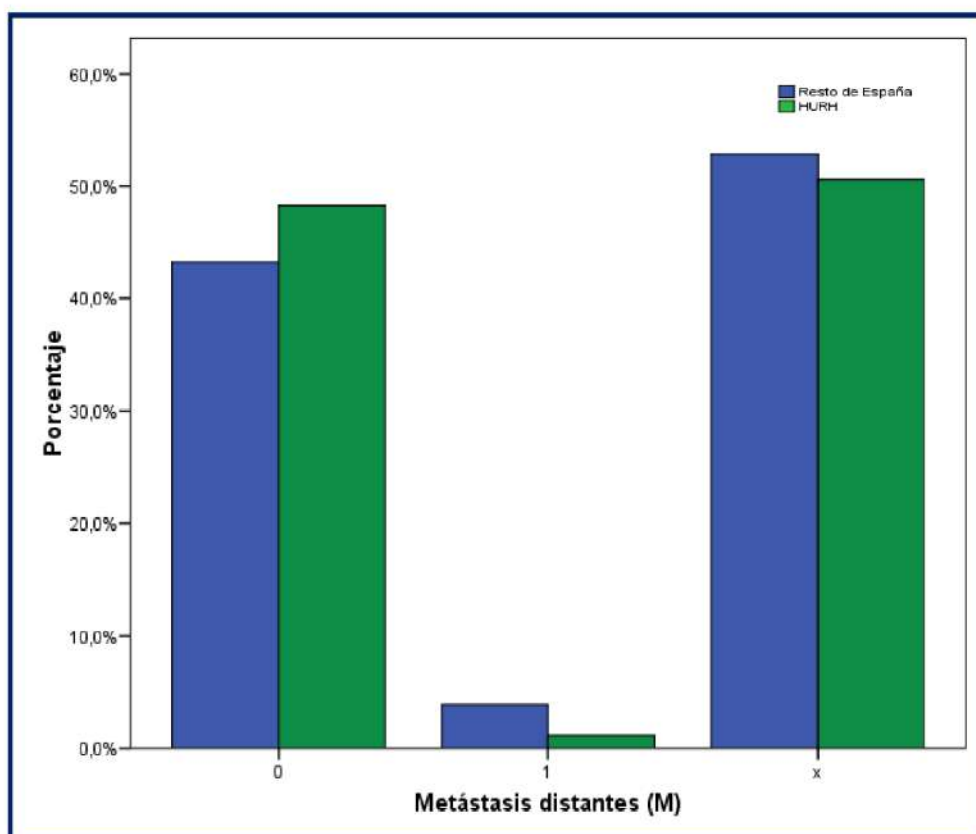


Figura 76.- Metástasis distantes (M) en HURH y resto de España

2.1.14.- ESTADIO CLÍNICO Y RIESGO DE D'AMICO.-

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el estadio clínico entre el HURH y los demás centros españoles, pero sí en la clasificación de riesgo de D'Amico, con un mayor porcentaje de casos de alto riesgo (37,4% versus 21,7%, $p < 0,001$) y una menor frecuencia de casos con riesgo intermedio (18,4% versus 29,7%, $p = 0,002$) en dicho hospital (Tabla 44 y Figura 77).

| ESTADIO CLÍNICO Y RIESGO DE D'Amico | HURH | Resto de España | Sig. |
|-------------------------------------|-------------|-----------------|--------|
| LOCALIZADO | 161 (92,5%) | 3482 (89,3%) | 0,216 |
| • BAJO RIESGO | 64 (36,8%) | 1479 (37,9%) | 0,823 |
| • RIESGO INTERMEDIO | 32 (18,4%) | 1158 (29,7%) | 0,002 |
| • ALTO RIESGO | 65 (37,4%) | 845 (21,7%) | <0,001 |
| LOCALMENTE AVANZADO | 8 (4,6%) | 224 (5,7%) | 0,638 |
| AFECTACIÓN LINFÁTICA SIN METÁSTASIS | 3 (1,7%) | 42 (1,1%) | 0,668 |
| METASTÁSICO | 2 (1,1%) | 152 (3,9%) | 0,098 |

Tabla 44.- Estadio clínico más Riesgo de D'Amico en HURH y resto de España

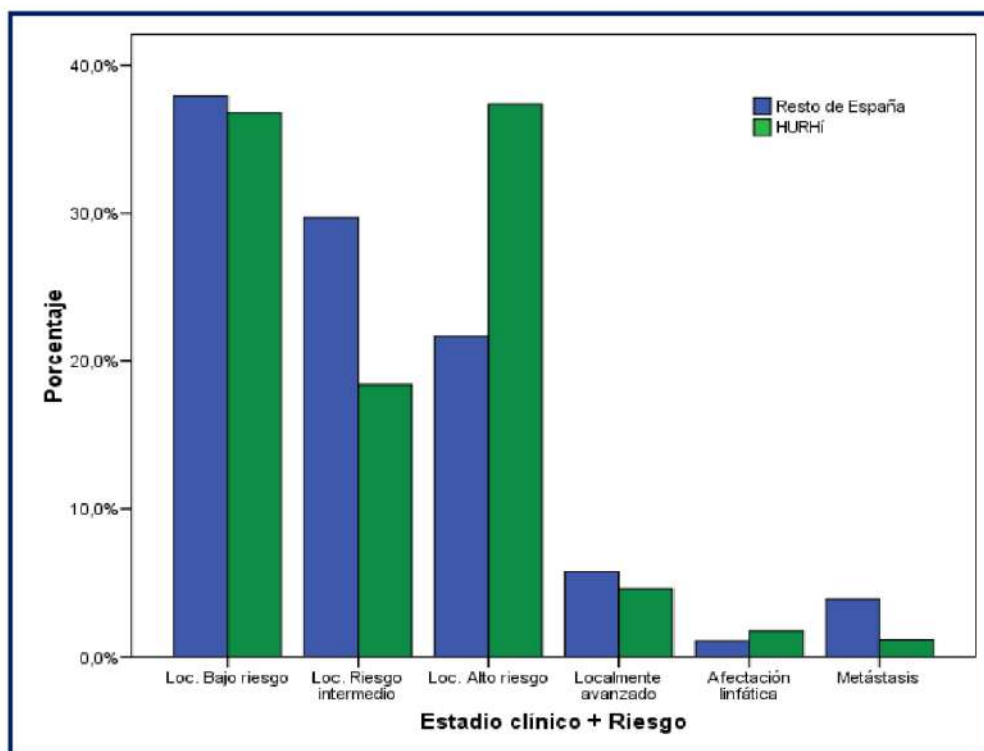


Figura 77.- Estadio clínico más Riesgo de D'Amico en HURH y resto de España

2.1.15.- PROTOCOLO DIAGNÓSTICO.-

El criterio de PSA utilizado en el HURH para el diagnóstico de Carcinoma de Próstata fue de 4 ng/mL, en tanto que en el resto de España este criterio sólo se utilizó en el 64,5% de los casos (5 de 20 centros). En lo que respecta al número de biopsias por año realizadas en el Centro, éste fue significativamente inferior al realizado en el resto de España (Tabla 45).

| PROTOCOLO DIAGNÓSTICO | HURH | Resto de España | Sig. |
|---------------------------|------------|-----------------|--------|
| CRITERIO DE PSA | | | |
| • <4,0 | 0 (0%) | 1184 (35,5%) | <0,001 |
| • ≥4,0 | 174 (100%) | 2154 (64,5%) | |
| NÚMERO DE BIOPSIAS | 400 | 631,3 ± 198 | <0,001 |

Tabla 45.- Protocolo diagnóstico en HURH y resto de España

2.1.16.- RESUMEN DEL ANÁLISIS BIVARIANTE.-

VARIABLES CLÍNICAS.- Todos los varones diagnosticados en el HURH eran caucásicos, como lo eran mayoritariamente en el resto de España. La edad de los pacientes del HURH fue significativamente más baja que la del resto de los centros participantes (HURH: 66,9 ± 7,1 años, Resto: 69,1 ± 8,2 años; p <0,001), no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la presencia, el número y el tipo de antecedentes familiares. Hubo mayor tendencia al normopeso-sobrepeso que en el resto del país (88,8% frente a 55,3%; p <0,001) y no existieron diferencias estadísticamente significativas en la presencia y el número de síntomas asociados al tumor. Considerados individualmente sólo el síndrome constitucional y el dolor óseo fueron significativamente menos frecuentes en el HURH, dado que no aparecieron en ninguna ocasión, al igual que la retención aguda de orina y la compresión medular. Tanto la presencia como el número de comorbilidades fueron significativamente menos frecuentes en el HURH. Así mismo, consideradas individualmente fueron menos frecuentes en el Cáncer de Próstata de Castilla

y León la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y los accidentes cerebrovasculares (ACV), presentando también la dislipemia una tendencia no significativa en el mismo sentido.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.- El grado I de TR fue significativamente más frecuente en el HURH, mientras que los grados II, III y IV lo fueron en el resto de los centros. En cuanto al TR patológico, presentó una tendencia no significativa a ser más frecuente en el resto de los hospitales del estudio. No existieron diferencias estadísticamente significativas respecto al nivel ni respecto a la media de la concentración de PSA entre el HURH y el resto de centros del estudio (mediana, 8,2 ng/ml [RIC, 6,1-12,7] vs mediana 8 ng/ml [RIC, 5,6-13,6]).

BIOPSIA PROSTÁTICA.- El número de cilindros de 8-10 y la Relación Volumen prostático / Nº de cilindros <6 fueron estadísticamente más frecuentes en el HURH. El Gleason <6 fue significativamente más frecuente en el HURH, mientras que el Gleason ≥ 7 lo fue en el resto de centros. En la clasificación TNM el T2c fue significativamente más frecuente en el HURH. El análisis del Estadio clínico más el riesgo de D' Amico mostró diferencias estadísticamente significativas, con un mayor porcentaje de casos de alto riesgo en el HURH.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO.- El criterio de corte de PSA utilizado en el HURH fue de 4 ng/mL, mientras que en el resto de España sólo se utilizó este criterio en el 64,5% de los casos.

2.2.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE.-

El modelo de regresión logística para determinar las variables asociadas al HURH fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$), proporcionando un porcentaje de explicación de la variable dependiente del 95,6%, con un área bajo la curva de la probabilidad pronosticada del modelo de 0,741 (IC95%, 0,702-0,781; $p < 0,001$) (Figura 78).

Inicialmente (Tabla 46), se introdujeron en el modelo como variables independientes la Edad (≤ 74 años), los Antecedentes Familiares (Sí), el Grado de Tacto Rectal (Grado I), el Tacto Rectal No palpable, el Estadio Clínico y Riesgo de D'Amico, los niveles de PSA, la Relación Volumen prostático / Cilindros (RVC ≤ 6), el Gleason (< 6) y el Tumor de tipo T2c. Tras el ajuste del modelo (Tabla 47), permanecieron asociados al HURH la edad (≤ 74 años, el TR grado I, el TR no palpable, un Gleason < 6 y el Tumor de tipo T2c.

Además, se realizó un análisis de Regresión Logística con las mismas variables en cada grupo de edad (exceptuando el grupo de mayores de 80 años, dado que Castilla y León sólo contribuía con 1 caso) (Tabla 48), Los Antecedentes Familiares, el estadio Clínico+Riesgo de D'Amico y los niveles de PSA no se asociaron en ningún grupo de edad. El Tacto Rectal Grado I y el Gleason < 6 se asociaron en todos los grupos. El Tacto Rectal No Palpable y la Relación Volumen Cilindros < 6 sólo lo hicieron en los menores de 64 años, mientras que el estadio T2c lo hizo en los grupos con edad inferior a 74 años.

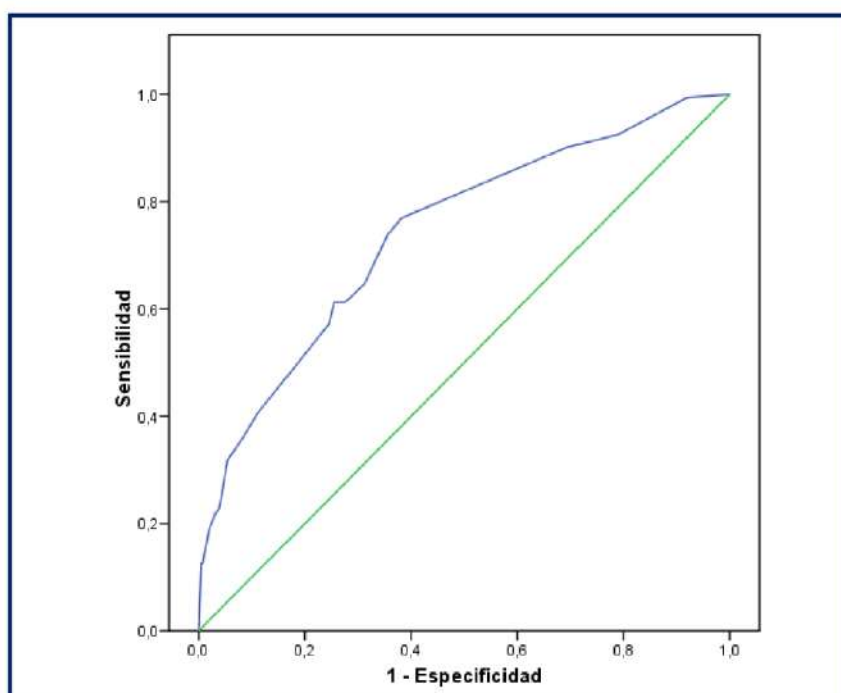


Figura 78.- Regresión Logística: Área bajo la curva de la probabilidad pronosticada del modelo final

| VARIABLES INDEPENDIENTES | ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA | | ANÁLISIS BIVARIANTE | | ANÁLISIS MULTIVARIANTE | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------|--------|------------------------|--------|
| | HURH | Resto de España | OR (IC95%) | Sig. | OR (IC95%) | Sig. |
| EDAD (≤74 años) | 146 (83,9%) | 2824 (72,7%) | 1,15 (1,08-1,23) | 0,001 | 1,7 (1,1 -2,6) | 0,026 |
| AF | 9 (5,2%) | 223 (5,9%) | 0,9 (0,4-1,7) | 0,689 | 0,7 (0,3-1,4) | 0,307 |
| TR GRADO I | 90 (52%) | 1008 (26,5%) | 3 (2,2-4,1) | <0,001 | 2,7 (1,9-3,7) | <0,001 |
| TR NO PALPABLE | 123 (71,1%) | 2457 (64,4%) | 1,4 (1-1,9) | 0,070 | 1,9 (1,2-2,9) | 0,003 |
| RVC <6 | 135 (82,8%) | 2545 (75,4%) | 1,5 (1-2,3) | 0,030 | 1,2 (0,8-1,9) | 0,421 |
| GLEASON <6 | 39 (22,4%) | 301 (7,7%) | 3,4 (2,4-5) | <0,001 | 3,8 (2,5-5,9) | <0,001 |
| T2c | 48 (27,6%) | 308 (7,9%) | 4,4 (3,1-6,3) | <0,001 | 5,8 (3,1-10,8) | <0,001 |
| ESTADÍO | | | | | | |
| • Loc. Bajo Riesgo | 64 (36,8%) | 1479 (37,9%) | - | - | - | 0,696 |
| • Loc. Riesgo intermedio | 32 (18,4%) | 1158 (29,7%) | 0,6 (0,4-1) | 0,040 | 0,9 (0,5-1,5) | 0,698 |
| • Loc. Alto riesgo | 65 (37,4%) | 845 (21,7%) | 1,8 (1,2-2,5) | 0,001 | 1,1 (0,6-2,2) | 0,753 |
| • Localmente avanzado | 8 (4,6%) | 224 (5,7%) | 0,8 (0,4-1,7) | 0,615 | 1,7 (0,7-4,4) | 0,260 |
| • Afectación linfática | 3 (1,7%) | 42 (1,1%) | 1,6 (0,5-5,2) | 0,407 | 1,7 (0,4-7,1) | 0,441 |
| • Metástasis | 2 (1,1%) | 152 (3,9%) | 0,3 (0,1-1,2) | 0,081 | 0,6 (0,1-3) | 0,563 |
| PSA | | | | | | |
| • < 4 ng/ml | 9 (5,2%) | 220 (5,7%) | - | - | - | 0,401 |
| • 4-10 ng/ml | 104 (59,8%) | 2241 (57,7%) | 1,1 (0,6-2,2) | 0,722 | 1,5 (0,6-3,6) | 0,337 |
| • 10-20 ng/ml | 32 (18,4%) | 806 (20,8%) | 1 (0,5-2) | 1,000 | 1,6 (0,6-4,1) | 0,358 |
| • > 20 ng/ml | 29 (16,7%) | 614 (15,8%) | 1,1 (0,5-2,4) | 0,851 | 2,3 (0,8-7,1) | 0,108 |

Tabla 46.- Análisis de Regresión Logística: Bloque inicial

| VARIABLES INDEPENDIENTES | ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA | | ANÁLISIS BIVARIANTE | | ANÁLISIS MULTIVARIANTE | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------|--------|------------------------|--------|
| | HURH | Resto de España | OR (IC95%) | Sig. | OR (IC95%) | Sig. |
| EDAD (≤74 años) | 146 (83,9%) | 2824 (72,7%) | 1,15 (1,08-1,23) | 0,001 | 1,6 (1,1 -2,5) | 0,028 |
| TR GRADO I | 90 (52%) | 1008 (26,5%) | 3 (2,2-4,1) | <0,001 | 3,1 (2,2-4,2) | <0,001 |
| TR NO PALPABLE | 123 (71,1%) | 2457 (64,4%) | 1,4 (1-1,9) | 0,070 | 1,7 (1,1-2,4) | 0,007 |
| GLEASON <6 | 39 (22,4%) | 301 (7,7%) | 3,4 (2,4-5) | <0,001 | 3,7 (2,5-5,5) | <0,001 |
| T2c | 48 (27,6%) | 308 (7,9%) | 4,4 (3,1-6,3) | <0,001 | 6 (4,1-8,9) | <0,001 |

Tabla 47.- Modelo de Regresión Logística: Modelo final

| VARIABLES INDEPENDIENTES | ≤64 años | | 65-74 años | | 75-79 años | |
|--------------------------|----------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|
| | OR (IC95%) | Sig. | OR (IC95%) | Sig. | OR (IC95%) | Sig. |
| AF | 1,1 (0,4-3) | 0,919 | 0,5 (0,2-1,8) | 0,315 | - | 0,998 |
| TR GRADO I | 2,9 (1,6-5,1) | <0,001 | 2,5 (1,5-4,3) | <0,001 | 3,7 (1,4-9,5) | 0,007 |
| TR NO PALPABLE | 2,4 (1,1-5,2) | 0,032 | 1,6 (0,9-3) | 0,114 | 2,2 (0,7-6,2) | 0,152 |
| RVC <6 | 5,2 (1,2-22,3) | 0,027 | 0,9 (0,5-1,6) | 0,612 | 0,7 (0,2-1,9) | 0,459 |
| GLEASON <6 | 4,3 (2,1-8,6) | <0,001 | 2,1 (1,03-4,2) | 0,042 | 12,7 (4,3-37,6) | <0,001 |
| T2c | 7,7 (1,9-30,2) | 0,004 | 7,8 (3,3-18,3) | <0,001 | 4,1 (0,9-19,1) | 0,072 |
| ESTADÍO | | | | | | |
| • Loc. Bajo Riesgo | - | 0,066 | - | 0,588 | - | 0,964 |
| • Loc. Riesgo intermedio | 1,3 (0,6-3) | 0,531 | 0,4 (0,2-1,1) | 0,057 | 1,4 (0,4-5) | 0,609 |
| • Loc. Alto riesgo | 0,9 (0,2-3,6) | 0,857 | 0,8 (0,3-2,2) | 0,732 | 1,6 (0,3-8,3) | 0,600 |
| • Localmente avanzado | 7,2 (1,8-29,9) | 0,005 | 0,7 (0,1-3,7) | 0,695 | - | 0,998 |
| • Afectación linfática | 3,6 (0,4-28,8) | 0,231 | 0,0 (0,0--) | 0,999 | 3,9 (0,2-59,5) | 0,329 |
| • Metástasis | - | 0,998 | 0,8 (0,1-4,6) | 0,778 | - | 0,998 |
| PSA | | | | | | |
| • < 4 ng/ml | - | 0,770 | - | 0,537 | - | 0,703 |
| • 4-10 ng/ml | 0,8 (0,3-2,2) | 0,644 | - | 0,997 | 0,6 (0,1-5,2) | 0,618 |
| • 10-20 ng/ml | 1,1 (0,3-3,7) | 0,918 | - | 0,997 | 0,3 (0,03-3,5) | 0,341 |
| • > 20 ng/ml | 1,3 (0,3-5,9) | 0,708 | - | 0,997 | 0,7 (0,05-9,1) | 0,784 |

Tabla 48.- Modelos de Regresión Logística por Grupos de edad

5.- DISCUSIÓN Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.-

HALLAZGOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO.-

Castilla y León presentó la tasa de incidencia de cáncer de próstata más elevada de las Comunidades Autónomas españolas en el año 2010 (Estudio AEU 2010), siendo, así mismo, la más alta en sujetos menores de 65 años y la segunda más alta en los varones de 65 a 74 años, lo que se manifiesta en un pico de incidencia precoz frente al de otras regiones del país donde se alcanza más tardíamente. Pese a ser la Comunidad Autónoma con la población más envejecida de España en ese año, la edad media de los pacientes castellanoleoneses con cáncer de próstata de nuevo diagnóstico fue la más baja de todo el territorio nacional. Dichos pacientes se caracterizaron por presentar mayor frecuencia de tumores no palpables y de volumen grado I en el tacto rectal, menos comorbilidades, mayor frecuencia de tumores con un Gleason inferior a 6 o en estadio T2c. En los sujetos menores de 64 años fueron, además, más frecuentes la relación volumen/cilindros <6 (con volúmenes más pequeños que la media nacional) y los tumores en estadio localmente avanzado.

En el conjunto de las Comunidades Autónomas se observó un comportamiento diferenciado de las tasas de incidencia de cáncer de próstata entre los sujetos mayores y menores de 74 años, detectándose una correlación positiva con la edad y negativa con la relación volumen/cilindros en el grupo más joven. Sin embargo, las tasas de Incidencia de los sujetos más ancianos se relacionaron inversamente con la edad, desapareciendo la influencia de la relación volumen/cilindros en el diagnóstico.

LOS REGISTROS DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN 2010.-

Los datos sobre la incidencia del cáncer de próstata provienen, en primer lugar, de los Registros de Cáncer Basados en la Población (PBCRs), que desempeñan un papel único e importante en la vigilancia del cáncer, proporcionando datos sobre su incidencia basados en la población, midiendo la carga de enfermedad por cáncer, evaluando el impacto de actuaciones específicas e investigando los múltiples factores de riesgo implicados en su etiología. Además, incluyen indicadores que tienen como denominador común la población que vive en la zona de influencia de los hospitales (base poblacional) y precisan de unos requisitos como son, en primer lugar, la disponibilidad de servicios médicos y recursos materiales y económicos, así como de datos sobre el tamaño y la distribución geográfica de la población; en segundo lugar, habilitar adecuados métodos de registro, con definiciones uniformes; y, por último; poder verificar la calidad de la información recogida, a través de indicadores que evalúen las actividades de control, de atención al paciente, de planificación y de investigación^{2,7}. Por otro lado, una de las fuentes de información de los PBCRs son los Registros Hospitalarios de Tumores (RHTs), que indican todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados en pacientes que residen en su área de cobertura durante un periodo de tiempo delimitado. Los RHTs permiten evaluar de forma objetiva las necesidades del paciente oncológico, los programas de cáncer y la calidad asistencial que reciben los pacientes con cáncer en un determinado centro hospitalario⁸.

Ambos tipos de registro muestran limitaciones. Por un lado, en lo que se refiere a los PBCRs, a menudo los resultados definitivos se informan con retraso, existiendo una distinta explotación de sus datos, junto con una falta de integración de los mismos en los sistemas de información de los centros asistenciales. Por otro lado, los RHTs no están basados en la población, por lo que no son útiles para la planificación o la evaluación del cáncer. Además, aportan una información incompleta por el insuficiente número de registros existente y sus escasos recursos (sobre todo, de personal a tiempo completo) y no existe una regularización de las normas de recogida de datos^{7, 8}. A pesar de todo, los RHTs son considerados herramientas muy útiles, proporcionando una información detallada y continua sobre cada caso de cáncer, lo que los hace imprescindibles para evaluar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Además, al aportar información sobre la supervivencia, se convierten en un instrumento que puede garantizar la calidad asistencial y ser de utilidad en la investigación^{12, 13}. A pesar de sus carencias, los PBCRs y los RHTs desempeñan un papel indispensable, complementario y adicional, en el apoyo a la asistencia sanitaria^{7, 8}. Desde el

punto de vista del estudio de la incidencia, los PBCRs presentan la limitación fundamental de estar basados en los datos de mortalidad. Por su parte, los RHTs aportan datos de incidencia verdaderos pero limitados a su área de influencia.

En el año 2010, se disponía de 15 registros de tipo poblacional (PBCR) que cubrían el 28,8% de la población española y de 22 registros de tipo hospitalario (RHTs) correspondientes a hospitales públicos y privados de 12 Comunidades Autónomas (entre los que figuraba el del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, participante por Castilla y León en el estudio analizado en esta tesis doctoral), que aportaban información detallada y continua imprescindible para evaluar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en cáncer¹¹⁻¹³. En este mismo año, se constituyó la "Red Española de Registros de Cáncer" REDECAN, red de registros de cáncer basados en la población española, con el objetivo de crear una base de datos conjunta sobre incidencia, supervivencia y prevalencia del cáncer en España, con una cobertura del 30% de la población²⁷. Por su parte, la Consejería de Sanidad creó en Castilla y León en 2005 el "Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León", implantándose entre 2008 y 2012 en toda la Comunidad, con inclusión tanto de los PBCRs como de los RHTs existentes²⁶.

También en el año 2010, bajo los auspicios de la Asociación Española de Urología (AEU) y utilizando la estructura organizativa del Sistema Nacional de Salud español (distribuido en áreas sanitarias bien definidas), se desarrolló un estudio nacional de cáncer de próstata que calculó, por primera vez, su incidencia mediante estimación directa⁴⁰. Se utilizó un diseño epidemiológico observacional prospectivo para recoger la totalidad de los casos de cáncer de próstata diagnosticados en el año 2010 (casos nuevos) a través de los RHTs, que abarcaban, en su conjunto, una proporción muy considerable de la población masculina del país y aportaban información que no se recogía en los PBCRs. Sobre una población de referencia de 4.933.940 varones (que representaba al 21,8% de la población masculina española), se diagnosticaron 4.087 nuevos casos de cáncer de próstata, cifra que ajustada a la población española, correspondería a 19.107 casos, lo que determinaba una tasa de incidencia de 82,27 por 100.000 varones por año, siendo la de la Comunidad Autónoma de Castilla y León de 142 casos por 100.000 habitantes por año, lo que la convertía en la más alta entre las de todas las Comunidades Autónomas del estudio, y significativamente superior a la tasa nacional.

INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA TASA DE INCIDENCIA.-

Las diferencias geográficas en las tasas de incidencia de cáncer de próstata pueden explicarse por factores no modificables como la edad, la raza o la herencia; o por factores modificables como el tipo de cribado poblacional o la técnica de biopsia empleada para el diagnóstico.

La incidencia de cáncer de próstata aumenta con la edad²¹⁷. La edad constituye, en efecto, uno de los factores de riesgo más importante para este cáncer, aunque desde la introducción del PSA en los programas de diagnóstico precoz su incidencia se relaciona, también, con la edad del primer cribado. El cribado parece aumentar el diagnóstico de cáncer de próstata a edad temprana, pero el incremento del riesgo con la edad se mantiene. Así, en el estudio de *Godtman RA et al*, el riesgo acumulado a los 60 años fue del 7,9% en comparación con el 15% a los 65 años y el 21% a los 70 años²¹⁸. Por otra parte, la edad al diagnóstico descendió en Estados Unidos desde los 70 años hasta los 67 años, detectándose un 63% de los casos antes de los 65 años²¹⁹. En nuestro estudio, el análisis multivariante mostró la influencia de la edad en las tasas de incidencia de las Comunidades Autónomas hasta los 74 años (correlación positiva), invirtiéndose esta relación en los mayores de 75 años, probablemente por la existencia de un infradiagnóstico en edades avanzadas, ya que, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas disponibles, no se aconsejaba la petición de PSA como cribado en estos pacientes.

Pese a tratarse de la Comunidad Autónoma con la población más envejecida de España en 2010, la edad media de los pacientes castellanoleoneses con cáncer de próstata de nuevo diagnóstico (66,9 años) fue la más baja de todo el territorio nacional y su tasa de incidencia fue significativamente mayor que la española en los grupos de edad de 65 años a 74 años y en los menores de 65 años, y significativamente menor en los mayores de 80 años. Este perfil de edad (con pico en edades más jóvenes) coincide con el de distintos registros estadounidenses y occidentales del periodo 2002-2006²²⁰. Sin embargo, otros estudios y territorios siguen mostrando una mayor incidencia en los mayores de 74 años, incluyendo el estudio nacional de la AEU en 2010, del que, sin embargo, se desprenden importantes diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas españolas. Así, Galicia, Canarias o Madrid, mostraron un pico de incidencia en edad más avanzada, mientras que Murcia, Castilla y León y Asturias lo presentaron más precozmente. Un estudio posterior

de incidencia de *Virseda-Rodríguez A.J y colaboradores*⁴¹ apoya estos hallazgos en la tasa de incidencia de cáncer de próstata en Castilla y León, con un pico precoz entre los 60 y los 70 años.

Si bien actualmente asumimos que "a mayor edad existe una mayor incidencia del cáncer de próstata"²²¹, podemos concluir en este estudio que la edad no ha tenido efecto en el incremento de la tasa de incidencia de cáncer de próstata en nuestra Comunidad Autónoma (a pesar de que constituye una de las poblaciones más envejecidas de nuestro país), dado que dicho incremento se observó en las franjas de edad de varones más jóvenes y que, por el contrario, en los pacientes mayores de 80 años nuestra tasa de incidencia fue muy inferior a la nacional.

INFLUENCIA DE LA ETNIA SOBRE LA TASA DE INCIDENCIA.-

Es evidente que la raza es un factor de riesgo que influye sobre la incidencia del cáncer de próstata. Éste es más frecuente en varones de origen afroamericano que en los caucásicos o hispanos, tal vez en relación con factores ambientales y/o genéticos⁴⁶.

En el estudio realizado por la AEU 2010, la población española diagnosticada de cáncer de próstata fue mayoritariamente de raza caucásica (99,2%). Por otro lado, sólo se diagnosticaron 6 sujetos de raza negra en todo el territorio nacional (ninguno en Castilla y León), sin distinguir su procedencia (África o Estados Unidos). Teniendo en cuenta este bajo número de casos, y aunque no ha podido realizarse el estudio estadístico, podemos suponer que el peso de este factor sobre la incidencia del cáncer ha sido mínimo.

INFLUENCIA DE LA HERENCIA SOBRE LA TASA DE INCIDENCIA.-

Los antecedentes genéticos hereditarios están asociados con un mayor riesgo de cáncer de próstata⁴⁵. Entre el 5 y el 10% de todos los casos de cáncer de próstata y hasta el 40% de los que se diagnostican antes de los 55 años tienen una base genética¹.

En nuestro estudio, el análisis multivariante mostró que el cáncer de próstata hereditario no ha sido más frecuente en Castilla y León que en el resto de España en el año 2010. Aunque la distribución por edades ha sido parecida a la nacional, presentando la mayor proporción de antecedentes familiares en los sujetos más jóvenes, y disminuyendo a medida que aumenta la edad, el bajo número de casos en cada grupo de edad hace suponer la escasa influencia de este factor, tanto sobre el aumento de nuestra tasa de incidencia, como sobre la menor edad media de nuestros casos.

INFLUENCIA DE LA TÉCNICA DE BIOPSIA UTILIZADA SOBRE LA TASA DE INCIDENCIA.-

Para el diagnóstico histopatológico del cáncer de próstata se precisa la biopsia guiada por ecografía transrectal, que se basa en el muestreo sistemático de la glándula prostática²²². La obtención de un número adecuado de cilindros de biopsia debe tener en cuenta el volumen prostático y la edad del varón. Un enfoque basado en las consideraciones anteriores acrecienta la detección del cáncer de próstata clínicamente significativo, lo que puede aumentar la incidencia del mismo²²³.

Cuando se llevó a cabo el estudio de la AEU en 2010, se había abandonado la "biopsia sextante original" que tomaba seis cilindros (muestra de vértice, base y próstata media de cada lado)¹⁴³, en favor de la biopsia sistemática de 11-12 cilindros como técnica estándar preferida, que da un muestreo más amplio de la glándula^{149-151,172}. El rendimiento de la biopsia en sextante disminuía al aumentar el volumen de la próstata^{156, 224}, constatándose la pérdida de un 30% de los cánceres clínicamente significativos¹⁴⁸⁻¹⁴⁹. Por el contrario, la biopsia ampliada a 12 cilindros, al tomar muestras adicionales dirigidas lateralmente, detectaba hasta un 31% más de cáncer¹⁵².

En el estudio de la AEU, la media de cilindros fue de 10,4, mientras que en nuestra Comunidad Autónoma fue de 10,7. Si bien esta diferencia parece pequeña, acercándose ambas medias al estándar propuesto, cabe destacar que en Castilla y León se obtuvieron de 8 a 10 cilindros en el 67,8% de los casos, mientras que en el resto de España este porcentaje fue del 45,7% de los casos, obteniéndose menos de 7 cilindros en el 19% de los casos. Por tanto, nuestra técnica se mostró más ajustada al estándar propuesto para la biopsia.

Como hemos señalado, la edad puede desempeñar un papel importante como guía para la obtención del número de cilindros necesarios en la biopsia. Según el normograma de Viena para "un determinado volumen de próstata se necesitan menos cilindros a medida que aumenta la edad"¹⁵⁸; es decir, los hombres mayores requieren menos cilindros, mientras que los hombres más jóvenes requieren más para garantizar la detección de cáncer clínicamente significativo y potencialmente mortal²²⁴. En nuestro estudio, en Castilla y León no hubo diferencias en el número de cilindros extraídos por tramos de edad, aunque el bajo número de casos en el grupo de mayor

edad dificulta la interpretación de este resultado. Por el contrario, en el resultado nacional se constató claramente una disminución significativa a medida que aumentaba la edad.

Así mismo, el volumen prostático influye en el número necesario de cilindros de biopsia, siendo menor la tasa de detección de cáncer en próstata de mayor volumen. En la Comunidad Autónoma de Castilla y León el volumen medio fue mayor que en el resto de España (55,7 cc versus 46 cc, respectivamente); si bien fue menor en los sujetos menores de 64 años (38,7 cc versus 41,7 cc, respectivamente) y mayor en los de 75 a 79 años (78,4 cc versus 50 cc, respectivamente).

Para corregir la inferioridad de muestreo en próstatas grandes y permitir que las próstatas de todos los tamaños sean muestreadas por igual, se ha propuesto la utilización de la relación volumen/cilindros como parámetro guía para la determinación del número de cilindros más adecuado en cada caso. De esta manera, el diagnóstico y la tasa de incidencia de cáncer serán mayores en presencia de una relación volumen/cilindros más baja²²⁵.

En España el análisis multivariante mostró una correlación negativa entre la relación volumen/cilindros y la tasa de incidencia de las Comunidades Autónomas solamente en los varones con edad ≤ 74 años, perdiéndose dicha influencia en los mayores de 75 años. En Castilla y León la relación volumen/cilindros fue de 5,2 frente a 5,5 en el resto de España. Si bien esta diferencia parece pequeña, se amplía considerablemente en sujetos menores de 64 años (3,9 versus 4,6 para Castilla y León y España, respectivamente), invirtiéndose esta relación de 75 a 79 años (9 versus 5,6, para Castilla y León y España, respectivamente). Estos hallazgos son congruentes con los datos aportados por *Tanaka et al*²²⁶, que muestran que en pacientes mayores se puede reducir el número de cilindros de biopsia para disminuir el sobrediagnóstico; pero, en los más jóvenes, con volúmenes pequeños y, por tanto, con una relación volumen/cilindros más baja, podría ser adecuado aumentar el número ante la probabilidad de presentar cáncer. En Castilla y León ha existido una buena adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica disponibles en 2010, dado que la reducción de la relación volumen/cilindros se cumplió en los sujetos de menor edad, en tanto que desapareció la influencia de esta variable sobre la tasa de incidencia en los mayores de 75 años²²⁷⁻²²⁸.

INFLUENCIA DEL PUNTO DE CORTE DEL PSA UTILIZADO SOBRE LA TASA DE INCIDENCIA.-

Después de casi 35 años de la introducción del PSA en la detección del cáncer de próstata, este tema sigue siendo objeto de polémica. Según distintos estudios, entre el 23% y el 42% de los casos de cáncer de próstata, tanto en EEUU como en Europa, podrían deberse al sobrediagnóstico, lo que contribuye en gran medida al argumento de que se está tratando a más hombres de los necesarios como consecuencia de la petición del marcador tumoral PSA^{34, 229}.

El patrón de incidencia del cáncer de próstata tras la introducción del PSA en la práctica clínica depende de distintos factores. En primer lugar, de la magnitud de la implementación de la prueba en la población. En segundo lugar, del tiempo de espera asociado a la realización de la prueba, teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es un tumor de crecimiento lento y siendo éste el tiempo en el que el cribado diagnostica la enfermedad. En tercer lugar, de la tasa de incidencia esperada en ausencia del cribado. Y en último lugar, del grado de sobrediagnóstico asociado a la prueba, es decir, de la enfermedad que nunca se habría diagnosticado en ausencia de la misma²³⁰.

El desigual uso del PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata podría contribuir a explicar las diferencias en las tasas de incidencia entre las distintas Comunidades Autónomas. No existe acuerdo en el valor exacto de PSA que se pueda considerar no patológico, aunque la inmensa mayoría de las recomendaciones aceptan como normales los valores entre 0 y 4 ng/ml. No obstante, el cáncer de próstata oculto es mucho mayor que el que se detecta por la clínica, por lo cual un PSA menor de 4 ng/ml no implica ausencia de cáncer⁵⁵.

Del estudio EAU 2010 se desprende la utilización de distintos puntos de corte del PSA a la hora de indicar la biopsia. En España un 35,5% (6 centros) de los pacientes fueron diagnosticados utilizando un valor menor de 4 ng/ml, mientras que en Castilla y León se utilizó el de 4 ng/ml. Por tanto, en Castilla y León no existió un sesgo diagnóstico por el empleo indiscriminado del PSA como marcador tumoral para indicar la biopsia, por lo que este criterio no explicaría las diferencias en la tasa de incidencia entre nuestra región y el resto del país. Aunque desconocemos los criterios clínicos utilizados en cada Comunidad Autónoma para la petición de PSA (tal y como se define un

cribado oportunista), conocemos el punto de corte utilizado para la realización de la biopsia prostática, que en el caso de Castilla y León (como ya se ha dicho) estaba ajustado a las guías de práctica clínica del 2010.

SOBREDIAGNÓSTICO EN CASTILLA Y LEÓN.-

Diagnosticar un cáncer sin significación clínica es lo que conocemos como sobrediagnóstico. Este hecho, si bien es relevante en cualquier enfermedad, es más importante en el cáncer por el impacto que supone en el paciente y en su entorno, y si bien no es un error en el diagnóstico, lo es en el pronóstico, al desconocer el impacto que puede tener en la esperanza de vida del paciente y en su calidad de vida²³¹⁻²³². En el cáncer de próstata el sobrediagnóstico se manifiesta al detectar tumores de bajo riesgo en dos grupos de pacientes. Por una parte, en los sujetos más jóvenes, en los que no se compromete la vida del paciente. Por otra, en los más ancianos, al diagnosticar tumores que no se habrían manifestado en vida. En ambos casos, se podrían asociar los perjuicios derivados de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios.

La estrategia de cribado debe permitir el diagnóstico de cáncer con posibilidad de letalidad en asintomáticos, contribuyendo de esta manera a un tratamiento precoz, a una reducción de la morbilidad y la mortalidad y a un aumento de la calidad de vida del paciente con cáncer²³³. No obstante, el cáncer de próstata presenta una variabilidad importante en su forma de presentación, al igual que en su progresión. Además, su detección puede tener un mínimo impacto en la mortalidad en un porcentaje nada desdeñable de los casos, pudiendo ocasionar, por el contrario, más daño que beneficio²³⁴. Los programas de cribado poblacional contribuyen de forma desigual al sobrediagnóstico al aumentar la incidencia y la supervivencia del cáncer sin disminuir su mortalidad específica²³⁵. Por el contrario, la determinación del PSA de manera oportunista ha permitido diagnosticar un elevado porcentaje de casos de cáncer de próstata, con un aumento en la incidencia de los cánceres *in situ* o en etapa temprana. Sin embargo, no se ha determinado con claridad si la reducción de la mortalidad específica ha sido debida a la mayor detección o a las mejoras en la terapia antitumoral^{234, 236}.

Cuando se diagnostica un cáncer en la clínica es difícil distinguir si el cáncer será irrelevante o significativo, por lo cual no es sencillo cuantificar el sobrediagnóstico²³⁷⁻²³⁸. Sin embargo, hay diferentes criterios para considerar un cáncer de próstata de bajo riesgo, no significativo o indolente, como puede ser los de la Asociación Europea de Urología (EAU), que incluyen un PSA <10 ng/ml, enfermedad localizada o sin extensión fuera de la glándula prostática y un grado histológico Gleason ≤ 6 ²³⁹ o bien los criterios de Epstein más estrictos (densidad del PSA <0,15 ng/ml, Gleason

<6, menos de 3 cilindros comprometidos de los 6 cilindros de la biopsia, menos del 50% de volumen tumoral en cada uno de ellos)²⁴⁰.

Respecto a los criterios sobre la existencia de cáncer de bajo riesgo en el presente estudio, se han utilizado los de la EAU, al estar disponibles las variables que los conforman:

1. PSA <10 ng/ml.- Los resultados de Castilla y León no se han asociado a niveles de PSA <10 ng/ml en ninguna de las franjas de edad analizadas.
2. Enfermedad localizada o sin extensión fuera de la glándula prostática.- Existen menos tumores de bajo riesgo en Castilla y León que en el resto de España en los menores de 64 años (38,1% versus 48,2%, respectivamente). Por el contrario, nuestra región ha presentado con mayor frecuencia tumores de tipo T2c o localmente avanzados en esta franja de edad (OR de 7,7 y 7,2, respectivamente). En lo que se refiere a otras franjas de edad, los tumores localizados de bajo riesgo presentaron una frecuencia muy semejante entre los 65 y los 74 años, siendo más frecuentes en Castilla y León en los sujetos de 75 a 79 años (40,7% versus 28,1%), aunque este dato tiene poca consistencia estadística por el bajo tamaño muestral del grupo. La mayor frecuencia de tumores T2c y la menor tasa de comorbilidad (si bien han presentado tendencias no significativas) podría matizar el mayor sobrediagnóstico en este grupo de edad.
3. Gleason 6.- En nuestro estudio la puntuación Gs 6 fue más frecuente en Castilla y León que en el resto de España, tanto globalmente (22,4% frente a 7,7%, respectivamente), como en las distintas franjas de edad analizadas; aunque en los sujetos de 65-74 años la asociación resulta poco consistente en términos estadísticos, dado que el límite inferior del IC95% de la OR es igual a 1,03. Por otro lado, en los sujetos menores de 64 años, la mayor frecuencia en Castilla y León de tumores T2c (equivalente a tumores localizados de alto riesgo) y de tumores localmente avanzados (T3) indica una posible reducción del sobrediagnóstico, a pesar de los casos con Gleason 6, en esta franja de edad. Como ya hemos dicho, la mayor frecuencia de tumores T2c y la menor tasa de comorbilidad podría matizar el mayor sobrediagnóstico en este grupo de edad.

En definitiva, si estratificamos por grupos de riesgo según la Clasificación de D'Amico (que integra las tres variables anteriores) en nuestro estudio tuvimos mayor porcentaje de pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo en pacientes jóvenes, similares porcentajes en el segmento de pacientes de 65 a 74 años y sólo hubo menor alto riesgo en los pacientes de edad avanzada, siendo este grupo solamente el 15,5% de la muestra. Por lo tanto, podemos concluir que no hubo sobrediagnóstico.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.-

Aunque este es un estudio basado en datos obtenidos en 2010, y actualmente disponemos de técnicas más sensibles en el diagnóstico del cáncer de próstata (como la biopsia por fusión de imágenes de ecografía y resonancia magnética), los resultados obtenidos no quedan invalidados por este hecho, dado que los hallazgos tienen el valor de reflejar "como una fotografía" la incidencia del cáncer de próstata en las diferentes Comunidades Autónomas españolas utilizando las mismas herramientas diagnósticas en todas ellas. Creemos que, a pesar de los incesantes cambios en las técnicas diagnósticas ocurridos en esta década, la incidencia no debería cambiar demasiado en un periodo de tiempo tan corto.

Ya hemos mencionado las posibles limitaciones relacionadas con el diseño del estudio de incidencia original (tamaño muestral y muestreo de los hospitales participantes por Comunidad Autónoma). Respecto al tamaño muestral, la menor cobertura de Castilla y León no ha supuesto merma en la precisión de la medida de la incidencia. En cuanto al muestreo, la muestra de Castilla y León ha estado representada solamente por un centro hospitalario "el Hospital Universitario Río Hortega", referencia del Área de salud de Valladolid Oeste. Si bien en una Comunidad tan extensa como la castellano-leonesa podrían existir diferencias geográficas que matizasen la incidencia de la enfermedad, un estudio posterior de incidencia limitado a esta Comunidad, que recoge datos de 7 Áreas de Salud, ha replicado prácticamente estos resultados.

En cuanto a la calidad de los datos, la limitación habitual en estudios retrospectivos de práctica clínica real; si bien alguna variable no estaba bien definida en el estudio original, creemos que ha sido suficiente, teniendo en cuenta que la recogida de las mismas fue realizada por urólogos expertos en el tema.

6.- CONCLUSIONES.-

1. La tasa de incidencia de cáncer de próstata en la Comunidad Autónoma de Castilla y León en 2010, fue de 142 casos por cien mil habitantes, la más elevada de todas las Comunidades españolas, según el Estudio de la Asociación Española de Urología.
2. Pese a ser la Comunidad Autónoma con la población más envejecida de España en ese año, la edad media de los pacientes castellanoleoneses con cáncer de próstata de nuevo diagnóstico fue la más baja de todo el territorio nacional (66,9 años frente a una media nacional de 69,1 años).
3. Por grupos de edad, la tasa de incidencia en Castilla y León fue, así mismo, la más alta en los menores de 65 años y la segunda más alta entre los 65 y los 74 años, lo que se manifestó en un pico de incidencia precoz frente al de otras regiones del país, donde el valor máximo se alcanzó más tardíamente. Por el contrario, en los pacientes mayores de 80 años, la tasa de incidencia de Castilla y León fue inferior a la nacional.
4. Ni la raza ni la herencia aparecieron como factores explicativos del aumento de la incidencia, dado que no hubo diferencias en relación al resto del territorio nacional.

5. En cuanto a la técnica de biopsia, en el conjunto de las Comunidades Autónomas, un aumento de la tasa de incidencia se asoció a una disminución de la relación volumen/cilindros solamente en los sujetos menores de 74 años (es decir, en aquellos donde existe un menor volumen y el número de cilindros es adecuado), mientras que en los sujetos más ancianos, las tasas de incidencia no presentaron correlación con la relación volumen/cilindros de la biopsia.

6. No hubo diferencias entre Castilla y León y el resto de España en el punto de corte del PSA utilizado para la indicación de la biopsia, por lo que este factor no puede ser considerado como explicativo de la alta incidencia. Desconocemos la posible influencia del criterio clínico utilizado para la solicitud de PSA en el cribado, dado que este factor no fue contemplado en las variables del estudio de la Asociación Española de Urología.

7. Con independencia de la edad, los pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de próstata en Castilla y León presentaron con mayor frecuencia tumores no palpables y de volumen grado I en el tacto rectal, menor comorbilidad y mayor frecuencia de tumores con un Gleason 6; si bien hubo más tumores con estadio T2c. Además, en los sujetos menores de 64 años fueron más frecuentes la relación volumen/cilindros <6 (con volúmenes más pequeños que la media nacional) y los tumores en estadio localmente avanzado.

8. A pesar de la mayor incidencia, podemos suponer que no hubo sobrediagnóstico en Castilla y León, dado que se detectó un mayor porcentaje de pacientes de riesgo intermedio y alto en los sujetos menores de 65 años, similares porcentajes entre los 65 y 75 años, y sólo hubo menos tumores de alto riesgo en los pacientes de edad más avanzada, que suponían un porcentaje muy pequeño de la muestra.

7.- BIBLIOGRAFÍA.-

1. López Abente G, Pollán M, Aragonés N, et al. La situación del cáncer en España. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad y Consumo de España 2005. Disponible: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf>
2. Sánchez Chapado M, Guil Cid M, Ruiz Villaespesa A. Incidencia y prevalencia del cáncer de próstata. En: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz LA. Tratado de Urología. 2ª Edición. Cap. 99. Volumen IV. Editorial PROUS SCIENCE. Barcelona, 2006; pp.1943-1952
3. González Larriba JL. Introducción. En: Eduardo Díaz-Rubio. "Monografías de Oncología Médica 2012" Cáncer de Próstata. Editor: José Luis González Larriba. Edición: & Us, S.A. 2012; pp. 1-2
4. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Van den Bergh RCN, Bolla M, Van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014. Disponible en: http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/?no_cache=1
5. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del Cáncer en España. Disponible en: <http://www.seom.org>
6. Granada de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación Epidemiológica del cáncer de próstata en España. Actas Urol Esp 2006; 30 (6): 574-582.
7. Piñeros M, Znaor A, Mery L, Bray F. A Global Cancer Surveillance Framework Within Non-communicable Disease Surveillance: Making the Case for Population-Based Cancer Registries. Epidemiol Rev 2017;39:161–169. Downloaded from <https://academic.oup.com/epirev/article-abstract/39/1/161/3788373>
8. Borràs-Balada JL, Galceran-Padrós J, Izquierdo-Font Á, Marcos-Gragera R, Ribes-Puig J. Situación Actual de los Registros Hospitalarios y Poblacionales de Cáncer. En: Aranda Aguilar E, Benavides Orgaz M, Casas Fernández de Tejerina AM, Felip Font E, Garrido López MP, Rifá Ferrer J, editores. Primer Libro Blanco de la Oncología Médica en España. Sociedad Española de Oncología Médica; 2007. pp. 95-110. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif_oncologica_espana/libroblanco_07.pdf [acceso 25-05-2018]
9. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, et al. For the Spanish Cancer Registries Working Group. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. Annals of Oncology 21 (Supplement 3): iii3-iii13, 2010. doi: 10.1093/annonc/mdq094
10. Galceran J, Ameijilde A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, y colaboradores. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia de cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014
11. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. 2017. doi 10.1007/s12094-016-1607-9

12. Matilla Vicente A, y colaboradores. Red Nacional de Registros Hospitalarios de Tumores (RN-RHT de la SEAP). En: Sociedad Española de Anatomía Patológica. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 2009;pp.161-183
13. Matilla A, Folgueras MV, Muniesa JA, Martínez MA, Álvarez M, González Navarro A. Estado Actual y nuevas dimensiones de los Registros hospitalarios de Tumores. En: Sociedad Española de Anatomía Patológica. Libro Blanco de la Anatomía Patológica. Recursos, calidad e impacto de la patología en España. Suplemento 2011
14. Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Gènova-Maleras R, Gil A, Pérez-Gómez B et al. Burden of disease due to cancer in Spain. BMC Public Health 2009; 9: 42. This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/42>
15. Sanchez MJ, Payer T, Angelis de R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martinez C for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. Annals of Oncology 21(Supplement 3): iii30-iii36, 2010 doi: 10.1093/annonc/mdq090
16. iarc.fr: International agency for research on Cancer. Lyon, France 2008. Edited by Peter Boyle and Bernard Levin. World Cancer Report 2008. [citado 2/07/2015]. Downloaded from http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
17. Francisci S, Capocaccia R, Grance E, Santaquilani M, Simonetti A, Allemani CI, et al. The cure of cancer: a European perspective. Eur J Cancer 2009; 45: 1067-1079
18. Borràs JM, Colomer C, Soria P, Lopez R. Priorities for cancer control in Spain. Annals of Oncology 21 (Suplement 3): iii111-iii114, 2010. doi:10.1093/annonc/mdq099
19. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C: Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint análisis. Ann Oncol 2008; 19 (4):631-640
20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.
21. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. European Union Working Group. Socioeconomic inequalities in Health in 22 european Countries. N Engl J Med 2008, 358 (23):2468-81
22. Kamel Boulos DN, Ghali RR, Ibrahim EM, Kamel Boulos MN, Abdel Malik Ph: An eight-year snapshot of geospatial cancer research (2002-2009): clinic-epidemiological and methodological findings and trends. Med Oncol (2011) 28:1145–1162. doi 10.1007/s12032-010-9607-z
23. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil Martín E, Barrero Candau R. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el período 1991-2005. Actas Urol Esp. 2008; 32 (2): 184-189

24. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 3): iii4-iii20, 2010. doi: 10.1093/annonc/mdq089
25. Gómez Zancajo VR, et al. *Cáncer de Próstata. Guía para la gestión integrada de procesos asistenciales con el Cáncer: "Proyecto Oncoguías"*. Ed. Junta Castilla y León. 2005
26. Registro Poblacional de Cáncer de Castilla y León. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/registro-poblacional-cancer>
27. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 13/01/18]. Accesible en: <http://redecan.org/es/index.cfm>
28. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int. J. Cancer*; 2015(137):2060-2071. doi: 10.1002/ijc.29670
29. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 13/01/18]. Downloaded from <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
30. Ferlay J, Soerjomatarami I, Diskshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015;136:E359-E386
31. Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sánchez MJ, et al for the Prostate Cancer Working Group. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 3): iii83-iii89, 2010. doi: 10.1093/annonc/msq087
32. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. *La situación del cáncer en España, 1975-2006*. Edita: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009
33. Potosky AL, Kessler L, Gridley G, et al. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1624-8
34. Draima G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(6): 374-83.
35. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incident and Mortality Rates. *European Urology* 2012; 61:1079-1092
36. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*, 2007; 18 (3): 581-592. doi:10.1093/annonc/mdl498
37. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013; 49:1374-1403. Available online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>

38. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016;138(6):1388-1400. doi:10.1002/ijc.29894
39. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J et Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA CANCER J CLIN* 2015; 65:87-108. doi: 10.3322/caac.21262. Available online at cacancerjournal.com
40. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp*.2012;37(1):12-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2012.06.006>
41. Virseda-Rodríguez A.J., Salvatierra C., García F., Sanz A., Gutiérrez E., Serrano J.M., et al. Incidencia real de cáncer de próstata en las áreas sanitarias de la comunidad autónoma de Castilla y León durante el año 2014. Datos del registro CAPCYL. *Actas Urol Esp*. 2017. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.10.002>
42. Herranz Amo F, Arias Funez F, Arrizabalaga Moreno M, Calahorra Fernández FJ, Carballido Rodríguez J, Diz Rodríguez R, et al. El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. I- Incidencia. *Actas Urol Esp*. 2003; 27 (5): 335-334
43. Gandaglia G, Bray F, Cooperberg MR, Karnes FJ, Leveridge MJ, Moretti K, et al. Prostate Cancer Registries: Current Status and Future Directions. *EUROPEAN UROLOGY*.2016;69:998-1012. Available in <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.046>
44. Stephenson AJ, Klein EA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. En *Campbell-Walsh Urology*, 11th Edition. Ch 107. Volume 3. Publisher: Elsevier Saunders, Editors: Wein, Kavoussi, Partin, Peters, 2015; pp. 2543-2564.e6
45. Ferrís-i-Tortajada J, et al. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*, 2011; 35(5): 282-288. doi: 10.1016/j.acuro.2010.12.009
46. Cassinello Espinosa J, González del Alba Baamonde A, Arranz Arrija JA. Epidemiología, clínica, diagnóstico y estudio de extensión. En: Eduardo Díaz-Rubio. "Monografías de Oncología Médica 2012" Cáncer de Próstata. Editor: José Luis González Larriba. Edición: & Us, S.A. 2012; pp. 3-20
47. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016
48. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006;13(3):158-168.doi:10.1177/107327480601300302

49. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer* 2020; 126:46.
50. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology* 2011;78:110
51. Paller CJ, Wang L, Brawley OW. Racial Inequality in Prostate Cancer Outcomes- Socioeconomics, Not Biology. *JAMA Oncol* 2019; 5:983.
52. Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, et al. Association of Black Race With Prostate Cancer-Specific and Other-Cause Mortality. *JAMA Oncol* 2019; 5:975.
53. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(18):1901-1913.
54. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, Benard V, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801-2814
55. Andrés G, Angulo J, Durán I, Gimbernat H, Lista F, López JI, et al. Cancer de Próstata. En: *Guías Prácticas en Urología*. Editor: Angulo Cuesta J. Elsevier Doyma [Barcelona]; 2013. ISBN: 978-84-7592-757-2
56. Gorlov IP, Gallick GE, Gorlova OY, Amos C, Logothetis CJ. GWAS Meets Microarray: Are the Results of Genome-Wide Association Studies and Gene-Expression Profiling Consistent? Prostate Cancer as an Example. *PLoS ONE*.2009;4(8): e6511. doi:10.1371/journal.pone.0006511
57. Zheng SL, et al. Genetic Variants and Family History Predict Prostate Cancer Similar to Prostate Specific Antigen. *Clin Cancer Res*, 2009; 15(3): 1105-1111. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1743
58. Alanee SR, Glogowski EA, Schrader KA, Eastham JA, Offit K. Clinical features and management of BRCA1 and BRCA2-associated prostate cancer. *Fron Biosci (Elite Ed)*, 2014; 6: 15-30. PMID: 24389137
59. Álvarez-Cubero MJ, Saiz M, Martínez-González LJ, Álvarez JC, Lorente JA et Cozar JM. Estudio genético de RNASEL en cáncer de próstata y su relación con la estadificación clínica. *Actas Urol Esp*. 2012; 36(5): 306-311
60. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet*. 1998;20(2):175-179.
61. Bergthorsson JT, Johannesdottir G, Arason A, Benediktsdottir KR, Agnarsson BA, Bailey-Wilson JE, Gillanders E, et al. Analysis of HPC1, HPCX, and PCaP in Icelandic hereditary prostate cancer. *Hum Genet*. 2000;107(4):372-375
62. Michaud JE, Billups KL, Partin AW. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Ther Adv Urol*. 2015;7(6):378-387.

63. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group. Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of 18 Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170–83
64. Bosland MC, Mahmoud AM. Hormones and prostate carcinogenesis: Androgens and estrogens. *Journal of Carcinogénesis*. 2011;10:33. doi:10.4103/1477-3163.90678
65. Bosland MC. A perspective on the role of estrogen in hormone-induced prostate carcinogenesis. *Cancer letters*. 2013; 334(1): 28-33. doi:10.1016/j.canlet.2012.08.027
66. Nandeesh H. Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41(2): 267-72. doi: 10.1007/s11255-008-9440-x
67. López Fontana C, Maselli Artola ME, Vanrell Rodríguez MC, Di Milta Mónaco NA, Pérez Elizalde, López Laur JD. Avances sobre la influencia del tejido adiposo en el adenocarcinoma de próstata. *Actas Urol Esp* 2009; 33(3): 242-248
68. Martínez Sarmiento M. Obesidad y cáncer de próstata. Editorial. *Actas Urol Esp* 2009; 33(3): 219
69. Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocrine-Related Cancer*; 2015, 22: 365-386. doi: 10.1530/ERC-15-0400
70. Álvarez-Cubero MJ, Pascual-Geler M, Ana Rivas A, Martínez-González LJ, Saiz M, Antonio Lorente J et Cozar JM. Lifestyle and dietary factors in relation to prostate cancer risk, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2015; 66(7):805-810. doi: 10.3109/09637486.2015.1077786
71. Hu M-B, Liu S-H, Jiang H-W, Bai P-D, Ding Q. Obesity Affects the Biopsy-Mediated Detection of Prostate Cancer, Particularly High-Grade Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of 29,464 Patients. *Culig Z, ed. PLoS ONE*. 2014; 9(9): e106677. doi:10.1371/journal.pone.0106677
72. Zhang X, Zhou G, Sun B, Zhao G, Liu D, Sun J, et al. Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: a meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncology Letters*. 2015; 9: 1307–1312. doi:10.3892/ol.2014.2841
73. Tsilidis KK, et al. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer*, 2015; 136(2): 372-381
74. Kasper JS, Liu Y, Giovannucci E. Diabetes Mellitus and Risk of Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Study. *Int J Cancer*. 2009; 124(6): 1398–1403
75. Sanchís-Bonet, et al. Asociación entre síndrome metabólico y cáncer de próstata: efecto sobre su agresividad y progresión. *Actas Urol. Esp*. 2015; 39(3):154-160. doi:10.1016/j.acuro.2014.09.00
76. Bhindi B, Locke J, Alibhai SM, Kulkarni GS, Margel DS, Hamilton RJ et al. Dissecting the Association Between Metabolic Syndrome and Prostate Cancer Risk: Analysis of a Large Clinical Cohort. *Eur Urol* 2015; 67(1):64-67. doi:10.1016/j.eururo.2014.01040

77. Blanc-Lapierre A, et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015; 15:913. doi:10.1186/s12889-015-2260-x
78. Sourbeer KN, Howard LE, Andriole GL, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Freedland SJ et al. Metabolic syndrome-like components and prostate cancer risk: results from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study. *BJU Int* 2015; 115: 736–743. doi:10.1111/bju.12843
79. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P. Blood pressure and risk of prostate cancer: Cohort Norway (CONOR). *Cancer Causes Control*. 2010; 21:463-72
80. Liang Z, Xie B, Li J, Wang X, Wang S, Meng S, Ji A, Zhu Y, Xu X, Zheng X, Xie L. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Aug 11;6:31358. doi: 10.1038/srep31358. PMID: 27511796; PMCID: PMC4980763.
81. Garrell Lluís I, Gimferrer Artigas N. El paciente con cáncer. En: Martin Zurro A, Cano Pérez JF, Gené Badia J. *"Atención primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina de familia"*. 7ª Edición. Cap. 19. Parte III. Editorial Elsevier España, S.L. 2014; pp. 450-474
82. Jones C, Hill J, Chapple C. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c2354
83. Castiñeiras Fernández J, Cozar Olmo JM, Fernández-Pro A, Martín JA, Brenes Bermúdez FJ, Naval Pulido E, et al. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. *Actas Urol Esp*. 2010; 34(1): 24-34
84. Martínez-Amores Martínez B, Durán Poveda M, Sánchez Encinas M, Molina Villaverde R. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. Enfermedades oncológicas (III): tumores genitourinarios, melanoma*. Editorial Elsevier España. ISSN 0304-5412. 2013; serie 11, nº 26, pp.1578-1587
85. Bley Valenzuela EA, et al. Early diagnosis of prostate cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2011;22:453-8 doi: 10.1016/S0716-8640(11)70450-3
86. Badia X, García-Losa M, Dal-Ré R. Ten-Language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol*. 1997;31:129-40
87. Carballido Rodríguez J, Grunfeld Abellán A, Escudero Callen A, Gil Bermejo F, Regadera-Anechina L, Badia Llach X. Validación de la versión española del Cuestionario Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index. "Studio Validart" [Validation of the Spanish version of the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index Questionnaire. "Validart Study"]. *Actas Urol Esp*. 2008; 32(2): 230-9
88. Gutiérrez Pérez MI, Amón Sesmero JH. Manejo de la patología urológica en atención primaria. 2013;pág 13-33

89. Scher HI, Eastham JA. Enfermedades benignas y malignas de la próstata. En: HARRISON. Principios de Medicina Interna. 19.ª edición. Cap. 115. Parte 7ª. Sección 1ª. Mc Grau Hill Education. 2016
90. Small EJ. Cancer de Próstata. En: Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. 24.ª edición. Cap. 207. Volumen II. Editorial Elsevier España S.L. 2013. pp. 1327-1330.
91. Hoegendam A, Buntinx F, de Vet H. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract.* 1999;16:621-6. doi:10.1093/fampra/16.6.621
92. Alonso-Sandoica E, Jara-Rascón J, Martínez-Salamanca JI, Hernández-Fernández C. Validez diagnóstica del tacto rectal en la era del antígeno específico de próstata. *Atención Primaria.* 2006;37(1):9-15
93. Sultan R, Weiss R. The diagnostic value of digital rectal examination for prostate cancer: an analysis of over 50,000 biopsies. *The Journal of Urology*, 2012,187(S4):E490-491
94. Gosselaar CI, Roobol MJ, Van den Bergh RCN, Wolters T, Schröder FH. Digital Rectal Examination and the Diagnosis of Prostate Cancer—a Study Based on 8 Years and Three Screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *European Urology.*2009;55:139-147. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.079
95. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 ;70(6):1117-20
96. Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Med Res Opin.* 2016:1-7
97. Alcántara Montero A, Brenes Bermúdez FJ. ¿Es tiempo de abandonar el tacto rectal? *Semergen.*2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.10.005>
98. Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, Oromendia C, Ballman KV, Hershman DL, et al. Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm. *The Journal of Urology.* 2017;197:263-68. Available in <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.092>
99. Todd M, Morgan MD, Ganesh S, Palapattu MD, Alan W, Partin MD, et al. Tumor of prostate cancer markers. En *Campbell-Walsh Urology*, 11th Edition. Ch 108. Volume 3. Publisher: Elsevier Saunders, Editors: Wein, Kavoussi, Partin, Peters, 2015; pp. 2565-22578.e6
100. Vallejo Gil C, Morote Robles J. Marcadores tumorales en el cáncer de próstata. En: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz LA. *Tratado de Urología.* 2ª Edición. Cap. 102 Volumen IV. Editorial PROUS SCIENCE. Barcelona, 2006; pp.2001-2019
101. Gómez Veiga F, Ponce Reixa J, Barbagelata López A, Fernández Rosado E, González Martín. Papel actual del antígeno prostático específico y otros marcadores en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Arch. Esp.Urol.*, 59, 10 (1.069-1.082), 2006

102. Sánchez-Martínez LC, Paredes-Solís CA, Hernández-Ordóñez OF, Sánchez-Ruvalcaba IR. Prostate-specific antigen. The role in the prostate cancer diagnosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(2):124-6
103. Catalona WJ, Smith DS, Rartliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ et al. Measurement of Prostate-Specific Antigen in Serum as a Screening Test for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1156-1161. doi: 10.1056 / NEJM199104253241702
104. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MLA, Scardino PT, et al. Comparison between 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. *The Journal of Urology.*2017;197: S200-S207.doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.073>
105. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq 0,4$ ng/ml. *New Engl J Med* 2004;350:2239-46
106. Hidalgo Agulló G, Reina Alcaina L, Carrillo George C, Rosino Sánchez A, Hita Villaplana G, Miñana López B. Tumores de próstata organoconfinados y localmente avanzados. Libro del Residente de Urología. Asociación Española de Urología; 2015 [Acceso 21/05/2017]. Disponible en <http://manual.aeu.es>
107. Yacoubi M. ¿Qué hay de nuevo sobre el PSA?. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007;41(1):121-4
108. Draima G, Boer R, Otto SJ, Van der Crujisen IW, Damhuis RAM, Shröder FH et al. Lead Times and Overdetection Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Estimates From the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* (2003) 95 (12): 868-878. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/95.12.868>
109. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia on Elevated Serum Prostate Specific Antigen Levels. *The J Urol*; 1995(2):407-413. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67064-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67064-2)
110. Loeb S, Eastham JA. Diagnosis and staging of prostate cancer. En *Campbell-Walsh Urology*, 11th Edition. Ch 111. Volume 3. Publisher: Elsevier Saunders, Editors: Wein, Kavoussi, Partin, Peters, 2015; pp. 2601-2608.e6
111. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL Or less division of urologic surgery, Washington University School of Medicine. *J Urol* 1999;161(3):835-9
112. Reis LO, Zani EL, Alonso JC, Simões FA, Rejowski RF, Ferreira U. ¿Impacta el criterio para indicar la biopsia prostática sobre su exactitud? Estudio prospectivo llevado a cabo sobre una población de pacientes ambulatorios. *Actas Urológicas Españolas.*2011;35(1):10-14. doi:10.1010/j.acuro.2010.06.011

113. Huang JG, Campbell N, Goldenberg SL. PSA and beyond: Biomarkers in prostate cancer. *BC Medical Journal*. 2014;56(7):334-341. Available in: <http://www.bcmj.org>
114. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A Prospective, Multi-center, NCI EDRN Study of [-2]proPSA: Improving Prostate Cancer Detection and Correlating with Cancer Aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(5): 1193–1200. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0007
115. Wilson JM, Jungner YJ. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades. *Bol Ofic Sanit Panam* 1968;65:281-393.
116. Brenes Bermúdez FJ, Alcántara Montero A. ¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata? *Semergen*. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/m.semerg.2016.01.014>
117. Jalón Monzón A, Escaf Barmadah S, Viña Alonso LM, Jalón Monzón M. Aspectos actuales sobre el cribado en el cáncer de próstata. *Semergen*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.07.002>
118. Bailey S-JV, Brewster SF. Cáncer de próstata: ¿Hacer o no hacer cribado?. *Arch. Esp. Urol*. 2011;64(5):406-418
119. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD004720.19 [Ultimo acceso: 25/06/2020]
120. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M et al. Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen–Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology* 2009; 56:584-591. doi:10.1016/j.eururo.2009.07.018
121. Terrier JE, Perrin P, Ruffion A. Detección precoz del cáncer de próstata. *EMC-Urología* 2012;44(3):1-8[Artículo E-18-560-A-21]
122. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*.2014;384:2027-35
123. Van Leeuwen PJ, Connolly D, Gavin A, Roobol MJ, Black A, Bangma CH, et al. Prostate cancer mortality in screen and clinically detected prostate cancer: Estimating the screening benefit. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*. 2010; 46:377-383. doi:10.1016/j.ejca.2009.09.008
124. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg Randomised Prostate Cancer Screening Trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:725-32
125. Carrol PR, Whitson JM, Cooperberg MR. Serum Prostate-Specific Antigen for the Early Detection of Prostate Cancer: Always Never, or Only Sometimes? *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4):345-354

126. Lujan M, Páez A, Angulo JC, Andrés G, Gimbernat H, Redondo C, et al. Actualización de los resultados de la rama española del Estudio aleatorizado europeo de screening del cáncer de próstata (ERSPC). *Actas Urol Esp.* 2015;39:405-13
127. Luján M, Páez Á, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM, et al. Contaminación de antígeno específico-prostático a largo plazo en la rama española del Estudio Aleatorizado Europeo de *Screening* del Cáncer de Próstata (ERSPC). *Actas Urol Esp.*2016;40:164-72
128. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-9
129. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med.* 2016;374:1795-6. doi: 10.1056 / NEJMc1515131
130. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.*2012;104:125-32
131. Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, Andriole GI, Chen MH, Izmirlian GJ, et al. Comorbidity and mortality Results from a aleatorized prostate cancer randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:355-61
132. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial:20year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539. doi:10.1136/bmj.d1539
133. Morote Robles J. Impacto del cribado del cáncer de próstata sobre la mortalidad. *Actas Urológicas Españolas* 2009;33(6):619-620
134. Abascal Junquera JM, Fumadó Ciutat LI, Francés Comalat A, Cechini Rosell LI. Analysis of recommendations against prostate cancer screening with prostate specific antigen. *Med Clin (Barc)* 2016; 147(8): 361-365. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.03.002>
135. Dubben HH. Trials of prostate-cancer screening are not worthwhile. *Lancet Oncol* 2009; 10(3):294-298.
136. Páez Borda A. Al fin, ERSPC y PLCO. *Actas Urológicas Españolas* 2009;33(6): 615-618
137. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012; 157(2):120-134. doi:10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459
138. Riiikonen JM, Guyatt GH, Kilpeläinen TP, et al. Decision Aids for Prostate Cancer Screening Choice: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(8):1072–1082. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0763
139. McNeal J. Regional Morphology and pathology of the prostate. *American Journal of Clinical Pathology* 1968;49:347-357
140. Watanabe H, Kato T, Morita M, Tanaka M. [Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.*1968; 59(4):273-9. doi:10.5980/jpnjurol1928.59.4_273

141. Lizée D, Ouzzane A, Villers A. Cáncer de próstata: diagnóstico y estudio de extensión. EMC - Urología 2012;44(3):1-8 [Artículo E – 18-560-A-12]. Downloaded from [https://doi.org/10.1016/S1761-3310\(12\)62743-1](https://doi.org/10.1016/S1761-3310(12)62743-1)
142. Chevreau G. Biopsias prostáticas: indicaciones y técnicas. EMC - Urología 2017;49(2):1-12 [Artículo E – 41-265].
143. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989 Jul;142(1):71-4; discussion 74-5.
144. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988;12(12):897-906. doi:10.1097/00000478-198812000-00001
145. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997;157(1):199-202; discussion 202-3.
146. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000; 163(1):163-6; discussion 166-7.
147. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. J Urol. 1992;148(3):829-32.
148. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial Biopsy Results in Prostate Cancer Screening Study. J. Urol.2002; 167: 2435. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64999-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64999-3)
149. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. the journal of urology. 2000.163:152–157.
150. Ukimura O, Coleman JA, De la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary Role of Systematic Prostate Biopsies: Indications, Techniques, and Implications for Patient Care. European Urology.2013;63(2):214-230.
Doi : <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.033>
151. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, et al. An Extended 10-Core Transrectal Ultrasonography Guided Prostate Biopsy Protocol Improves the Detection of Prostate Cancer. European Urology.2004; 45(4):444 - 449
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2003.11.024>
152. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J, et al. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. The Journal of Urology.2006;175(5):1605-1612.
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00957-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00957-2)
153. Presti JC. Prostate biopsy: current status and limitations. Rev Urol. 2007;9(3):93-98.

154. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Deho F, Maga T, Zanoni M, et al. Initial Extended Transrectal Prostate Biopsy—Are More Prostate Cancers Detected With 18 Cores Than With 12 Cores?. *The Journal of Urology*.2008;179(4):1327-1331.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.052>
155. Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan H, Ergen A, Ozen H, et al. INDIVIDUALIZATION OF THE BIOPSY PROTOCOL ACCORDING TO THE PROSTATE GLAND VOLUME FOR PROSTATE CANCER DETECTION. *The Journal of Urology*.2005;173(5):1536-1540.
doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000154242.60413.3d>
156. Letran JL, Meyer GE, Loberiza FR, Brawer MK. the effect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *THE JOURNAL OF UROLOGY*.1998;160:1718-1721
157. Ankerst DP, Till C, Boeck A, Goodman Ph, Tanger CM, Feng Z et al. The Impact of Prostate Volume, Number of Biopsy Cores and American Urological Association Symptom Score on the Sensitivity of Cancer Detection Using the Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator. *The Journal of Urology*. 2013;190 (1):70-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.12.108>
158. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou Th, Seitz Ch, Waldert M, et al.THE VIENNA NOMOGRAM: VALIDATION OF A NOVEL BIOPSY STRATEGY DEFINING THE OPTIMAL NUMBER OF CORES BASED ON PATIENT AGE AND TOTAL PROSTATE VOLUME. *The Journal of Urology*.2005; 174(4):1256-1261.
doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173924.83392.cc>
159. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin North Am*. 2003 May; 30(2):253-62, viii. doi:10.1016/s0094-0143(02)00188-x
160. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001; 166(5):1679-83.
161. Campos-Fernandes JL, Bastien L, Nicolaiew N, et al. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur Urol*. 2009; 55(3):600-606.
doi:10.1016/j.eururo.2008.06.043
162. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol*. 2005;12 Suppl 1:44-100.
163. Sajadi K, Kim T, Terris MK, Brown JA, Lewis RW, et al High performance saturation prostate biopsy for patients with previous negative biopsies and small prostates. *Urology* 2007; 70 (4):691-5. doi: 10.1016/j.urology.2007.05.017
164. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *J Urol*. 2011; 186(3):850-4. doi: 10.1016/j.juro.2011.04.069.

165. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol.* 2001;166(1):86-91; discussion 91-2.
166. Pepe P, Aragona F. Saturation Prostate Needle Biopsy and Prostate Cancer Detection at Initial and Repeat Evaluation. *Urology.*2007;70(6):1131-5. doi: 10.1016/j.urology.2007.07.068
167. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol.* 2000;163(1):158-62.
168. Jiang X et al. Is an Initial Saturation Prostate Biopsy Scheme Better than an Extended Scheme for Detection of Prostate Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology.*2013;63(6):1031-1039. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.035>
169. Li YH, Elshafei A, Li J, Hatem A, Zippe CD, Fareed K, Jones JS. Potential benefit of transrectal saturation prostate biopsy as an initial biopsy strategy: decreased likelihood of finding significant cancer on future biopsy. *Urology.* 2014; 83(4):714-8. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.029.
170. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol.* 2013; 189(6):2039-46. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.072.
171. Scattoni V, Maccagnano C, Capitanio U, Gallina A, Briganti A, Montorsi F. Random biopsy: when, how many and where to take the cores? *World J Urol.*2014; 32:859–869. doi: 10.1007/s00345-014-1335-0
172. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, Santis M, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU); 2016. Available in: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>
173. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(3):272-277. doi:10.1200/JCO.2014.55.1192
174. Bokhorst LP, Zhu X, Bul M, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Positive predictive value of prostate biopsy indicated by prostate-specific-antigen-based prostate cancer screening: trends over time in a European randomized trial*. *BJU Int.* 2012; 110(11):1654-1660. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11481.x
175. Cormio L, Scattoni V, Lorusso F, et al. Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes. Which cores for which patients?. *World J Urol.* 2014; 32(2):341-346. doi:10.1007/s00345-012-0989-8
176. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65(6):1046-1055. doi:10.1016/j.eururo.2013.12.062

177. Vilanova JC, Catalá V. La resonancia magnética en el nuevo paradigma del diagnóstico del cáncer de próstata. *Radiología*.2017;59(2):94-99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016.10.009>
178. Padhani AR, Weinreb J, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Turkbey B, Barentsz J. Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 Status Update and Future Directions. *Eur Urol*. 2019; 75(3): 385–396. doi:10.1016/j.eururo.2018.05.035
179. Torregrosa Andrés A, Otero García M, Sineiro Galiñanes. Resonancia magnética de próstata: lectura con el sistema PI-RADS V2. *Radiología*.2017;59(2):128-138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.10.005>
180. ACR. PI-RADS™ Prostate Imaging---Reporting and Data System, version 2 [Internet]; 2015. Disponible: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADS%20V2>
181. kongnyuy M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: Review of Technology, Techniques, and Outcomes. *Curr Urol Rep*. 2016 April ; 17(4): 32. doi:10.1007/s11934-016-0589-z
182. Catalá V, Vilanova JC, Gaya JM, Algaba F, Marti T. Resonancia magnética multiparamétrica y cáncer de próstata: ¿qué hay de nuevo? *Radiología*.2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.12.003>
183. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389:815-22. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)23401-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)23401-1)
184. Tyson MD, Arora SS, Scarpato KR, Barocas D. Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Urol Oncol*. 2016;34(7):326-332. doi:10.1016/j.urolonc.2016.03.005 230
185. Wu J, Ji A, Xie B, Wang X, Zhu Y, Wang J, et al. Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? an updated meta-and trial sequential analysis. *Incotarget*.2015;6(41):43571-433580. doi:10.18632/oncotarget.6201 231
186. Wang W, Bergh A, Damber IE. Morphological transition of proliferative inflammatory atrophy to high-grade intraepithelial neoplasia and cancer in human prostate. *The Prostate*.2009; 69(13):1378-1486. doi: 10.1002/pros.20992
187. Celma A, Servián P, Planas J, Placer J, Quilez MT, Arbós MA, et al. Significado clínico de la atrofia proliferativa inflamatoria en la biopsia prostática. *Actas Urol Esp*.2014; 38(2):122-126. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2013.04.008>
188. Bastarós J, Placer J, Celma A, Planas J, Morote J. Significado actual del hallazgo de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado en la biopsia prostática. *Actas Urol Esp*.2014; 38(4):270-275. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2013.10.001>

189. De Marzo AM, Haffner MC, Lotan TL, Yegnasubramanian S and Nelson WG. Premalignancy in Prostate Cancer: Rethinking What We Know. *Cancer Prev Res.*2016;9(8):648-656. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0431
190. Leone A, Rotker K, Butler Ch, Mega A, Li J, Amin A, Shiff SF, et al. Atypical Small Acinar Proliferación: Repeat Biopsy and Detection of High Grade Prostate Cancer. *Prostate Cancer.* 2015,810159. Available in: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/810159>
191. Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Berardi R, Galosi AB. Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert Review of Anticancer Therapy.*2016;16(4):433-440. Available in: <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.2016.1160780>
192. Gordetsky J, Epstein J. *Diagnostic Pathology.*2016; 11:25. doi: 10.1186/s13000-016-0478-2
193. Shah RB, Zhou M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. *Pathology International.*2016;66:260-272.doi:10.1111/pin.12398
194. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology.*2016;70:106-119. Available in <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028S>
195. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50:125–128.
196. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferrerira U. The Impact of the 2005 International Society of Urological Pathology Consensus Conference on Standard Gleason Grading of Prostatic Carcinoma in Needle Biopsies. *The Journal of Urology.* 2008;180:548-553.doi:10.1016/j.juro.2008.04.018
197. Egevad L, Mazzucchelli MD, Montironi R. Implications of the International Society of Urological Pathological Modified Gleason Grading System. *Arch Pathol Lab Med.*2012; 136:426-434. doi: 10.5858/arpa.2011-0495-RA
198. Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *The Journal of Urology.*2010;183:433-440. doi:10.1016/j.juro.2009.10.046
199. Pierorazio MP, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.*2013;111(3):753-760. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x
200. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA and the Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.*2016;40(2):244-252
201. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.*2016; 69(3):428-435. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046

202. Farré X. A new prostate cancer classification based on prognostic grade groups. *RCU*. 2017;6(1):28-42.
203. Özsoy M, D'Andrea D, Moschini M, et al. Tertiary Gleason pattern in radical prostatectomy specimens is associated with worse outcomes than the next higher Gleason score group in localized prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(4):158.e1-158.e6. doi:10.1016/j.urolonc.2017.12.003
204. Carter HB, Partin AW, Walsh PC, et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer?. *J Clin Oncol*. 2012; 30(35):4294-4296. doi:10.1200/JCO.2012.44.0586
205. Buyyounouski MK, Choyke PL, Mckenny JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:245–253. doi: 10.3322/caac.21391. Available in <https://doi.org/10.3322/caac.21391>
206. Somford DM, Hamoen EH, Fütterer JJ, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol*. 2013; 190(5):1728-1734. doi:10.1016/j.juro.2013.05.021
207. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2014; 192(1):82-88. doi:10.1016/j.juro.2014.01.005
208. Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):850-856. doi:10.1016/S1470-2045(08)70203-1
209. Tombal B, Lecouvet F. Modern Detection of Prostate Cancer's Bone Metastasis: Is the Bone Scan Era Over?. *Adv Urol*. 2012; 2012:893-193. doi:10.1155/2012/893193
210. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004; 171(6 Pt 1):2122-2127. doi:10.1097/01.ju.0000123981.03084.06
211. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Sugimura K. Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer. *Int J Urol*. 2014; 21(1):12-23. doi:10.1111/iju.12250
212. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Bone Metastasis in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018; 73(1):81-91. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.042
213. Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer*. 1967;2:269-79 232

214. Pita Fernández, S. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. CAD ATEN PRIMARIA 1996; 3: 138-14. Disponible en <https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/> 233
215. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (5): 184-96) 234
216. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª ed. Nueva York, EE.UU: Springer; 2010: 457-468 234
217. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Estadísticas mundiales sobre el cáncer 2018: estimaciones de incidencia y mortalidad de GLOBOCAN en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394–424. doi: 10.3322 / caac.21492.
218. Godtman RA, Carlsson S, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J. The Effect of Start and Stop Age at Screening on the Risk of Being Diagnosed with Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;195(5):1390–1396. doi:10.1016/j.juro.2015.11.062
219. Ries LAG et al, 2008. En Ries LAG, Melbert D y Krapcho M (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/ based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008
220. Neppi-Huber C, et al. EUNICE Survival Working Group. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1325-34
221. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*. 2019 Apr; 10(2):63-89. doi: 10.14740/wjon1191
222. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Wolters T, Van Leenders GJ, Schröder FH. The value of an additional core of hypoechoic lesion-directed biopsy to detect prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101(6):685).
223. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol*. 1998; 159(3):920-924.
224. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 1997; 49(1):55-59. doi:10.1016/S0090-4295(96)00360-3
225. Jiang J, Colli J, El-Galley R. A simple method for estimating the optimum number of prostate biopsy cores needed to maintain high cancer detection rates while minimizing unnecessary biopsy sampling. *J Endourol*. 2010; 24(1):143-147. doi:10.1089/end.2009.0285
226. Tanaka N, Shimada K, Nakagawa Y, et al. The optimal number of initial prostate biopsy cores in daily practice: a prospective study using the Nara Urological Research and Treatment Group nomogram. *BMC Res Notes*. 2015; 8:689. doi:10.1186/s13104-015-1668-9

227. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason M., Matveev V., Mottet N., et al . Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2010. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=archive>
228. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v129-33. doi: 10.1093/annonc/mdq174. PMID: 20555062.
229. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health*. 2018;12(6):1807-1823. doi:10.1177/1557988318798279
230. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(13):981-990
231. Welch HG, Black C. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102:605-13.
232. Wooldf SH, Harris R. The harms of screening: New attention to an old concern. *JAMA*. 2012;307:565
233. Fletcher SW, Fletcher RH. Evidence-based approach to prevention. Literature review current through: Oct 2017. This topic last updated: Sep 15, 2017. Up-to-date. Basow DS, editor, Up-To-Date, Waltham, MA, 2017. Downloaded from <http://www.uptodate.com>.
234. Srivastava S, Koay EJ, Borowsky AD, et al. Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19(6):349-358. doi:10.1038/s41568-019-0142-8
235. Hofmann B, Welch HG. New diagnostic tests: more harm than good. *BMJ*. 2017; 358:j3314. Published 2017 Jul 18. doi:10.1136/bmj.j3314
236. Hoffman RM, Elmore JG, Melin JA. Screening for prostate cancer. Literature review current through. 2020. Downloaded from <http://www.uptodate.com>
237. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ*. 2015; 350:g7773. Published 2015 Jan 7. doi:10.1136/bmj.g7773
238. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6):e234-e242. doi:10.1016/S1470-2045(13)70598-9
239. Gandaglia G, Ploussard G, Isbarn H, Suardi N, De Visschere PJJ, Futterer JJ, et al. What is the optimal definition of mis classification in patients with very low-risk prostate cancer eligible for active surveillance? Results from a multi-institutional series. *Urol Oncol*. 2015; 33:164---9.6.
240. Romero Selas E, Gomez Veiga F, Ponce Diaz-Reixa JI, Pertega Diaz S*, Gonzalez Martin M. Cáncer de próstata insignificante. Análisis de nuestra serie. *Actas Urol Esp*. 2008;32(5):475-484

