

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía II**



**ECOGRAFIA TRANSRECTAL, TACTO RECTAL Y PSA
EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA EN
EL AREA DE MADRID: ANALISIS DE EFECTIVIDAD**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alfredo Rodríguez Antolín

Bajo la dirección del doctor:
Oscar Leiva Galvis

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2079-X

T 24800

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**ECOGRAFÍA TRANSRECTAL, TACTO RECTAL Y PSA EN
EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
EN EL ÁREA 11 DE MADRID:
ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD.**

TESIS DOCTORAL

ALFREDO RODRÍGUEZ ANTOLÍN

DIRECTOR: PROF. OSCAR LEIVA GALVIS

Madrid, 2.000.



BIBLIOTECA

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. Oscar Leiva Galvis, Profesor Titular de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA que D. Alfredo Rodriguez Antolín ha realizado bajo su dirección la - tesis titulada "ECOGRAFIA TRANSRECTAL, TACTO RECTAL Y PSA EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA EN EL AREA 11 DE MADRID: ANALISIS DE EFECTIVIDAD." y reúne los requisitos necesarios para proceder a su lectura pública y optar al grado de Doctor.

VºBº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

094849

4-10-00,

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Este Departamento de Cirugía II, Informa favorablemente a la presente admision a tramite de Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

25 de Sep de 2000

El Director del Departamento

Fdo.: J. Manuel Ramirez Sebastian
(Fecha y firma)

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Oscar Leiva Galvis, director de este trabajo, que me ha formado como profesional y como persona durante los cerca de 15 impagables años que he estado a su lado; mi eterna gratitud y admiración.

Al Dr. Juan Passas Martínez mi maestro en la disciplina de la Ecografía Transrectal y verdadero impulsor de la misma en el hospital, mi admiración, mi amistad y mi sincero agradecimiento. El presente trabajo no hubiera visto la luz sin su ayuda.

Al Dr. Vicente Borobia, mi primer Jefe de Servicio, por su extraordinaria calidad humana.

A todos los miembros del Servicio de Urología del Hospital 12 de Octubre por tantos años de amistad y demostrado compañerismo. Especialmente al Dr. Victor Carrero y al Dr. Vicente González por su ayuda desinteresada cuando se lo he solicitado así como al Dr. Federico de la Rosa por su estímulo.

A todos los médicos residentes que están y han estado a mi lado durante estos años, que son los verdaderos impulsores del avance de la Urología.

Al Dr. Miguel Camacho Herreros de recuerdo imborrable para todos nosotros por su amistad, de la que me congratulé, y por su visión de la vida.

Al Dr. Gabriel Usera, Patólogo de la casa con el que llevo trabajando todos estos años.

A Maria Jesús, mi mujer, por su inagotable estímulo y por el tiempo robado. A mis hijos Marta y Javier que me sabrán perdonar las horas que no les he dedicado.

A mis padres y a mi tía Elo

A Maria Jesús que ha recorrido el camino conmigo

ABREVIATURAS

AAS.- Ácido acetil salicílico

A.C.S.- American Cancer Society

AINE.- Antiinflamatorio no esteroideo

ANOVA.- Análisis de varianza

A.U.A.- American Urological Association

AP.- Anatomopatológico

A.P.- Diámetro anteroposterior

C.E.P.- Centro de Especialidades periféricas

C.M.- Comunidad de Madrid

COR.- Curva de Rendimiento Diagnóstico

CP.- Cáncer de próstata

DPSA.- Densidad de PSA

DPSAT.- Densidad de PSA de la Zona Transicional

E.- Especificidad

EEC.- Extensión extracapsular

EFM.- Estroma fibromuscular anterior

ETR.- Ecografía Transrectal

L.- Diámetro longitudinal

N.C.A.P.- National Cancer American Project

N.C.I.- National Cancer Institute

PIN.- Neoplasia intraprostática

PSA.- Antígeno prostático específico

PSAV.- Velocidad de PSA

ROC.- Curva de Rendimiento Diagnóstico

S.- Sensibilidad

T.- Diámetro transversal

TR.- Tacto rectal

VPN.- Valor predictivo negativo

VPP.- Valor predictivo positivo

VS.- Vesícula seminal

ZC.- Zona Craneal

ZP.- Zona Periférica

ZT.- Zona Transicional

ÍNDICE

2.2.5.6. Rendimiento diagnóstico general de la ETR en el diagnóstico del CP	36
2.2.6.- ETR y detección de la Extensión Extracapsular (EEC)	38
2.2.7.- ETR e invasión de vesículas seminales	40
2.3 .- ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)	43
2.3.1.- Introducción	43
2.3.2.- Factores que modifican la concentración de PSA	46
2.3.3.- Utilidad del PSA en el screening y diagnóstico precoz del cáncer de próstata	49
2.3.4.- Estrategias para aumentar la especificidad del PSA	51
2.3.4.1. Densidad de PSA	52
2.3.4.2. Velocidad de PSA	53
2.3.4.3. Rangos de PSA específicos por edad	54
2.3.4.4. Cociente PSA libre / PSA total	55
2.3.5.- Utilidad del PSA en el estadiaje del CP	56
2.4.- OTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	57

2.5 .- BIOPSIA DE PRÓSTATA	59
2.5.1.- Introducción	59
2.5.2.- Morbilidad de la biopsia prostática	60
2.5.3.- Biopsias sistemáticas de próstata	62
2.5.4.- Biopsias de la Zona de Transición	64
2.5.5.- Efectividad de las biopsias de próstata	65
2.5.6.- Significación patológica de las biopsias sistémicas	67
2.5.7.- La problemática de la rebiopsia	69
2.5.8.- Biopsias de reestadiaje	71
2.5.8.1. Biopsias de vesículas seminales	71
2.5.8.2. Biopsias del espacio extraprostático	72

II.-HIPÓTESIS DE TRABAJO

73-74

III.-MATERIAL Y MÉTODOS

75-119

I.- MATERIAL

75-90

1.- POBLACIÓN

75

1.1.- DATOS POBLACIONALES GENERALES

75

1.1.1.- Demografía estática	75
1.1.2.- Demografía dinámica	78
1.2.- PERIODO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO	79
2.- ECÓGRAFO TRANSRECTAL	87
3.- SISTEMA DE BIOPSIA	88
4.- PSA	89
II.- MÉTODOS	91-119
1.- PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DEL CP	91
2.- ESTRATEGIA DE ECOGRAFÍA Y BIOPSIA	94
2.1.- PREPARACIÓN DEL PACIENTE	95
2.1.1.- Historia y consentimiento informado	95
2.1.2.- Preparación intestinal	96
2.1.3.- Profilaxis antibiótica	96
2.2.- PROCEDIMIENTO DE LA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL	97

2.2.1.- Posición del paciente	97
2.2.2.- Tacto rectal previo	97
2.2.3.- Ecografía transrectal	98
2.2.3.1. Descripción técnica de ejecución	98
2.2.3.2. Correlación modelo anatómico	100
2.2.3.3. Estimación volumétrica	101
2.2.3.3.1. total	
2.2.3.3.2. de la glándula interna	
2.2.3.4. Medida de la densidad de PSA	102
2.2.3.5. Nódulos ecográficos	103
2.2.3.6. Otros aspectos de la ecografía	104
2.2.3.6.1. forma de la próstata	
2.2.3.6.2. litiasis prostática	
2.2.3.6.3. vesículas seminales	
2.2.3.7. Diagnóstico ecográfico	104
2.3.- REALIZACIÓN DE BIOPSIAS ECODIRIGIDAS	105
2.3.1.- Aspectos generales	105
2.2.3.2. Tipos particulares de biopsias	107
2.3.2.1. Biopsias sextantes	107
2.3.2.2. Biopsias de vesículas seminales	107
2.3.2.3. Biopsias del espacio extraprostático	108
2.3.2.4. Biopsias de la zona de transición	109
2.3.2.5. Biopsias dirigidas con tacto rectal	109

2.4.- CUIDADOS POSTBIOPSIA	110
2.5.- MANEJO DE LAS MUESTRAS HISTOLÓGICAS	110

3.- METODOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN Y ESTUDIO ESTADÍSTICO

113

3.1.- TIPO DE ESTUDIO	113
-----------------------	-----

3.2.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	113
----------------------------	-----

3.2.1.- Estadística descriptiva	113
---------------------------------	-----

3.2.1.1. Estadística básica	113
-----------------------------	-----

3.2.1.2. Tablas de contingencia	114
---------------------------------	-----

3.2.1.3. Box-Plot	115
-------------------	-----

3.2.1.4. Histogramas y diagramas	115
----------------------------------	-----

3.2.2.- Estadística analítica	116
-------------------------------	-----

3.2.2.1. Comparación de medias	116
--------------------------------	-----

3.2.2.2. ANOVA	116
----------------	-----

3.2.2.3. Curvas de rendimiento diagnóstico	116
--	-----

3.2.2.3.1. PSA	
----------------	--

3.2.2.3.2. DPSA	
-----------------	--

3.2.2.3.3. DPSA Zona de Transición	
------------------------------------	--

3.2.3.- Análisis de regresión logística	117
---	-----

IV.-RESULTADOS

120-210

1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SERIE	120
2.- CARACTERÍSTICAS ETARIAS	124
2.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS	124
2.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	124
3.- CARACTERÍSTICAS PLANIMÉTRICAS	
3.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS	128
3.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	129
3.3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA	136
4.- PSA Y DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO	
4.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS	137
4.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	139
4.2.1.- Estadística descriptiva básica	139
4.2.2.- Distribución de PSA en función del resultado	141
4.2.3.- Resultado biopsia en función del PSA	142
4.3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA	146
4.3.1.- Prueba T para PSA en función de la biopsia	146
4.3.2.- Curva de rendimiento diagnóstico del PSA	147

5.- DENSIDAD DE PSA	149
5.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS	149
5.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	150
5.2.1.- Distribución de la DPSA en función del resultado de la biopsia	150
5.2.2.- Resultado de la biopsia en función de los niveles de DPSA	151
5.3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA	153
5.3.1.- Curva rendimiento diagnóstico DPSA	153
5.3.2.- Curva rendimiento diagnóstico DPSA de la Zona Transicional	155
6.- TACTO RECTAL	157
6.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS	157
6.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	158
6.2.1.- Relación del tacto rectal y nivel de PSA	158
6.2.2.- Relación del tacto rectal y nivel de DPSA	162
6.2.3.- Resultado de la biopsia en función del nivel de induración	165

7.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL	167
7.1.- ETR Y RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO	167
7.1.1.- Estadística descriptiva	167
7.1.2.- Estadística analítica	168
7.2.- ETR Y TACTO RECTAL	169
7.3.- ETR, TACTO RECTAL Y ANATOMÍA PATOLÓGICA	170
7.4.- ETR, PSA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA	172
7.4.1.- Estadística descriptiva	172
7.4.2.- Estadística analítica	177
8.- GLEASON	179
8.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS	179
8.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	180
8.2.1.- Relación del Gleason con el nivel de PSA	180
8.2.2.- Relación del Gleason por rangos con PSA	182
8.2.3.- Relación del Gleason con el nivel de DPSA	184
8.3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA	186

9.- ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	187
9.1.- MODELOS LOGÍSTICOS PREDICTIVOS	187
9.2.- ANÁLISIS UNIVARIANTE	197
9.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE	198
9.3.1.- Consideraciones generales	198
9.3.2.- Curvas de rendimiento diagnóstico de los modelos multivariantes	201
 V.- DISCUSIÓN	 211-266
 VI.- CONCLUSIONES	 267-268
 VI.- BIBLIOGRAFÍA	 269-299

INTRODUCCIÓN

1.- ASPECTOS GENERALES

En las últimas cuatro décadas el cáncer de próstata (CP) se ha convertido en un problema importante de salud en las sociedades occidentales. El cáncer de próstata constituye hoy día en EE.UU , la neoplasia maligna más frecuente en el varón tras el cáncer de piel^{39,79}, habiendo desplazado al segundo lugar al cáncer de pulmón hasta hace pocos años la primera neoplasia en incidencia. En 1996 se diagnosticaron en EEUU 317.000 nuevos casos frente a los 132.000 documentados en 1992³²³. En Europa es el segundo cáncer en frecuencia suponiendo el 13% de la incidencia de todos los cánceres del varón⁷⁹ (fig.1). En España no existen hasta el momento datos concluyentes de incidencia de la enfermedad, conociéndose únicamente registros epidemiológicos en ciertas áreas sanitarias. En Zaragoza la incidencia informada en 1992 fue de 20,7/100.000⁷⁹. En el área 8 de la Comunidad de Madrid la incidencia informada en 1996 fue del 36,5 por 100.000 habitantes¹⁴.

El CP supone la segunda causa de mortalidad oncológica tras el cáncer de pulmón en los países industrializados suponiendo el 13% del total de causas de muerte por cáncer⁷⁸, habiéndose detectado un progresivo incremento de la mortalidad en los últimos 20 años³⁹ si bien existen datos recientes que apuntan a un descenso del 6,7% en la mortalidad desde 1991 a 1995¹²⁵. Existen dudas sin embargo, a la luz de los últimos datos conocidos, de que la masiva utilización del PSA en programas de screening haya sido el único determinante en este discreto descenso de la mortalidad, implicándose otros factores como los cambios en la atribución de la causa de

muerte, la disminución de la mortalidad en estadios avanzados, y otros aspectos epidemiológicos^{39,125,96}. En España la tasa de mortalidad comunicada es de 18,1 fallecimientos por 100.000 habitantes²⁰⁰.

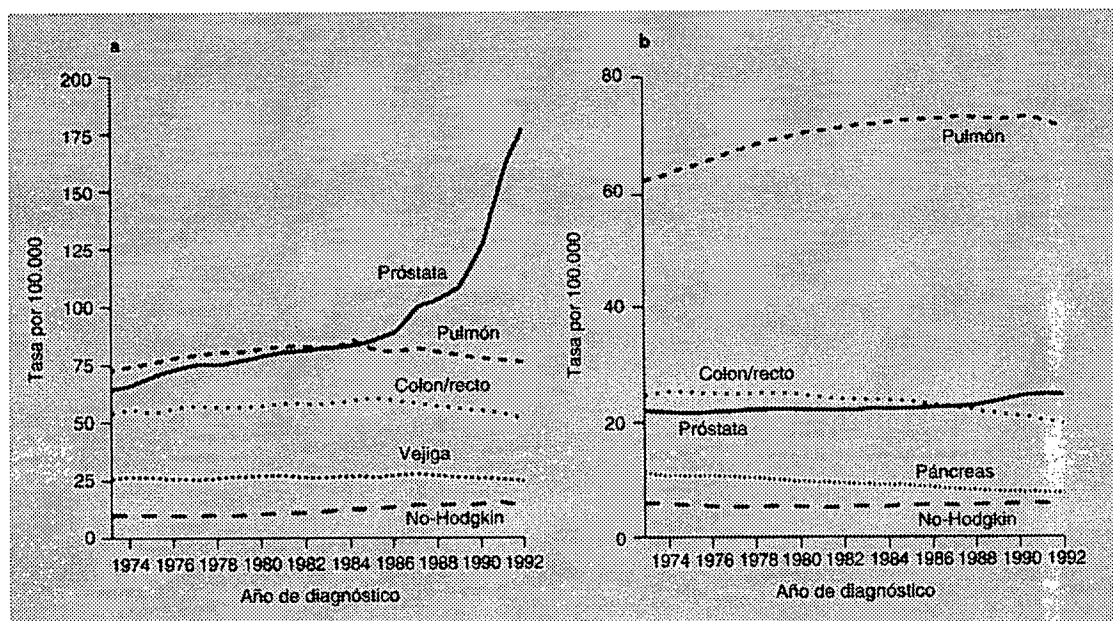


Figura 1.- Incidencia y mortalidad de las 5 neoplasias más frecuentes y letales. Tomado del Surveillance Epidemiology and End Results Programme de 1992¹⁸³

Hasta la aparición del PSA el diagnóstico clínico de sospecha del cáncer de próstata se ha sustentado en el **tacto rectal, (TR)**. La exploración digital minuciosa del urólogo seguida de la biopsia con aguja de las zonas induradas sospechosas ha sido tradicionalmente el método de diagnóstico universalmente utilizado. La seguridad, rapidez, y relativa facilidad de aplicación del TR como parte de una exploración física de rutina está bien establecidos. Su falta de sensibilidad y especificidad han hecho que utilizado de manera aislada no tenga éxito para detectar el cáncer en un estadio precoz.

La aparición con fines clínicos prácticos a finales de los 80 de la **Ecografía Transrectal (ETR)** revolucionó la capacidad de examinar un órgano tradicionalmente oculto a los medios de imagen convencionales. Tras unos controvertidos años de discusión acerca de la naturaleza ecográfica del cancer de próstata, la mejora de la técnica consensuó los patrones diagnósticos actualmente vigentes en todo el mundo¹⁷². La ETR, no obstante, como método independiente de despistaje no parece recomendable. Las razones son que es una modalidad que requiere más tiempo y trabajo que el tacto o la determinación de PSA, está sujeta a gran variación interobservador, y finalmente tiene un discreto VPP oscilante entre 11% y 63% según las series^{26, 67, 82, 83, 114, 137, 169, 262, 305}.

La importancia de la ETR , no obstante, no radica en su fiabilidad diagnóstica, dada la relativa inespecificidad de la técnica. **Su importancia viene dada como metodología concreta en la toma de biopsias prostáticas** al permitir dirigir la aguja con precisión a las áreas elegidas como sospechosas de malignidad, o a la asignación regularizada en la toma de biopsias aleatorizadas bajo visión ecográfica ³⁸.

Pero ha sido indudablemente la difusión clínica del **Antígeno Prostático Específico (PSA)** desde finales de los años ochenta lo que ha revolucionado el diagnóstico en fase precoz del carcinoma de próstata ^{207,242}.La

elevación en sangre de este marcador por encima de los valores establecidos se ha convertido junto con las anomalías en el tacto rectal en un test diagnóstico de primer orden en manos de especialistas y médicos generales. Las ventajas del método descansan en su sencillez, bajo coste, aceptabilidad, objetividad y reproducibilidad. Las críticas principales incluyen su baja sensibilidad y especificidad: hasta un 40% de hombres con cáncer de próstata confinado al órgano tienen niveles séricos de PSA normales²³⁰, mientras que se han encontrado niveles séricos por encima de lo normal que van del 21% al 53% en varones con HBP confirmada histológicamente^{12,92,142, 220}.

Así pues, el diagnóstico de sospecha del cáncer de próstata, dada la nula o inespecífica sintomatología que provoca este tumor, se sustenta hoy día, a pesar de sus limitaciones inherentes, en dos ejes: el tacto rectal, y la determinación de PSA como tests de primera línea. La combinación de ambas se ha demostrado imprescindible ya que según los datos de que disponemos un tacto rectal normal puede desestimar hasta un 40% de cánceres diagnosticables por PSA elevado⁴⁹, y si biopsiamos por debajo del umbral de 4 ng/ml a los pacientes con TR sospechoso la tasa de biopsias positivas alcanza el 13%⁴⁵.

Se considera a la **ETR un test de segunda línea** aplicable en caso de alteración de cualquiera de las pruebas anteriores. La ETR encuentra su mayor aplicación, como se ha mencionado, en la capacidad de vehicular los dispositivos de biopsia, permitiendo la correcta toma de biopsias a través de la imagen ecográfica.

En el momento actual, la biopsia prostática con aguja, ecodirigida, se considera el método diagnóstico más fiable para la detección del CP en varones en base a los hallazgos del tacto rectal y el PSA³⁸.

El crecimiento en el número de nuevos diagnósticos de cáncer de próstata ha sido exponencial en los últimos 25 años^{39,203}, lo cual puede ser explicado por cinco razones. De un lado el aumento de la expectativa de vida media de la población es un factor irrefutable en un tumor edad-dependiente como el cáncer de próstata. En segundo lugar se han implicado factores medioambientales y el incremento de la dieta grasa³⁸. En tercer lugar, se apunta al incremento de las RTU realizadas para el tratamiento de la HBP a finales de los 70 y principios de los 80²⁴². El desarrollo de la ETR y de las biopsias con pistola automática también ha contribuido a diagnosticar más cánceres²⁰³. Pero sin duda, el factor que más ha contribuido al despegue de la incidencia han sido los programas de screening y diagnóstico precoz propiciados en la última década tras la difusión del empleo del PSA^{52,67,219, 242}, si bien la mayor incidencia de CP relatada comenzó antes de la implantación generalizada del PSA en 1988³⁹.

No obstante, el diagnóstico en fase precoz del CP plantea varios interrogantes. **El primero es si el CP plantea un serio problema de salud.** Los datos parecen así indicarlo. El CP es en estos momentos, como se ha comentado, el cáncer interno más frecuente en EE.UU³⁹, con un crecimiento sostenido y progresivo desde 1975³²³ y la incidencia en Europa, aún siendo

menor, supone 89.000 nuevos diagnósticos anuales en los cinco mayores países del continente representando el 13% del total de incidencias tumorales⁷⁹. Es así mismo la segunda causa de mortalidad por cáncer en el varón^{29,78,183} suponiendo en 1996 el fallecimiento de 41.400 varones en EE.UU⁷⁹, con un incremento anual de mortalidad del 5,1% desde 1965³²³ siendo el responsable del 8,6% del total de causas de muerte por cáncer²⁶⁵.

Para un varón de 50 años el riesgo de desarrollar un CP en su vida se estima en el 42%, el riesgo de desarrollar un tumor clínicamente significativo del 6,1% y de fallecer del mismo de un 2,9%^{29,264}.

La segunda cuestión que se plantea es si con los medios de diagnóstico utilizados somos capaces de detectar tumores en estadios precoces potencialmente curables. La utilización de la triada tacto rectal, PSA y ETR ha incrementado claramente nuestra capacidad de diagnosticar tumores en estadios más precoces⁵². En 1964 sólo el 20% de los CP eran localizados, y en 1980 los resultados de la Encuesta Nacional del Cáncer en EE.UU. demostraron que aproximadamente la mitad de los casos diagnosticados eran clínicamente avanzados con metástasis en el 30% de los pacientes³⁸ y una supervivencia media a pesar del tratamiento de 36 meses. Por contra, el último estudio de la American Cancer Society National Cancer Detection Project utilizando PSA, TR y ETR en población de screening demuestran que menos del 9% de pacientes diagnosticados presentan un tumor clínicamente avanzado²⁰³.

Como consecuencia del rendimiento diagnóstico actual, **la siguiente pregunta que cabe hacerse es si los cánceres que tratamos de**

diagnosticar precozmente, y los detectados con programas de screening son cánceres clínicamente relevantes y causen morbimortalidad a los pacientes. Es conocido que hasta un 38%^{104,149,189} de los varones mayores de 50 años tienen focos asintomáticos de cáncer de próstata reconocible en las series de autopsia^{104, 149}. Sin embargo, sólo un 8% de la población masculina tendrá CP clínicamente detectable en su vida, y solo el 3% morirá de esta enfermedad¹⁸³. Esta elevada prevalencia y baja incidencia clínica, es un rasgo particular en esta neoplasia donde conviven dos conceptos muy diferentes en función de su potencial biológico: el CP *“latente o histológico”* y el CP *“clínico o significativo”*. Es sabido, así mismo, el lento crecimiento de este tumor que ha motivado la sugerencia de algún autor que ha dicho que “algunos hombres tienen mayor probabilidad de morir con el cáncer que de su cáncer de próstata”²⁶⁴.

El problema que se plantea con el diagnóstico temprano del CP en estas circunstancias es el de la sobredetección, es decir el diagnosticar tumores que no llegarán a causar morbilidad importante o la muerte de los pacientes, con la consiguiente repercusión en morbimortalidad que supone el sobretatamiento y la enorme carga financiera en la población general. Los datos disponibles son muy diversos. Hanley y Mcgregor estiman que por cada cáncer fatal detectado en un screening entre 50 y 69 años, otros 5,4 no causarían la muerte de los pacientes si se dejaran sin tratar¹²⁶.

Son más las aportaciones que indican que entre el 84-97% de los cánceres detectables con los métodos actuales son clínicamente importantes, tienen posibilidad de progresar y de causar daño al individuo afectado en base al volumen tumoral^{86,89,223,264,277}.

La última cuestión a análisis es que dado que estamos incrementado el diagnóstico en fases precoces, **cabe preguntarse si estamos en disposición de ofrecer tratamientos efectivos en estas fases.**

Desgraciadamente, y a la espera de la conclusión del estudio PIVOT (Prostate Intervention versus Observational Therapy), no se ha completado todavía un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, que tenga como objetivo la mortalidad específica por cáncer, por lo que desconocemos si una terapia agresiva aumentará la supervivencia de nuestros pacientes en fases precoces. Para algunos autores la existencia de tumores de bajo grado no constituye una pérdida de años de vida, mientras que en tumores de alto grado la pérdida puede ser superior a 8 años⁶. Otros, como Chodak, en un análisis de 828 hombres afirma que el riesgo de morir por CP fue diez veces mayor en tumores de alto grado seguidos sólo con vigilancia, prediciendo que un 8-10% más de hombres morirían respecto a los tratados con prostatectomía radical o radioterapia⁶⁰. Se ha calculado que los hombres tratados conservadoramente durante 15 a 20 años pueden tener un 50% de posibilidades de morir por CP si no lo hacen por otras causas⁶¹. Por otro lado, Johansson y cols. siguieron a 233 pacientes ancianos con tumores localizados y la mayoría bien diferenciados, tratándose la progresión únicamente con tratamiento hormonal. Sólo un 10% murieron de cáncer de próstata, haciéndolo el 84% por otras causas. La tasa de supervivencia a 10 años sin progresión fue del 55%¹⁴⁶. En un estudio similar de Adolfsen con 172 hombres con CP bien o moderadamente diferenciado T1-T3NxM0 la supervivencia específica de la enfermedad fue del 80% a 10 años, muriendo más pacientes por causas diferentes⁴.

Parece pues que edad y grado histológico son dos factores de primera magnitud a considerar en la evolución de la enfermedad.

El despistaje o screening del CP se define como un programa sistemático de detección de la enfermedad en una muestra adecuada de hombres asintomáticos con el objetivo de reducir la mortalidad a causa del proceso. Es preciso diferenciar este término del de diagnóstico precoz (ambos términos se confunden en la literatura), dirigido a poblaciones de riesgo, como pueden ser los antecedentes familiares, o afroamericanos en EEUU, y del diagnóstico en población referida, el más extendido en la práctica clínica y que incluye a la población sintomática. En todos los casos PSA y tacto rectal son los test de inicio, siendo la alteración de uno o ambos lo que condicionará la biopsia prostática generalmente ecodirigida.

Por las razones expuestas con anterioridad, el screening o despistaje del CP en población asintomática, es un tema controvertido. Sus defensores argumentan la no existencia de terapia efectiva cuando el CP es avanzado, que el empleo de tests simples e inócuos como el TR y el PSA diagnostican más tumores organoconfinados y que existen tratamientos efectivos para estas fases precoces. La principales razones esgrimidas en su contra se basan en la falta de evidencia de que la terapia precoz aumente la supervivencia, de que aproximadamente un 7% de pacientes podrían recibir tratamiento innecesario para una neoplasia insignificante y por último en el enorme coste económico que supone (se calcula que un programa de

screening y tratamiento en todos los americanos por encima de 50 años costaría entre 18 y 26 millones de dólares)¹⁷⁹.

Los principales programas de despistaje de CP fuera de nuestro país arrojan unas tasas de detección de la enfermedad entre el 1,3% y el 3,6%^{35,49, 82,121,172,203,267}. En nuestro país, el único estudio publicado es el de Getafe sobre 2.576 pacientes con una tasa de detección final de 1,28% (6,81 biopsias por tumor diagnosticado)¹⁹⁷.

Hasta la consecución de datos concluyentes que avalen las ventajas de los programas de detección masiva en población sana su realización debe ser cuestionada.

Mayor trascendencia en la práctica clínica tienen el diagnóstico de la enfermedad en población referida sintomática. Desde el estudio pionero de Cooner⁶⁷ en 1990 sobre 1837 pacientes utilizando TR, PSA y ETR, numerosas aportaciones han surgido en esta década acerca de la distinta efectividad de los test diagnósticos por separado y en conjunto^{67,83,122,137,262}.

Las tasas de detección de enfermedad en población referida oscilan desde el 6,7%¹⁷⁴ hasta el 54%²⁹⁶ situándose la mayoría de los estudios entre el 30% y el 40%^{83,137,262}. Existen, sin embargo, entre las distintas series diferencias metodológicas acusadas que hacen difícil el análisis uniforme de los datos. Así por ejemplo, en la serie de Cooner⁶⁸ sólo fueron biopsiados los nódulos hipoecoicos. Posteriores series que incluyeron ya las biopsias sistemáticas, presentan diferentes técnicas de ecografía, de biopsia (transrectal vs transperineal, por cuadrantes o sextantes, sagital o parasagital) o distintos puntos de corte de PSA (4 ó 10 generalmente).

La siguiente tabla (tabla 1) hace referencia a la incidencia de CP en las principales series internacionales.

Tabla 1.- Incidencia de cáncer de próstata en series internacionales de población referida y de screening

Autor	Porcentaje
Lepor ¹⁷⁴	6,7%
Vallancien ^{*305}	14%
Cooner + ⁶⁸	14,5%
Gohji ¹¹⁴	14,6%
Egawa (screening) ⁸²	16%
Oesterling ²²¹	20%
Catalona (screening) ⁴⁹	22%
Gil (Gr. Coop. Eur.) ⁶⁹	22,3%
Shinohara * ²⁷³	25%
Ellis ⁸³	25,3%
Brawer (screening) ³⁵	30,5%
Rommel ²⁵⁸	31%
Billebaud ²⁶	32,3%
Hammerer ¹²²	45%
Babaian ¹⁶	45,2%
Terris ²⁹⁶	54%

* con tacto rectal negativo

+ biopsia sólo de nódulos hipoecoicos

La situación en nuestro país tampoco ayuda en el análisis crítico de los datos. Sobresalen sobre el resto, dado el número de pacientes analizados, la serie del Hospital Miguel Servet²⁶² con 1000 pacientes incluidos y la serie del Hospital Gregorio Marañón¹³⁷ con 684 pacientes, 427 de los mismos biopsiados. No obstante, existen entre ambas series apreciables diferencias metodológicas.

El resto de estudios publicados en nuestro país en población referida no son relevantes en función del escaso número de pacientes incluidos (entre 94 y 118)^{97,99,144}. Mención aparte merece la serie del Hospital del Mar con 595 pacientes (208 biopsiados) al tratarse de un cribado oportunístico¹⁰⁹.

La siguiente tabla expone los datos de las series nacionales publicadas.

Tabla 2.- Incidencia de cáncer de próstata en series nacionales de población referida

Autor	Porcentaje
Mtnez. Hurtado ²⁰⁰	56%
Gelabert Mas * ¹⁰⁹	51%
Sanz Vélez ²⁶²	42,5%
Herranz Amo ¹³⁷	42%
Fdez. Arjona ⁹⁷	38%
Isa Kroon ¹⁴⁴	31%
Fdez. González ⁹⁹	24,3%

* cribaje oportunístico

En la práctica clínica cotidiana la detección precoz de CP se están nutriendo de pacientes con PSA elevado, fundamentalmente con PSA

intermedio entre 4 y 10 ng/ml. La carencia de especificidad de este marcador organoespecífico hace que esta franja esté ocupada por muchos varones afectados de HBP proceso que por ende presenta similar distribución etaria que el CP. Por esta razón el diagnóstico de CP en varones con PSA entre 4 y 10 ng/ml sigue siendo una de las cuestiones más debatidas y que mayor interés despiertan. Parece obvio que biopsiar a todos los pacientes por encima de 4 ng/ml elevará el número de diagnósticos positivos de cáncer. Por contra la biopsia sistemática entre 4 y 10 ng/ml supone un excesivo número de biopsias innecesarias que en la mayoría de las series supera el 50%, en función de la baja especificidad del test^{36,49,68,83,137,262}.

En este sentido, las dos estrategias que más éxito han tenido en el intento de mejoría de la especificidad del PSA han sido la densidad PSA (DPSA) y la determinación de la fracción de PSA libre como se comentará con más detalle.

La situación diagnóstica se complica, según se ha referido, si tenemos en cuenta que entre un 4,76% y un 40%^{3,99,114,122,217,232}, de tumores hallados en piezas de prostatectomía radical aparecen en varones con PSA basales < 4 ng/ml, lo que confiere al tacto rectal una capital importancia en el planteamiento diagnóstico inicial. Se ha referido inclusive una tasa de detección del CP del 22% con biopsia sistemática en población asintomática con biopsia entre 2.6-4 ng/ml independientemente del tacto rectal⁵⁵.

Rentabilidad diagnóstica al margen, el urólogo no debe olvidar el coste económico y el coste emocional que supone la biopsia de próstata en nuestros pacientes. Es preciso realizar una media de 2,5 y 3,5 biopsias para

diagnosticar a un paciente con cáncer de próstata en población referida sintomática. El 60-70% de los varones sometidos a estudio no tienen tumor tras ser sometidos a una biopsia de próstata. Pero entre el 14% y el 40.3% de ellos tendrían cáncer si se les realizase una segunda toma de biopsias^{85,101,135, 156,238}. Y esa proporción aumentaría (aunque muy levemente) en un tercer set de muestras histológicas^{101,206}. Sin embargo, aunque mínima, la biopsia de próstata ocasiona morbilidad, y la confianza y aceptación del paciente decrecen al mismo ritmo que nuestro entusiasmo en perseguir la enfermedad oculta.

A tenor de la información disponible, algunas cuestiones que plantea el debate del diagnóstico del CP, las podemos responder de manera más o menos satisfactoria. Así por ejemplo, parece haber evidencia de que estamos diagnosticando tumores en estadios más precoces, potencialmente curables, con el empleo del TR, PSA y ETR, y de que los tumores que diagnosticamos son en su gran mayoría significativos o relevantes, y por lo tanto pueden causar morbimortalidad a nuestros pacientes.

Por contra, otras cuestiones no están satisfactoriamente respondidas.

Queda por definir la actuación concreta en los valores intermedios de PSA que se solapan con los de la HBP dada la inespecificidad de los test aplicados. Tampoco es concluyente el número de biopsias precisas para el diagnóstico y la influencia que tienen la edad y el volumen glandular sobre el mismo. Es preciso evaluar de manera más categórica las indicaciones de la rebiopsia y sobre qué pacientes realizarlas.

Si bien existe abundante (aunque heterogénea) aportación bibliográfica del problema fuera de nuestras fronteras, en nuestro país únicamente dos estudios de cierta entidad han pretendido responder a estos interrogantes, y entre ambos se observan diferencias metodológicas apreciables.

No existe así mismo en nuestro medio aportación alguna en cuanto a la creación de un modelo diagnóstico predictivo logístico que pueda ayudar al urólogo y al paciente a la toma de decisión sobre la necesidad de ser biopsiado.

El objetivo del estudio prospectivo que presentamos intenta responder a algunas de las cuestiones anteriormente planteadas y que se resumen en la **metodología de la indicación y efectividad del diagnóstico del cáncer de próstata mediante biopsia ecodirigida**, realizado en una población homogénea, correspondiente al área sanitaria 11 de Madrid cuyo tamaño muestral es el mayor, a tenor de la bibliografía consultada, en el ámbito nacional hasta el momento actual. Se pretende también la creación de un modelo logístico diagnóstico sencillo con suficiente capacidad predictiva que ayude a la hora de decidir la actitud ante la eventual realización de biopsia prostática.

2.- MODALIDADES DIAGNÓSTICAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

2.1.- TACTO RECTAL

Hasta la aparición del PSA, el diagnóstico precoz del CP descansaba únicamente en la realización del tacto rectal. Su facilidad de ejecución y bajo coste, contrastan con la escasa reproductibilidad de la prueba y la dependencia que tiene del examinador²⁷⁸.

El valor predictivo positivo (VPP) para el TR (la probabilidad de tener cáncer con el test positivo) oscila entre el 17% y el 73%, dependiendo del grado de sospecha del CP o si la población es de screening o referida^{49,68,83,100,162}. Este valor de predicción tan bajo del tacto rectal es justificado porque diversas alteraciones de la glándula prostática, como infartos, litiasis, focos de prostatitis, etc. pueden generar un aumento de consistencia de la misma, eje central de sospecha en la exploración rectal¹⁷⁰.

La sensibilidad del TR tampoco es muy elevada. Un TR normal deja sin diagnosticar entre un 6%²⁶² y un 45%^{49,83} de cánceres encontrados por biopsia en función de una elevación del PSA.

Es también conocido, que el tacto rectal es una técnica poco sensible para determinar la presencia o ausencia de extensión extracapsular (EEC),

reportada en el 13-26% de los estadios T1 y en 22-63% de los estadios clínicos T2 en las piezas quirúrgicas^{194,224}. Entre el 64% y el 100% de los pacientes son infraestadiados con el tacto rectal^{129,136,224,239,259}, mientras que sólo se produce supraestadiaje entre el 3%¹³⁶ y el 6% de los pacientes¹²⁹. El TR predice la EEC en el 36% de los casos¹⁹⁶. El VPP del tacto rectal para predecir la extensión del cáncer es similar al de la ETR según los datos de la literatura^{196,261,275}.

Dada la baja rentabilidad diagnóstica, el tacto rectal no debe ser utilizado de manera aislada en los pacientes con CP candidatos a prostatectomía radical¹³⁶.

Son numerosas las aportaciones de la literatura en las cuales el VPP del TR es inferior al del PSA^{35,49,83}. No obstante, las series más relevantes de nuestro entorno en población referida otorgan un VPP al TR superior al del marcador (54,9%²⁶² y 73%¹³⁷ del TR frente al 43%²⁶² y 46,8%¹³⁷ del PSA).

Es conocido que por debajo de 4 ng/ml subyace un importante cantidad de CP. Destaca por su cantidad el estudio de la Universidad de Washington sobre 2.703 hombres sanos con PSA < 4 ng/ml y alguna alteración en el tacto que demuestra un porcentaje de detección de CP del 13% que corresponde al VPP del TR en dicho intervalo. Desglosado por subgrupos, entre 0-1 ng/ml el VPP es del 5%, entre 1,1-2,5 es del 14% y entre 2,6-4 ng/ml el VPP llega a 30%. En el 82% de los casos es CP estaba confinado al órgano⁴⁵.

2.2.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

2.2.1.- INTRODUCCIÓN

La Ecografía Transrectal (ETR) de la próstata ha revolucionado la capacidad de examen de este órgano de difícil acceso a otras modalidades diagnósticas. Otras aproximaciones de imagen a la próstata pueden ser obtenidas por ecografía transabdominal, ecografía transperineal (útil en pacientes sin recto)¹⁷³ o endouretral, si bien ninguna de ellas permite la excelente visualización que permite la ecografía transrectal de la próstata, vesículas seminales y espacio periprostático

Si bien hay un número importante de indicaciones para la técnica, la ETR encuentra su mayor aplicación, unida en este caso a la biopsia, en la evaluación del varón con sospecha de CP. Este procedimiento rápido, generalmente bien tolerado, y con una disponibilidad en aumento, supone un test de segunda línea ante la sospecha de CP proporcionada por los hallazgos de tacto rectal y PSA, debiendo ser considerado hoy día el “*gold standard*” en el diagnóstico del cáncer de próstata.

2.2.2.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ETR

En 1880, los hermanos Curie descubrieron las propiedades del cristal piezoeléctrico y sus capacidades para generar y detectar ultrasonidos¹³⁸.

Dussik en Austria en 1937 realizó la primera aplicación médica de los

ultrasonidos que se recoge en la literatura utilizando un transductor para la localización de los tumores cerebrales a principio de la década de los años cuarenta¹⁹⁸.

Las primeras referencias sobre ecografía de próstata se deben a Takahashi en 1963^{291,292}, quien obtiene el primer registro ecográfico de la glándula, aunque no útil clínicamente dada la mala calidad de las imágenes.

Watanabe en 1967³¹⁴ obtiene las primeras imágenes de utilidad clínica con el paciente sentado en una silla y el transductor cubierto por un balón con agua.

El desarrollo tecnológico y la difusión clínica de la ecografía transrectal se debe sin lugar a duda al japonés Watanabe quien en años sucesivos, hasta 1975, difunde el equipo de las características mencionadas, proyectando posteriormente las posibilidades de la técnica³¹⁵⁻⁷. A partir de estas investigaciones la ultrasonografía transrectal se difunde rápidamente: en 1973 King y asociados¹⁵⁹ con un equipo similar al japonés aportan sus primeras experiencias en Estados Unidos, siendo en Europa pioneros los autores daneses, con Holm²⁹⁰ y Hastak¹³¹ a la cabeza.

En nuestro país se hace ostensible el interés por la ecografía transrectal, especialmente por Espuela, con una primera comunicación en 1982⁹⁴. Boronat³⁰ realiza una descripción de la ecografía endocavitaria en una publicación nacional.

Desde un punto de vista técnico, inicialmente en la historia de la Ecografía Transrectal se utilizaron transductores de 3 MHz, con imágenes

exclusivamente transversales que proporcionaban información sólo acerca del tamaño y de la forma de la próstata¹⁷².

A finales de los 70 y comienzos de los años 80 se introdujeron la escala de grises y los escáneres transversales¹²⁸. Fue así posible la visualización de la arquitectura prostática interna, distinguiendo dos zonas: la glándula interna, y la glándula externa¹⁷². En esta época, la mayoría de los autores asumía que los cánceres de próstata eran hiperecóticos en las imágenes ecográficas.

En 1985 los estudios se comenzaron a realizar con 5 Mhz y en ambos planos, y no sólo en el eje transversal, lo que contribuyó decisivamente al cambio de la naturaleza hiperecótica de los cánceres¹⁶⁸.

En 1986 se introdujeron los equipos de 7 MHz permitiendo el reconocimiento de la anatomía zonal de la próstata, fundamentalmente debido a la importante mejora de las imágenes, pudiendo correlacionarlo con el modelo anatómico más universalizado de McNeal¹⁹¹.

En 1988, con dos años de experiencia en estos equipos de alta definición, **es de aceptación generalizada la hipogenicidad de la mayoría de los cánceres de próstata**^{67,170}.

2.2.3.- INDICACIONES DE LA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

Las indicaciones apropiadas para la realización de ETR, unida a la toma de biopsias ecodirigidas, que podemos recoger en la literatura siguiendo la clasificación de Herranz Amo¹³⁸ son:

A.- DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1. Pacientes con elevación del PSA.
2. Pacientes con próstatas sospechosas al tacto rectal (induración, asimetría, irregularidad...).
3. Historia familiar positiva de cáncer de próstata.
4. Pacientes con biopsias dirigidas por tacto negativas.
5. Hallazgo de nódulos intraprostáticos en ecografías externas o CT.
6. Pacientes con cancerofobia en alteraciones psicológicas.

B.- ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

- 1.- Tras el descubrimiento incidental de CP en pieza de adenomectomía o RT²⁹⁵.
2. Diferenciación de estadios clínicos T2 y T3, cuando el establecimiento de afectación capsular puede modificar la terapia ofertada.

C.- MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1. Seguimiento de los pacientes con CP tras Radioterapia, ante sospecha clínica de progresión o elevación de PSA¹⁴⁸.
2. Seguimiento tras prostatectomía radical ante sospecha clínica de recurrencia o elevación de PSA^{228, 272}.
3. Seguimiento de los pacientes sin tratamiento hasta progresión.

D.- CÁLCULO VOLUMÉTRICO PROSTÁTICO PREVIO A CIRUGÍA²,

186,234

E.- OTRAS INDICACIONES

- 1.- Estudio de hemospermia³⁸
- 2.- Evaluación de prostatitis^{2,95,138}
- 3.- Diagnóstico y drenaje de abscesos prostáticos^{2, 46,56}
- 4.- Estudio de ciertos tipos de infertilidad^{38,138}
- 5.- Pacientes metastásicos con cáncer primitivo desconocido³⁸
- 6.- Biopsias transrectales de tumoraciones pelvianas
- 7.- Sintomatología prostática o seminal no explicada³⁸
- 8.- Drenaje de abscesos pelvianos
- 9.- Punción ecodirigida de globos de sonda retenidas¹¹⁸
- 10.- Radioterapia intersticial ecodirigida de la próstata²⁸⁸
- 11.-Crioablación prostática ecodirigida³²
- 12.- Estudio de incontinencia urinaria femenina⁹⁸
- 13.- Estudios videourodinámicos¹³

14.- Control ecográfico de prótesis intraprostáticas¹³⁵

15.- Uretrotomía interna bajo control ecográfico⁷

2.2.4.- CORRELACIÓN ECOGRÁFICA CON EL MODELO

ANATÓMICO

2.2.4.1. Modelos anatómicos de la glándula prostática. Revisión histórica

El eminente urólogo hispano-cubano J. Albarrán en un estudio sobre la anatomía macroscópica de la glándula hipertrofiada, publicado en 1902⁵, describe las glándulas periuretrales, situadas en el espesor de la musculatura lisa de la cara posterior de la pared uretral, desde el cuello vesical hasta el verumontanum, como uno de los orígenes de la HBP.

Posteriormente Loswley, en 1912, basándose en el estudio de embriones y fetos, publica su modelo de anatomía lobular de la próstata, dividiéndola en 5 lóbulos: anterior, medio, posterior y 2 laterales, si bien este modelo no se ha podido reproducir en la próstata adulta³¹⁰.

En 1948 Huggins y Webster demuestran la existencia de un lóbulo posterior que puede ser el asiento de cáncer de próstata¹³⁸.

En 1953, Gil-Vernet¹¹¹ realiza la primera descripción anatómica completa de la próstata en su extensa obra titulada "Patología Urogenital: Biología y Patología de la próstata", que incluye además una minuciosa descripción de su embriología, anatomía prepuberal, fisiología y patología. Basándose en secciones histológicas de glándulas prostáticas de fetos, niños y adultos, Gil-Vernet divide la próstata en 3 zonas glandulares en función de la desembocadura de sus conductos glandulares en la uretra: glándula caudal,

glándula craneal, y glándula intermedia¹¹¹. En resumen, el modelo de Gil-Vernet presenta una glándula craneal imbuída en una glándula caudal y otra intermedia¹³⁸. Estas 3 áreas glandulares tienen una concavidad en forma de media luna y una situación anterior que está en contacto con el esfínter periuretral. La uretra vista sagitalmente es curva con concavidad anterior, existiendo una dilatación a la altura del utrículo o seno prostático. La parte proximal de la uretra, desde el cuello vesical hasta el utrículo, está rodeada por un denso esfínter, denominado preprostático, con el fin de evitar la eyaculación retrógrada.

En 1954, Francks¹⁰³ plantea un modelo concéntrico glandular, con una parte posterolateral en cuyo interior se haya la glándula interna, lugar de origen de la hiperplasia benigna.

McNeal¹⁸⁸ en 1968, publica por primera vez su modelo zonal anatómico de la próstata, complementando y ampliando la descripción inicial en 1981¹⁹¹. Este concepto anatómico ha sido confirmado por Lalander¹⁶⁵ en 1981.

La relevancia, y la aceptación universalizada del modelo anatómico de McNeal por la comunidad urológica, hace de este modelo el patrón referencial de la anatomía zonal de la próstata.

2.2.4.2. Modelo anatómico de McNeal

McNeal describe **3 grandes ZONAS GLANDULARES y 1 ZONA NO GLANDULAR** , denominada **ESTROMA FIBROMUSCULAR**

ANTERIOR, en la próstata adulta^{188,191}. En esta distribución zonal, la clave para entender la anatomía de la próstata es la uretra prostática, que no es un tubo recto, si no que se angula 35° en su punto medio, dividiéndola en dos segmentos de igual longitud, el segmento PROXIMAL, y el segmento DISTAL, el primero en disposición anterior al curso del segundo. El verumontanum marca el origen del segmento distal, en el cual está incluido (fig. 2). La uretra distal recibe los dos conductos eyaculadores así como los ductos del 95% de la glándula prostática.

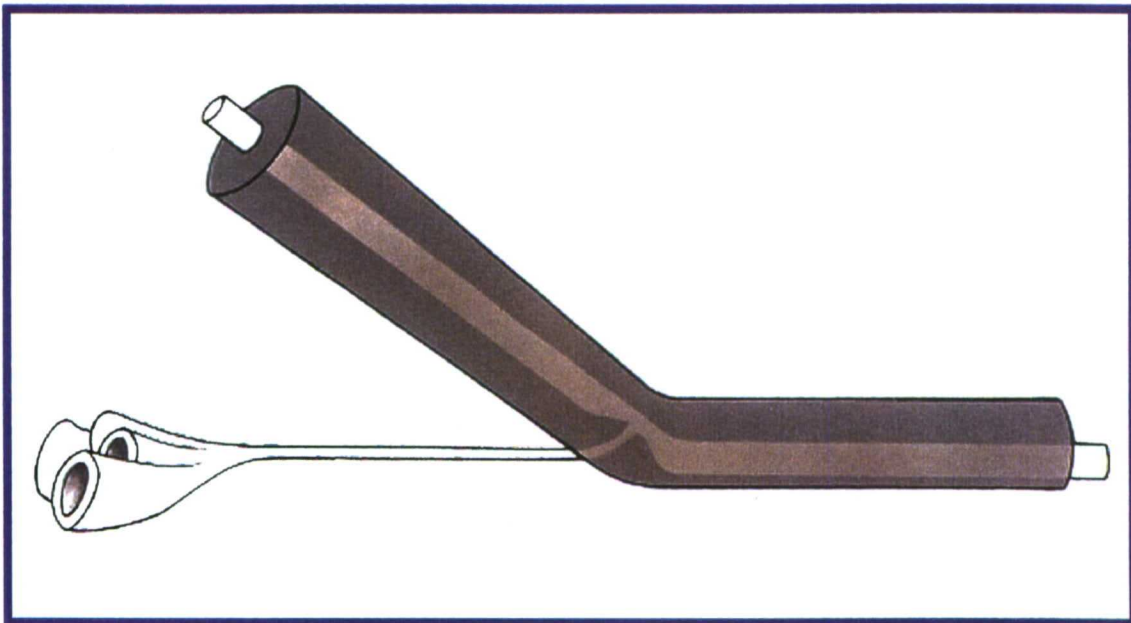


Fig. 2.- Disposición anatómica de la uretra como eje del esquema zonal de McNeal. Existe una angulación de 35° en la mitad de la longitud de la uretra prostática, inmediatamente proximal al verumontanum. Los dos conductos eyaculadores transcurren en un plano paralelo a la uretra distal

La distribución zonal que se expone a continuación se puede observar en las figuras 3, 4 y 5.

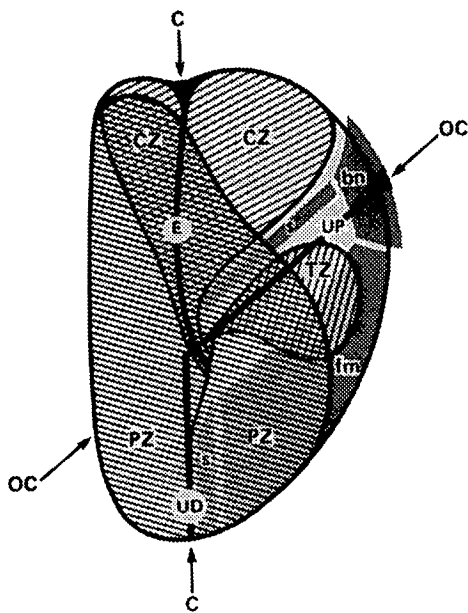


Figura 3. Tomado de McNeal.

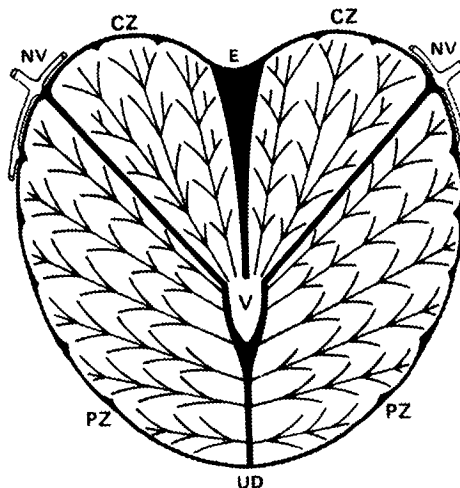


Figura 4.- Tomado de McNeal.

Fig.3.- Diagrama sagital del segmento uretral distal (UD), proximal (UP) mostrando sus relaciones en una sección sagital con los elementos no glandulares : cuello vesical (bn), estroma fibromuscular anterior (fm), esfínter preprostático (s) y esfínter estriado distal (s). CZ: zona craneal. PZ: zona periférica. OC: plano coronal oblicuo.

Fig. 4.- Sección coronal de la próstata que muestra la localización de la zona craneal (CZ) y zona periférica (PZ) en relación al segmento uretral distal (UD), verumontanum (V) y conductos eyaculadores (E). Obsérvese los patrones de distribución de los ductus prostáticos.. NV: pedículo neurovascular.

ZONA PERIFERICA.-

La zona periférica (ZP) presenta la forma de la proa de un barco y forma la parte posterior de la glándula prostática, extendiéndose más adelante hacia el vértice, hasta rodear completamente la uretra en la vecindad del vértice (fig-5). Comprende las superficies laterales, dorsal y apical de la próstata. Es la zona mayor, comprendiendo cerca del 70% de la masa glandular prostática, y está compuesta por glándulas pequeñas y uniformes, cuyos conductos desembocan en la uretra distal, y se cree que su origen deriva del seno urogenital¹⁹². La ZP representa la localización más frecuente

del cáncer de próstata^{172,192} albergando aproximadamente un 70% de neoplasias; es así mismo la zona más susceptible a la inflamación¹⁸⁸. La zona periférica es idéntica a la glándula caudal del modelo anatómico de Gil-Vernet¹¹¹.

ZONA CENTRAL.-

La zona central (ZC) comprende el 25% del tejido glandular prostático. Es la cuña de tejido situada por detrás del segmento uretral proximal que rodea los conductos eyaculadores en su trayectoria hacia el verumontanum, formando una estructura piramidal o cónica en la base de la próstata, estrechándose hasta formar un ápex (fig-5). Histológicamente, las glándulas son más grandes y menos uniformes, y sus ductus drenan en la uretra proximal en una minúscula área inmediatamente alrededor de la desembocadura de los conductos eyaculadores en el veru montanum^{155,192}. El punto en el que las vesículas seminales y conductos deferentes penetran en esta zona, para formar los conductos eyaculadores, se denomina pico de las vesículas seminales, y constituye un punto de debilidad anatómica. Se denomina espacio extraprostático invaginado a la prolongación de tejido periglandular al interior de la próstata siguiendo el trayecto de los conductos eyaculadores, constituyendo otro punto de debilidad anatómica.

Aproximadamente un 10% de los cánceres se originan en esta zona^{172,192} que es también resistente a la inflamación .

La zona central es similar a la glándula antómica del modelo de Gil-Vernet cuando no existe lóbulo medio¹³⁸.

ZONA DE TRANSICION.-

La zona de transición (ZT) y una pequeña fracción de la misma denominada GLANDULAS PERIURETRALES suponen el 5% y 1% respectivamente del volumen glandular total, y son el sitio exclusivo de formación de la HBP cuando ésta se desarrolla (fig-5)^{155,190,192}. La ZT cuando se hipertrofia con la edad y bajo el influjo androgénico, forma los que conocemos quirúrgicamente como los lóbulos laterales, mientras que la hipertrofia de las glándulas periuretrales forma lo que comunmente denominamos el lóbulo medio¹⁵⁵. La ZT rodea parcialmente el esfínter preprostático y la uretra proximal y por lo general está separada de las zonas periférica y central por una banda fibrosa, distinguible generalmente en la ecografía y que cuando se produce el desarrollo de la HBP constituye lo que denominamos cápsula quirúrgica, situada entre el adenoma y la próstata propiamente dicha. Los ductus principales de la ZT se extienden lateralmente alrededor del borde distal del esfínter preprostático, curvándose anterior y medialmente. En esta zona se desarrollan el 20% de los cánceres de próstata¹⁹³.

La zona transicional es similar a los 2 lóbulos laterales subesfinterianos del modelo propuesto por Gil-Vernet¹¹¹.

TEJIDO NO GLANDULAR.-

Supone aproximadamente un tercio del volumen prostático total¹⁵⁵. Está compuesto según McNeal¹⁹² **por el esfínter preprostático, esfínter estriado, estroma fibromuscular anterior y la cápsula prostática.**

ESFÍNTER PREPROSTÁTICO.-

Es, como hemos referido, una fina lámina de músculo liso que rodea la uretra proximal lateral y posteriormente, cuya función es la de evitar la eyaculación retrógrada, así como mantener el tono de cierre de la uretra proximal¹⁹².

ESTROMA FIBROMUSCULAR ANTERIOR.-

Se trata de una continuación del músculo detrusor que se extiende por la superficie anteromedial de la próstata cubriendo los elementos glandulares, que se junta a la uretra en el ápex, y que está compuesto por bandas de músculo liso separadas por tejido fibroso¹⁹².

ESFÍNTER ESTRIADO.-

Acertadamente denominado por Kaye¹⁵⁵ esfínter postprostático corresponde a músculo estriado que emergente del esfínter uretral ,continúa proximalmente cubriendo anterior y lateralmente la uretra distal.

CÁPSULA PROSTÁTICA.-

Es una lámina de músculo liso recubierta por tejido colágeno que rodea la mayoría de la superficie externa de la próstata. Esta cápsula sin embargo es **incompleta**, existiendo un defecto de la misma en el ápex prostático, en

situación anterior y medial, en el cuello vesical y en la entrada de los conductos eyaculadores en la próstata¹⁹². El espesor de la cápsula varía entre los 0,5 y los 2 mm²⁶³. La cápsula no debe ser contemplada como una estructura anatómica bien definida con hallazgos constantes^{15,192}.

CORTE TRIDIMENSIONAL

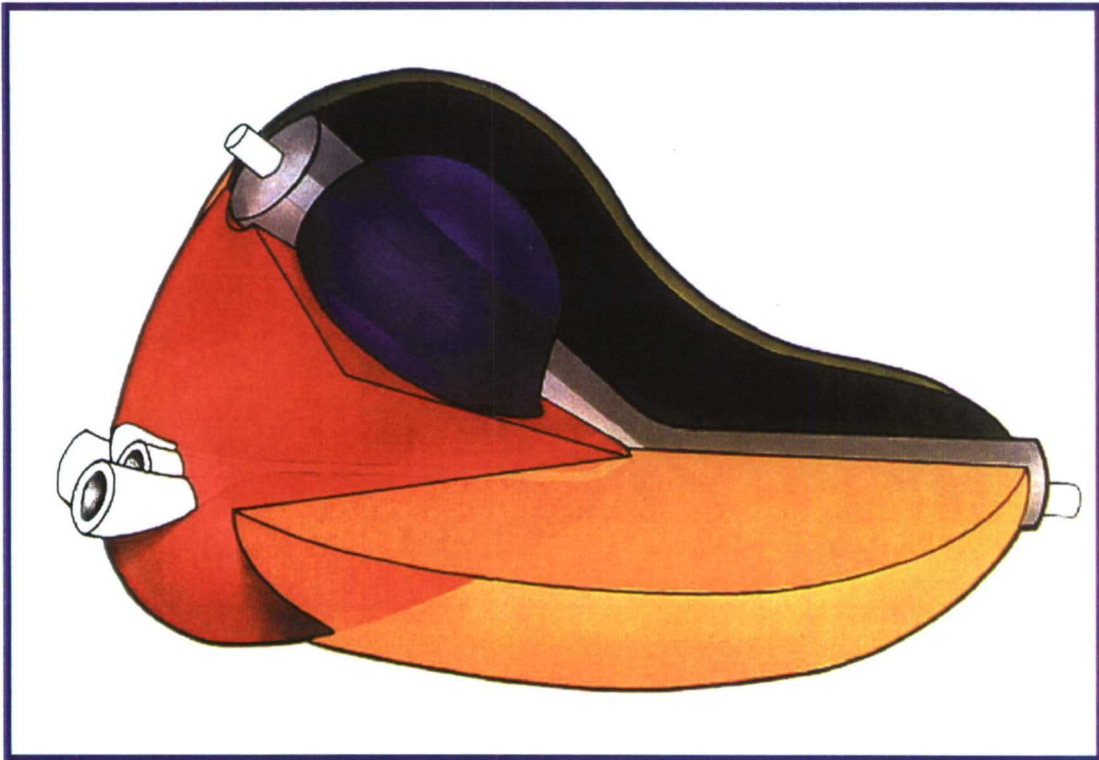


Figura 5.- Representación tridimensional del modelo anatómico de McNeal compuesto por 3 zonas glandulares y una zona no glandular. En amarillo la zona periférica (ZP). En rojo aparece la zona más posterior o craneal (ZC). En azul, rodeando a la uretra está la zona transicional (ZT) y por encima en color verde se sitúa el estroma fibromuscular anterior (EFM)

2.2.5.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL Y CÁNCER DE PRÓSTATA

2.2.5.1. Aspecto ecográfico general del cáncer de próstata

La aplicación en términos eficientes de la ETR al estudio del cáncer de próstata alcanza más de una década. El aspecto ecográfico del cáncer de próstata ha sido objeto de sorprendentes controversias. Los investigadores pioneros entre 1981 y 1983^{40,106,128,253}, atribuyeron un carácter ecográfico hiperecoico al cáncer de próstata. A partir de 1985 a raíz de los trabajos publicados por Lee¹⁶⁸ cambia el concepto de la hiperecogenicidad del cáncer de próstata y comienza a atribuírsele un carácter hipoecoico. Desde ese año, otros muchos autores^{73, 120, 250, 254} corroboran estos hallazgos, **y hoy es universalmente aceptado el carácter hipoecoico de la mayoría de los carcinomas de próstata.**

Esta aparente contradicción sobre la ecoestructura del cáncer de próstata, la podemos explicar por la mejoría técnica que supuso la incorporación de la escala de grises y la introducción de transductores de 5 y 7,5 MhZ (frente a los de 3 MhZ de los trabajos iniciales), la correlación en piezas de prostatectomía radical⁸² y estudios en cadáver¹⁴⁷ que asignó lesiones cancerosas a las áreas hipoecoicas, y finalmente a causa de los estadios tumorales tan avanzados que presentaban los trabajos iniciales donde los patrones ecográficos toman un aspecto ecográfico hiperecoico.

El aspecto hipoecoico del cáncer de próstata en la ecografía se debe a la presencia de una masa densa de células epiteliales malignas que sustituye la arquitectura glandular normal, así como a la escasa ya veces nula presencia de elementos estromales, generadores de la interfase acústica^{216, 255}.

Estos nódulos hipoecoicos son de tamaño variable, generalmente de contornos mal definidos y a veces son visibles en su interior pequeños ecos que corresponden a calcificaciones de zonas de necrosis o al depósito de cristaloides²¹⁶.

No obstante no todas las lesiones hipoecoicas son tumorales. Es preciso hacer el diagnóstico diferencial con otras estructuras de baja densidad como son : hematomas, quistes, infartos, nódulos de HBP, focos de prostatitis, abscesos, plexos venosos, o sombras acústicas de litiasis que pueden dar un aspecto ecopénico en ocasiones de difícil interpretación ecográfica^{38,94,172,186}.

Es preciso tener en cuenta además que no todos los cánceres de próstata presentan una estructura hipoecoica. La apariencia sonográfica final va a depender de una serie de factores que analizaremos en extensión, como son: **el tamaño, el grado histológico, el estadio y la localización** del tumor. De hecho, un apreciable porcentaje de casos de CP no pueden ser diferenciados del tejido circundante sano, denominándose **cánceres isoecoicos** , y en un reducido número de ocasiones existen tumores con mayor ecogenicidad que el tejido circundante, denominados **hiperecoicos**.

Estos tumores son por lo general tumores grandes, avanzados, que en su crecimiento reemplazan toda la zona isoecoica periférica creando una

importante reacción estromal que proporciona el aspecto de hiperecogenicidad^{28,38,216,255}.

2.2.5.2. El cáncer de próstata isoecoico

No todos los tumores de próstata son visibles en la ecografía. En 1986⁷³ y en 1987²⁶⁰ se publican las primeras series de correlación ecográfico-anatómica, encontrando un 24% de cánceres isoecoicos⁷³. Posteriores estudios en piezas de prostatectomía radical^{42,82,84} y en cadáver¹⁴⁷ encuentran una incidencia de CP isoecoicos variable entre el 13%¹⁴⁷ y el 54%⁴².

Hoy día es de común aceptación, **que en torno al 20-25% de los cánceres de próstata son ciegos a la ecografía, siendo indistinguibles del tejido normal circundante.**

2.2.5.3. Aspecto ecográfico del CP y tamaño tumoral

Existe una intensa correlación entre la ecogenicidad del cáncer de próstata y el tamaño tumoral. Si bien el límite de resolución de la ecografía se sitúa en 5mm., resulta excepcional poder discriminar con suficiente efectividad lesiones por debajo de 7-8 mm, que se corresponde con un volumen de 0,3 cc.

En general, los tumores más pequeños tienden a ser isoecoicos. Por debajo de 10 mm el 70% son isoecoicos y el 30% son hipoeecoicos (ningún hiperecoico); por encima de 10 mm de diámetro la proporción se invierte,

encontrando una cantidad muy superior de hipoecoicos³⁸. Analizada una serie de tumores superiores a 20 mm, el 89% resultó ser hipoecoico, el 9% isoecoico, y el 2% hiperecoico¹¹⁶. Los tumores de gran volumen adquieren un carácter ecográfico hiperecoico en función de los fenómenos de desmoplasia que se produce^{38,94}.

Existen suficientes aportaciones en la literatura que demuestran que si bien los **cánceres isoecoicos** efectivamente muestran un menor tamaño, los niveles de PSA, grado y estadio clínico son muy similares a los tumores hipoecoicos, debiendo situar a aquéllos como **clínicamente** significativos^{83,122, 305}.

2.2.5.4. Aspecto ecográfico del CP y grado tumoral

En general, cuanto mayor sea la Gleason del tumor, mayor será la probabilidad de que el cáncer sea visible en la ecografía^{255,260}. Los tumores isoecoicos son los más diferenciados, encontrándose la mayoría para muchos autores^{255, 260} en el grupo de los bien diferenciados, con un Gleason entre 2 y 4. Entre un puntaje de 5 y 7, la mayoría de tumores presentan un aspecto hipoecoico (60%, frente a 15% de isoecoicos y 25% de mixtos)²⁵⁵.

Con Gleason elevados, entre 8 y 10, la apariencia es más diversa, encontrándose hasta un 38%²⁵⁵ de tumores hiperecoicos, o bien de apariencia mixta.

Otros autores⁸⁴ no encuentran diferencias de arquitectura glandular entre los tumores hipo o isoecoicos.

2.2.5.5. Aspecto ecográfico del CP y localización tumoral

Junto al volumen tumoral y el grado histológico, otro factor que condiciona el aspecto ecográfico del cáncer de próstata es la localización del mismo, fundamentalmente cuando el cáncer se desarrolla en la zona transicional. Los trabajos clásicos de McNeal en 1988¹⁹³ establecen una distribución del CP en 68% de los casos en la zona periférica, 24% en la zona de transición y un 8% en la zona central. La distribución zonal es de necesaria consideración por cuanto el carácter predominantemente heteroecoico de tipo nodular de la zona de transición²¹⁶ contribuye a enmascarar un importante porcentaje de casos . En estos casos en que el diagnóstico se presenta dificultoso hay que acudir a los elementos semiológicos asociados que junto a la presencia de nódulos hipoecoicos forman un conjunto denominado por el grupo de Espuela, en nuestro país, como **“signos de alarma”**, como son : **nódulos hipo o hiperecoicos, asimetrías entre ambos lóbulos prostáticos, deformidades del contorno, ecogramas abigarrados, o desaparición del límite entre glándula interna y externa**^{95,216}.

Junto a la distribución zonal, la localización del CP condiciona no sólo el aspecto ecográfico del CP sino la posibilidad de extensión precoz extraprostática, circunstancia necesaria a tener en cuenta en caso de selección de candidatos para cirugía radical. Lee¹⁷² encuentra que un 52% de los cánceres de próstata localizados en la ZP muestran extensión extracapsular, frente al 22% de los situados en la ZT. Los lugares de escape

en los CP situados en la ZP son, por orden de frecuencia, la penetración capsular yuxtatumoral en primer lugar (38%), el ápex prostático (31%), la base de la próstata anexa a los pedículos neurovasculares (21%), vesículas seminales (18%) y estroma fibromuscular anterior (5%). Para los CP situados en la glándula interna los sitios de escape más frecuentes son el ápex prostático (11 %) y el estroma fibromuscular anterior (6%)¹⁷².

Por tanto, un planteamiento minucioso de la exploración ecográfico-biópsica atenderá a estas localizaciones a fin de obtener un adecuado mapeo tumoral y estadiaje.

2.2.5.6. Rendimiento diagnóstico general de la ETR en el diagnóstico del CP

El entusiasmo inicial para la detección del CP precoz que despertó la detección de nódulos hipoeoicos mediante ETR que en la serie histórica de Lee duplicaba a la efectividad del tacto rectal¹⁷⁰ no ha confirmado las expectativas que se habían depositado en la técnica.

Numerosos estudios han confirmado la incapacidad de la ETR para el diagnóstico fiable del CP en fases precoces^{71,75}. La subjetividad de la técnica y las diferencias poblacionales existentes justifican la gran variabilidad de cifras en cuanto a la rentabilidad de la prueba. La ETR se comporta como una técnica más sensible que específica para la mayoría de autores. La sensibilidad media reportada varía entre el 32% y el 90%^{63,262,137,200,42,296,61}, si bien muchos autores reportan cifras en torno a un 20%-40% de tumores invisibles a la ETR^{36,83}. El VPP oscila entre el 11% y el 63%^{305,83,82,172,36,137,262}

oscilando entre un 4,8%-36% si el TR es negativo y el 36%-76% si es positivo (tabla 3)^{170, 68, 140, 254}. La especificidad varía entre el 28% y el 75%^{35,49,137,262,200,83, 42,296}.

Tabla 3.- Valor predictivo positivo de un nódulo hipoecoico en la ETR. principales referencias de la literatura

Autor	Porcentaje
Vallancien ³⁰⁵	11%
Egawa ⁸²	16,1%
Ellis ⁸³	17%
Gohji ¹¹⁴	29,5%
Fdez. González ⁹⁹	34%
Shapiro ²⁷⁰	39%
Lee ¹⁷²	41%
Isa Kroon ¹⁴⁴	44%
Billebaud ²⁶	47%
Herranz ¹³⁷	55%
Mtnez. Hurtado ²⁰⁰	60%
Allepuz ¹⁰	61,6%
Sanz ²⁶²	63%
Cooner* ⁶⁷	11-72%

* en función del PSA.

La falta de especificidad de la ETR, observada por numerosos investigadores^{35,49,85,172,187} viene dada por que la mayoría de lesiones hipoecoicas encontradas en la ETR no son cánceres, correspondiendo a focos de HBP, prostatitis, infartos o PIN¹⁷². Se calcula que sólo 1 de cada 3 lesiones hipoecoicas se corresponden con cáncer en el estudio histológico²⁸⁵.

Brawer sobre 2.197 varones biopsiados encuentra que el hallazgo de un nódulo hipoecoico en la ETR tiene una sensibilidad del 85,5%, una especificidad del 28,4%, un VPN del 85,2%, un VPP del 29% con una rentabilidad total del 43.0%³⁶.

Se calcula que si sólo fueran biopsiadas las áreas hipoecoicas, se perderían de promedio entre el 25%-50% de los cánceres^{83,122}.

2.2.6.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL Y DETECCIÓN DE LA EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR (EEC)

Desde el punto de vista ecográfico, la base sobre la que asienta la diferenciación entre un CP localizado y la EEC reside fundamentalmente en la identificación precisa de la cápsula prostática. Lo que consideramos anatómicamente como cápsula prostática es una banda fibromuscular de un espesor variable entre 0,5 - 2 mm que no existe a nivel del ápex y que es difícil de demostrar en la base, considerándose por algunos autores como una extensión del parénquima prostático y no una verdadera cápsula^{15,130}.

Los ultrasonidos detectan la interfase existente entre la glándula prostática y el tejido graso que la rodea, pero son incapaces de detectar la cápsula como tal²¹⁶. La identificación de la cápsula viene pues *prestada* por dicha interfase.

Para la mayoría de autores^{114,137,143,224,256,259} los signos ecográficos sugerentes de EEC son la deformidad o abultamiento del contorno y las irregularidades o interrupción del eco capsular, fundamentalmente si esto ocurre en la vecindad de un nódulo hipoecoico²²⁴. La presencia de un nódulo adyacente al eco limítrofe alterado aumenta de un 18% a un 64% la posibilidad de EEC⁸². Por otra parte, cuanto mayor sea la lesión hipoecoica, mayor probabilidad existe de afectación capsular⁸².

Una interesante aportación reciente obtiene mejor correlación mediante la medición de la longitud de contacto tumoral con la cápsula que con el resto de parámetros analizados para la valoración de la EEC³⁰³.

La ETR es una prueba de limitada utilidad en la detección preoperatoria de la EEC, si bien se ha mostrado superior al CT²⁵⁶ y de una exactitud muy similar o discretamente inferior a la RMN^{256,261,308}.

En general, en las series analizadas, la sensibilidad de la ETR, que es la capacidad del test para demostrar la real existencia de EEC, oscila entre un 38% y un 100% encontrándose la mayoría de las series entre el **46% y el 66%**^{256, 308, 243, 261, 240}, lo que hace de esta prueba **un test de relativa baja sensibilidad** con un elevado número de falsos negativos, que podemos explicar probablemente por la incapacidad de los actuales ecógrafos de detectar la enfermedad microscópica capsular^{123,136,224}.

La especificidad es así mismo muy variable, oscilando entre el 58% y el 94% con unos VPN entre 38% y 100%, cifras en su conjunto

levemente más satisfactorias que las de sensibilidad, que traducen, la existencia de un importante número de casos donde el diagnóstico ecográfico de afectación capsular no se corresponde con el examen histológico. La refracción de las ondas propagadas a través del borde lateral de la próstata, los pedículos vasculares, la fibrosis, o simplemente la ausencia de grasa periprostática pueden interpretarse erróneamente como una discontinuidad del eco limítrofe y sugerir una EEC^{82,130}.

Para muchos autores^{136,224} la asociación de ETR y TR mejora la rentabilidad predictiva de la EEC. En este sentido, un interesante metaanálisis, sobre 17 estudios que compararon estadiaje clínico y patológico, demostraron que sólo 6.810 de 12.894 tumores clínicamente organoconfinados eran patológicamente organoconfinados, obteniendo una eficacia global del 52,4%²¹⁸.

2.2.7.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL E INVASIÓN DE VESÍCULAS SEMINALES

Las vesículas seminales (VS) son fácilmente identificables en la ETR en los planos transversal y axial. Desafortunadamente el aspecto de las VS no es uniforme, y varía ampliamente entre los hombres que no padecen cáncer, y no es raro observar alguno de los signos clásicos de invasión en varones que no presentan enfermedad.

Un reciente estudio multiinstitucional²⁷⁵ no muestra diferencias significativas a favor de la ETR en relación al tacto rectal en la predicción de

invasión de las VS en 386 pacientes, con un área bajo la curva de 0,74 y 0,69 ($p=0,64$).

Desde Wheeler en 1989³²¹ se considera que la invasión de las vesículas seminales se puede producir a través de tres rutas: el **TIPO I**, el más frecuente (40%), consiste en la extensión siguiendo los conductos eyaculadores desde un cáncer de la zona periférica; el **TIPO II** (30%) es consecuencia de la invasión tumoral directa desde la base de la próstata, con afectación del tejido periprostático y perivesicular (II A), o no (II B); el **TIPO III**, consiste en focos aislados de micrometástasis en las vesículas sin contacto con el tumor prostático primario, y supone aproximadamente el 30%. En los tumores de gran volumen es posible encontrar varios patrones al mismo tiempo. Villiers³⁰⁹ encuentra que el 91% de las vesículas invadidas de su serie siguen la ruta TIPO I. En la serie de Ohori²²² el 84% son invadidas mediante mecanismo I y/o II y únicamente el 16% restante lo son por la ruta TIPO III.

No existe unanimidad de criterio a la hora de definir con exactitud los signos ecográficos de sospecha de la invasión de vesículas seminales.

Podemos distinguir unos signos que podemos definir como “clásicos”, tradicionalmente descritos desde Watanabe en 1981³¹⁸ por numerosos autores^{129,259,297}, como son la asimetría, hiperecogenicidad, dilatación, atrofia, contorno irregular, o desplazamiento anterior de la vesícula con relación a la pared rectal (más de 1 cm). Estos signos parecen ser útiles en tumores voluminosos ampliamente invasivos, pero no en tumores en fase precoz. Así al menos lo defiende el grupo de Scardino²⁷¹ quien reexaminando los criterios

sonográficos de invasión de VS, encuentra que algunos criterios parecen definir más fehacientemente la invasión de VS: 1.- La existencia de una lesión hipoecoica extensa en la base de la próstata en contacto con las v.s; 2.- El “signo de la adherencia” que es el resultado de la pérdida del tejido adiposo hiperecoico presente entre la próstata y las VS cuando el tumor atraviesa ese plano desde la base prostática (suele representar una invasión tipo I); y 3.- El denominado signo de la “convexidad posterior” debido al aspecto rígido y convexo de la parte posterior de la VS la cual es normalmente elástica cuando se la empuja con la sonda (en general indicativo de invasión tipo I) ²⁷¹.

El estudio detallado de un importante número de series ^{114,116,129,136,224,241,260,325} sobre la eficacia de la ETR en la invasión de VS, demuestra que se trata de una **exploración poco sensible (14-62%), pero muy específica (71-100 %), con elevado VPP y relativamente bajo VPN**, haciendo referencia al elevado porcentaje de enfermos con exploraciones normales e invasión de VS. **La invasión insospechada de VS** se ha encontrado entre el 8% ²⁷⁵ y el 48% ²⁵⁹ en especímenes de prostatectomía radical en cánceres clínicamente confinados. La mayoría de las series, no obstante, oscilan entre un **12% y un 26%** de prevalencia ^{114,129,136,224,241,297}.

Las diferencias entre las distintas series pueden ser debidas además de a la disparidad de criterios ecográficos, a que la ETR no detecta la infiltración microscópica, a la gran variante de normalidades anatómicas, y a los cambios en cuanto a forma, tamaño y simetría producidos por el crecimiento de la hiperplasia benigna prostática concomitante ¹³⁶. Debido a esto, algunos autores ^{8,177,287,297,306} defienden la biopsia de vesículas seminales

en los pacientes con criterios de riesgo con el fin de mejorar el estadiaje de los pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical.

2.3.- ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO - PSA-

2.3.1.- INTRODUCCIÓN

El PSA (ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO) es una glicoproteína de 34.000 Daltons, cuyo descubrimiento en 1979 por Wang³¹² marcó el inicio de una nueva era en el manejo del cáncer de próstata. El PSA fue primero aislado en tejido prostático en 1970³, en el plasma seminal en 1971¹²⁷, purificada en tejido prostático por Wang en 1979³¹², medida en el suero sanguíneo en 1980¹⁶⁴, y utilizada universalmente como marcador en el cáncer de próstata desde 1987²⁸⁰. En nuestro país, las primeras aportaciones del PSA aparecen en 1985 de la mano de Morote^{207, 208}.

El PSA es sintetizado exclusivamente en el retículo endoplásmico rugoso del citoplasma de las células del epitelio columnar de la glándula prostática²⁷⁴, y en las glándulas periuretrales¹⁰⁵. No obstante, algunos tejidos no prostáticos han mostrado algún grado de reactividad al PSA; así células acinares no mucosas de las glándulas anales del varón (derivado de la cloaca)¹⁵², glándulas parauretrales de Skeene²⁹⁴, vestigios de uraco¹¹⁷, pólipos uretrales benignos de tipo prostático; incluso se ha detectado PSA en saliva¹⁴⁵.

Bioquímicamente es un monómero de 237 aminoácidos con múltiples enlaces disulfuro en su forma primitiva; su molécula contiene un 8% de oligosacáridos distribuidos en 4 cadenas de oligosacáridos¹⁸².

Una vez sintetizado, el PSA es almacenado en el citoplasma en forma de vesículas liberándose a la luz glandular por exocitosis, alcanzando en el semen concentraciones de hasta un millón de veces las encontradas en el suero, y que oscilan entre 0,5 y 5 mg/ml²⁰⁹. El PSA sintetizado y almacenado es inactivo (proPSA) y en la luz glandular, por acción de unas proteasas se escinde en 7 residuos, convirtiéndose en una molécula de 237 aminoácidos con capacidad proteolítica.

El gen que codifica el PSA (hKLK3) es un miembro de los que codifican las calicreínas tisulares humanas¹⁸⁷, y se ha localizado en la región q13.2-q13.4 del cromosoma 19²⁴⁷.

La función del PSA es la licuefacción del coágulo seminal a través de la proteólisis de la fibronectina soluble y semenogelinas I y II en pequeños péptidos que permiten un aumento de la motilidad de los espermatozoides¹⁷⁶.

Más recientemente se ha sugerido que el PSA puede facilitar la liberación de una sustancia que facilite la fertilización a través de la estimulación de la contracción de la fibra muscular lisa y también se ha postulado su posible papel en la modulación del CP al comprobarse que provoca la escisión del factor de crecimiento "insuline like" y su proteína transportadora.

El PSA en suero y fluido seminal puede encontrarse de varias formas moleculares²⁸⁶. Una pequeña fracción se encuentra LIBRE (25-40 Kdal), es minoritaria, y probablemente inactiva; la mayor parte lo constituye la fracción

UNIDA A ALFA 1 QUIMIOTRIPSINA (80-90 Kdal) , y la tercera forma, también minoritaria es la forma UNIDA A ALFA-2 MACROGLOBULINA (25-40 Kdal), que tiene la característica de no ser detectable inmunológicamente al existir una unión de ambas moléculas que engloba la totalidad de los epítomos de PSA¹⁷⁶. En consecuencia, la totalidad de PSA enzimáticamente activo está en forma de complejos. El PSA libre y el PSA-ACT son detectables hoy día en ensayos clínicos. Estudios realizados sobre las formas moleculares de PSA en suero sugieren que la proporción media de PSA-ACT es superior en pacientes con CP que en pacientes con HBP si bien existe solapamiento entre los niveles de ambos grupos²⁰⁹.

La síntesis de PSA se lleva a cabo en las células epiteliales de la glándula prostática, produciéndose en la glándula normal, la inflamada, hiperplásica y tumoral. De hecho, la síntesis de PSA en las células epiteliales de la próstata normal e hiperplásica es superior a la observada en las células del adenocarcinoma²²⁶. Se ha observado también, que existe una disminución de su síntesis a medida que el tumor pierde su diferenciación celular ²⁰⁹. Por tanto, el PSA no debe ser considerado como un marcador tumoral tradicional que se produce en cantidades importantes en el tejido tumoral, si no que más bien las alteraciones de la arquitectura glandular que se producen en los procesos inflamatorios o neoplásicos provoca su liberación al torrente sanguíneo.

La vida media del PSA ha sido estimada entre 2,2²⁸⁴ y 3,2²¹⁹ días mediante modelos de regresión lineal en pacientes sometidos a

prostatectomía radical. Se necesitan varias semanas para que sea indetectable tras la prostatectomía radical.

Existen diversos medios de determinación de PSA en suero. Hay tests inmunoradiométricos (Tandem-R), inmunométricos (IRMA y Tandem-E), radioinmunoensayos (Pros-Check), enzimoimmunométricos (EIMA), enzimoimmunoenálisis (MEIA) e inmunoensayos ultrasensibles (Yang Pros-Check e Imx). Los valores de referencia de normalidad establecidos en casi todos ellos es de 0-4 ng/ml²⁰⁸, a excepción del Pros-Check donde el límite superior se establece en 2,5 ng/ml²⁸⁰.

El PSA fue aprobado en Estados Unidos por la FDA inicialmente para monitorización terapéutica del CP en 1986 y en 1994 para el diagnóstico precoz, si bien su difusión como marcador tumoral en screening y diagnóstico precoz se generaliza a partir de 1988^{125, 232, 242}.

2.3.2.- FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE PSA

Existen una serie de factores que influyen en la concentración sérica de PSA, que analizaremos a continuación.

El **tacto rectal** durante algunos años se pensó que elevaría el PSA de forma clínicamente significativa, aunque estudios posteriores^{33,61,70,327} han demostrado de manera clara y fehaciente lo contrario, pudiéndose afirmar que el tacto no altera el PSA sérico, o si lo hace, no tiene significación clínica alguna con los ensayos clínicos actuales.

Escasa repercusión sobre el PSA parece tener la **ecografía transrectal**³²⁷ si bien la **biopsia prostática transperineal o transrectal** según se ha demostrado sí aumenta el PSA^{219,283,327}, entre 2.6²¹⁹ y 5.9 veces³²⁷ si bien se ha comunicado un aumento de 57 veces²⁸³ recomendando esperar un mes después de la biopsia antes de extraer una determinación sanguínea²⁸⁰. La **cistoscopia** rígida o flexible no provoca variaciones séricas significativas en el PSA²²⁰ y en el caso de la **resección transuretral** Stamey²⁸⁰ encuentra una elevación de 53 veces si se trataba de una HBP y sólo de 1,25 veces si el tejido resecado era tumoral, si bien Oesterling sólo halla una elevación de 5,9 ng/ml de media tras RTU de HBP²²⁰. En la **retención urinaria** también se ha demostrado elevación de PSA¹¹³.

La evidencia de que la **prostatitis** eleva el PSA sérico está bien constatada en la literatura desde los trabajos de Morote en 1985 que encontró una elevación en el 10% de pacientes²⁰⁸. Otros autores han reportado elevaciones en el 100% de los pacientes con infección bacteriana prostática²¹⁵.

En la **Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN)**, también se ha referido un aumento de PSA, y así Brawer³⁴ analizando 81 especímenes de adenomectomía y RTU encontró PIN en el 31% con PSA previo medio de 4,0 ng/ml, frente a 2,1 ng/ml de HBP. Lee y cols.¹⁷¹ también describen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de PSA en HBP (media de 4), PIN (media de 9,5), y cáncer (media de 84). Se ha llamado así mismo la atención sobre la asociación de PIN y cáncer encontrando que todos los PIN

2 y 3 en la rebiopsia demostraron la existencia de carcinoma, en todos los casos con PSA superior a 4 ng/ml, concluyendo que todo paciente con PIN y PSA elevado, es subsidiario de rebiopsia³⁴.

El PSA, como ya hemos mencionado, es un marcador organoespecífico que podemos encontrar en varones con **HBP** ó con cáncer. Su principal limitación, como se ha comentado es la imposibilidad que muestra para discernir pacientes con CP organoconfinado y pacientes con HBP donde los niveles se solapan. La tabla 4 refleja algunos de los trabajos más importantes que evalúan la concentración de PSA sérico en pacientes con HBP confirmada histológicamente.

Tabla 4.- Concentración de PSA en pacientes con HBP confirmada histológicamente

	Nº pacientes	0,0-4,0	4,1-10	> 10
Hudson ¹⁴²	168	79%	19%	2%
Armitage ¹²	91	53%	35%	12%
Oesterling ²²⁰	72	47%	43%	10%
Ercole ⁹²	357	79%	18%	3%
Total	688	72%	23%	5%

A raíz de sus trabajos, Stamey y Yang²⁸⁰ llegaron a la conclusión de que la concentración sérica de PSA aumenta a razón de 0,3 ng/ml de tejido hiperplásico, si bien otros autores²²⁹ no confirman una relación directa entre el volumen de tejido adenomatoso y la concentración sérica de PSA, argumentando que la relación más lógica debiera establecerse entre el volumen de epitelio y el PSA.

2.3.3.- UTILIDAD DEL PSA EN EL SCREENING Y DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Numerosos trabajos han demostrado la utilidad del PSA para diagnosticar tumores no detectados por el tacto rectal^{35,49,68,83,122,305}. El trabajo clásico de Catalona⁴⁹ en un screening sobre 6.630 pacientes realizando biopsias por cuadrantes ante elevación de PSA (Hybritech Tandom-E) por encima de 4 ng/ml o tacto rectal anómalo demostró una tasa de detección del 3,2% para el tacto y un 4,6% para el PSA. El VPP fue del 21% para el tacto y del 32% para el PSA. Brawer³⁵ encuentra un VPP similar, del 30,5%. En otras series, por contra, el tacto, de manera aislada, presenta un mayor VPP que el PSA^{69,137,262}.

Si el diagnóstico del CP se fundamentara exclusivamente en el TR, la normalidad en el mismo hubiera dejado sin diagnosticar el 25% de CP en la serie de Cooner⁶⁷, el 12% de la de Hammerer y Huland¹²², el 24% de la de Ellis⁸³, el 32% en la de Catalona⁴⁹, el 13,6% en la serie nacional de Sanz Vélez²⁶² y el 16% en la de Herranz¹³⁷. En todos estos casos, el diagnóstico fue realizado por la presencia de un PSA > 4 ng / ml.

El riesgo de presentar CP es así mismo directamente proporcional al nivel de PSA como ya demostró Cooner en 1990⁶⁸. Así en varones con tacto positivo encontró unos índices de detección de CP del 10,3%, 38,1% y 65,6% según PSA < 4, 4-10, y > 10 ng/ml respectivamente, y 2,5%, 5,5% y 31% en los mismos rangos de PSA si el tacto era negativo^{67,68}.

La utilización del PSA unido al tacto ha permitido la detección de un mayor número de tumores organoconfinados comparado con la detección aislada mediante TR (71% vs 50% en la serie de Catalana)⁵².

Las dudas iniciales en relación a si los CP detectados mediante PSA exclusivamente, fueran clínicamente significativos parecen haberse despejado. Para Epstein los CP estadio T1c se parecen más a los T2 palpables que a los CP diagnosticados por RTU⁹⁰. Otros autores, han demostrado también la similitud en cuanto a tamaño y grado tumoral²²³. Esta significación ha sido demostrada fehacientemente mediante estudios longitudinales, que han ratificado la **validez que el corte establecido de 4 ng/ml tiene para detectar tumores potencialmente mortales**¹⁰⁷.

Estos datos han hecho que la American Cancer Society (ACS), la American Urological Association (AUA) y el American College of Radiology (ACR) recomienden la determinación rutinaria en pacientes mayores de 50 años.²³² Por contra, ni la Asociación Europea de Urología (AEU) ni la Asociación Canadiense recomiendan su utilización como test aislado en pacientes asintomáticos.

Las limitaciones del PSA en el diagnóstico precoz del CP viene dada por dos circunstancias. De una parte, se trata de un test con una sensibilidad inferior a lo deseado. **Aproximadamente el 25% de los CP están alojados en varones con PSA basal < 4.0 ng / ml**³⁸, (la serie del John Hopkins alcanza el 40%), 83% de los cuales serían palpables²³¹ lo que hace no

recomendable su uso como test aislado, debiendo acompañarse siempre del tacto rectal. Parece lógico decir que el PSA detecta unos tumores y el tacto otros y que lo deseable es la combinación de ambos como indican la AUA y la ACS²³².

Sin embargo, **la principal desventaja del PSA como marcador tumoral es su baja especificidad** dado el solapamiento que se produce en los pacientes con HBP como ha sido anteriormente mencionado^{12,92,142,220}.

Partin al comparar el nivel sérico de PSA en pacientes con HBP y CP organoconfinado, observa que la concentración media es de 5,9 ng/ml para el PSA y 5,6 ng/ml para el CP²²⁹.

2.3.4.- ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA ESPECIFICIDAD DEL PSA

En los últimos años se han desarrollado nuevas fórmulas, basadas todas en la cuantificación sérica del PSA, destinadas a mejorar la especificidad del marcador y mejorar su VPP para cáncer, con el objetivo de disminuir el número de biopsias innecesarias manteniendo una tasa de detección de cáncer similar²³².

2.3.4.1. Densidad de PSA (DPSA)

Concepto introducido por Benson en 1992 que corresponde a la razón entre el nivel sérico de PSA y el volumen prostático medido por ETR²⁴. En el estudio inicial de este grupo, sobre 61 pacientes, el valor de DPSA en los 41 diagnosticados de HBP fue de 0,04, frente a 0,58 de los 20 pacientes con CP. El mismo grupo propuso la utilidad de 0,15 para distinguir entre HBP y CP²⁴ localizado en pacientes con PSA sérico entre 4,1 y 10 ng / ml. Este estudio ha sido cuestionado por el desconocimiento de la incidencia de CP con DPSA inferior a 0,15, y por el hecho de biopsiar sólo áreas hipoecoicas³⁷.

Una relación directa entre PSAD y la presencia de cáncer ha sido documentada por numerosos autores^{9,22,201,258,268}, recomendando el corte de 0,15 como límite para indicar la biopsia en pacientes con PSA intermedio entre 4 y 10 ng / ml y no sospecha de CP en el TR ni en la ETR.

La utilidad de la DPSA en la detección del CP sin embargo no ha sido contrastada por otros grupos. Catalona encuentra un 13% de biopsias positivas por debajo de una DPSA de 0,15 (41% con DPSA > 0,15). Con el criterio de biopsia por encima de 0,15 se hubieran ahorrado un 75% de biopsias pero se hubieran dejado de diagnosticar un 48% de pacientes potencialmente curables⁵⁰. Según Brawer, la DPSA no aumenta la capacidad del PSA aislado en la predicción del CP entre 4 y 10 ng / ml, considerando que la mayor detección se produce en próstatas pequeñas por un simple muestreo aleatorio de las biopsias sistemáticas³⁷.

En 1993, Kalish introduce el concepto de DPSA referido a la zona de transición de la glándula prostática (DPSAT), basándose en que la mayor contribución al PSA en pacientes con HBP proviene del epitelio de la ZT¹⁵¹.

Los contradictorios resultados entre autores en la utilización del PSA para predecir cáncer, pueden ser explicados por la variación en la cantidad de epitelio en glándulas de similar tamaño¹⁸⁵, en la diferencia de forma de las próstatas que limita la utilización de una fórmula global para el volumen, y en la reducción de la capacidad del epitelio de producir PSA con la edad^{38, 220, 232}.

2.3.4.2. Velocidad de PSA

Término acuñado por Carter en 1992 para referirse al incremento de PSA en relación al tiempo, encontrando que un incremento anual igual o superior a 0,75 ng/ml puede ser sugerente de cáncer (Baltimore Longitudinal Study of Aging) siendo posible su diagnóstico hasta 9 años antes de su detección clínica⁴³. La velocidad de PSA (PSAV) tiene especial valor en el seguimiento de varones que sometidos a una primera evaluación no son diagnosticados de cáncer, de manera especial en aquellos que teniendo un CP no elevan los niveles de PSA por encima de 4 ng/ml.

Un incremento anual igual o superior al 20% es bastante sugestivo de CP para algunos autores^{36,221}. Otros grupos encuentran que una velocidad de PSA mayor de 0,75 ng /ml por año multiplica por 4 la capacidad de detección de cáncer²⁷⁶.

Otros grupos²²¹ no obstante, no han podido ratificar estos resultados con seguimientos a corto plazo en voluntarios sanos.

Al margen de la diferencia de resultados, la velocidad de PSA arroja algunos puntos de confusión : ¿cuántas determinaciones son necesarias?, ¿con qué frecuencia?, ¿se tienen en cuenta las oscilaciones entre distintos laboratorios, las variaciones intraindividuales^{181,257} y la influencia de otros procesos distintos al CP, como la prostatitis?.

El tiempo mínimo calculado de seguimiento respecto a los cambios de PSA ha sido estimado en 18 meses^{44,276}. La evaluación de tres determinaciones consecutivas de PSA parece optimizar la eficacia de la velocidad de PSA en la detección de cáncer^{44, 276}.

2.3.4.3. Rangos de PSA específicos por edad

El rango normal de PSA fue establecido entre 0,0 y 4,0 ng / ml^{51,209} y ha sido utilizado hasta la fecha para los inmunoanálisis Tandem-R e IMX. No obstante, en diversas investigaciones se ha observado un incremento de las concentraciones séricas de PSA con la edad, fenómeno en general relacionado con el incremento de volumen de la glándula^{17,220}.

Se ha sugerido que un ajuste del PSA a la edad puede incrementar la detección de CP en varones jóvenes y minimizar evaluaciones en pacientes de elevada edad los cuales se beneficiarían menos del tratamiento.

Oesterling²²⁰ fue el que primero introdujo el concepto de ajuste etario a los valores basales de PSA en un estudio de 471 varones sin cáncer de próstata recomendando unos intervalos de referencia (percentil 95) de 0-2,5

entre 40 y 49 años, 0-3,5 entre 50 y 59 años, 0-4,5 entre 60 y 69 años y 0-6,5 entre 70 y 79 años, en base a que por ejemplo un 2% de los hombres entre 50 y 59 años, un 13% entre 60 y 69 años y un 19% entre 70 y 79 años tenían valores por encima de 4 ng/ml sin evidencia de cáncer.

Richie²⁵² y Lankford¹⁶⁷ en grandes poblaciones de screening encuentran también un efecto de la edad sobre los niveles de PSA mejorando la especificidad al aplicar los rangos específicos etarios.

Otros estudios sugieren que el ajuste de PSA a la edad, no es superior al valor de corte establecido de 4 ng/ml en la detección de CP^{51,202}. Para estos autores, el corte de 4 ng/ml (Tandem -Hybritech) es el que maximiza la detección de CP, minimizando las biopsias innecesarias entre 50 y 70 años.

Dalkin⁷⁴, tampoco recomienda la aplicación de rangos de edad entre 50 y 74 años, y Meshreff²⁰¹ comparando rangos de edad y PSAD encuentra a ésta muy superior.

2.3.4.4. Cociente PSA libre / PSA total

La aplicación clínica de la cuantificación de las formas moleculares del PSA en el diagnóstico precoz del CP ha sido sugerida tras la observación de que la concentración sérica del complejo PSA unido a antitripsina (PSA-ACT) es superior a la de PSA libre en pacientes con cáncer de próstata, mientras que esta relación se invierte en pacientes con HBP, en los que la forma libre es la predominante en suero²⁸⁶ probablemente por que el epitelio tumoral produzca más ACT³⁸.

Christensson et al. encontraron que con cociente de PSA libre / PSA total de 0,18 permitía una sensibilidad del 90%, subiendo la especificidad del 55% al 73-% respecto a la determinación aislada de PSA total⁶². Catalana con un punto de corte de 0,18 encuentra superior este cociente entre 4 y 10 ng/ml a otras estrategias como por ejemplo la DPSA, con una pérdida diagnóstica solamente del 7%⁵⁴. El mismo autor encuentra que entre 4 y 10 ng/ml, un punto de corte del 23% eliminaría un 31% de biopsias innecesarias en próstatas mayores de 40 cc, mientras que un punto de corte del 14% eliminaría un 70% de biopsias en próstatas < 40 cc manteniendo una sensibilidad en ambos casos del 90%⁵⁴. En nuestro país, Morote, aplicando un cociente del 25% permitiría reducir un 26,9% las biopsias negativas con una pérdida diagnóstica del 4,5%²¹⁰.

Desde entonces, numerosos trabajos han demostrado la utilidad del cociente PSA libre vs total para aumentar la especificidad del PSA total en la distinción de HBP y CP³²⁶.

2.3.5.- UTILIDAD DEL PSA EN EL ESTADIAJE DEL CP

Muchos estudios^{41,161,230} han demostrado una correlación directa entre los valores elevados de PSA y un estadiaje patológico avanzado. Valores por encima de 20 ng/ml (Hybritech) son muy sospechosos de afectación extraprostática.

Desafortunadamente en la mayoría de los casos el nivel aislado de PSA es incapaz de predecir el estadiaje patológico final en un paciente

aislado, ya que si bien el PSA se relaciona directamente con el volumen tumoral, otras variables influyen en el PSA total, la más importante de las cuales es la coexistencia de HBP³⁸.

Por debajo de 4,0 ng/ml la invasión extracapsular oscila entre el 17-25%^{214,217,230}, mientras que por encima de 20 ng/ml existe enfermedad extracapsular en el 70-84% de los casos²³⁰. El problema radica en el intervalo intermedio entre 4 y 20 ng/ml en donde se sitúan la mayoría de pacientes subsidiarios de terapia definitiva. El valor predictivo positivo del marcador para tumor organoconfinado oscila entre 53%-67% entre 4 y 10 ng/ml y entre 31% y 55,9% entre 10 y 20 ng/ml²⁴⁰.

En ambos extremos de la escala, el PSA es un buen marcador preoperatorio debido a que ningún paciente con afectación ganglionar tiene menos de 10 ng/ml²¹⁴ y el 75% de los varones con PSA superiores a 50 ng/ml tienen metástasis linfáticas²³⁰.

2.4.- OTROS METODOS DE IMAGEN EN EL DIAGNOSTICO Y ESTADIAJE DEL CP

La **Tomografía Computerizada (CT)** ha mostrado un escaso valor en el diagnóstico y el estadiaje local del CP. Mukamel estima en el 53% la tasa de exactitud diagnóstica del estadiaje preoperatorio para el CT²¹².

La **Resonancia Magnética Nuclear (RMN)** convencional no se ha mostrado superior a la ETR en el diagnóstico y estadiaje local en el CP²⁵⁶.

Varios estudios comunican una sensibilidad entre el 78%-100% y una

especificidad entre el 54%-67% en la determinación de la infiltración capsular. La exactitud del estadiaje oscila entre el 55 y el 79%^{244,256,293}.

La **RMN endorrectal** proporciona imágenes más detalladas que las ofrecidas con las bobinas convencionales²⁴⁰ llegando a conseguir una exactitud diagnóstica entre el 51-95%^{143,261}, si bien al igual que el CT o la RMN convencional, es incapaz de distinguir la enfermedad microscópica, lo que limita, junto al importante coste de la exploración, su utilización. En la serie nacional de Sánchez Chapado la RMN endorrectal se mostró superior al TR y ETR en sensibilidad diagnóstica, predicción del volumen tumoral y exactitud en la detección de EEC²⁶¹.

Las técnicas de imagen preoperatorias no consiguen estudiar con exactitud el sistema ganglionar, ni siquiera utilizando anticuerpos monoclonales radiomarcados para una aspiración con aguja de un ganglio sospechoso.

Aproximadamente, CT y RMN dan los mismos resultados en lo que respecta a la afectación ganglionar. La sensibilidad media del CT se sitúa entre el 27-50% y la especificidad en el 66-96%. La sensibilidad media de la RMN es del 50% y la especificidad muy cercana al 100%³⁰⁰.

La baja sensibilidad de CT y RMN^{240,256,293} hace que estas pruebas deban ser solicitadas solo en caso de alto riesgo de metástasis (TR avanzado, PSA > 20 ng/ml, Gleason elevado)³⁸.

El **Doppler Color**, basado en la mayor densidad vascular de las áreas tumorales, no ha demostrado valor añadido a la ETR convencional en el diagnóstico de CP¹⁵⁸. La adición de **agentes de contraste** a la ecografía parece prometedora al mejorar la imagen de los aspectos dinámicos de la

próstata¹. La **computerización de las imágenes ecográficas** que proporcionan imágenes tridimensionales puede incrementar la exactitud diagnóstica proporcionando información no perceptible por el ojo humano, incluso de la textura tisular¹.

2.5.- BIOPSIA PROSTÁTICA

2.5.1.- INTRODUCCIÓN

A pesar de la introducción del PSA y de la ETR, el diagnóstico del cáncer de próstata sigue basándose en la confirmación histológica mediante biopsia de la glándula.

Las biopsias de próstata con aguja se describen por primera vez en la literatura en 1937 por Ashaldi utilizando la vía rectal²⁴¹. La utilización de Tru-cut por vía transrectal se extendió en la década de los años sesenta, setenta y ochenta, arrojando diversos autores como Bissada, Rountree y Sulieman sensibilidades en torno al 80%²⁴¹.

En la década de los años ochenta, se populariza la punción con aguja fina de la próstata y el examen citológico. Los trabajos de Chodak y Carter en 1986 valoran la elevada sensibilidad de la técnica así como el confort para el paciente²¹³.

A finales de los años ochenta se comienza a publicar las ventajas de la utilización de un dispositivo automático de pistola para las biopsias de la próstata. El sistema, conocido como **Biopty Gun** (Bard/ Radiplast Sweeden), en conjunción con agujas de calibre de **18 G** permite mediante un

disparo rápido (0,1 sg) la toma de cilindros de 15 mm. de longitud . Los estudios iniciales entre 1987 y 1989^{170,227,245} utilizaron este sistema con control de ecografía transrectal o bien percutáneos mediante CT.

Diversos trabajos posteriores demuestran de manera definitiva la superioridad de las biopsias utilizando pistola automática con control de tacto rectal sobre la punción, incrementándose la sensibilidad diagnóstica un 30%^{213,248}.

El segundo hecho que revolucionó la biopsia prostática fue la utilización de la Ecografía Transrectal como vehículo para la toma de biopsias. Dos han sido las vías utilizadas para efectuar la biopsia: la vía perineal y la vía transrectal. Los modernos equipos acoplan un dispositivo de biopsia transrectal que ha demostrado ventajas significativas sobre la vía perineal en cuanto a confort para el paciente, reducción de tiempo, falta de requerimiento de anestesia y eficacia.

Si bien en 1988 se propugnó la superioridad de las biopsias guiadas por tacto sobre las ecodirigidas²⁵¹, un aluvión de trabajos posteriores ha demostrado de forma irrefutable la mayor eficacia que proporciona el control ecográfico sobre el control del tacto^{140,249,319} con un incremento de la sensibilidad diagnóstica hasta del 53%¹⁴⁰.

2.5.2.- MORBILIDAD DE LA BIOPSIA DE PRÓSTATA

Tradicionalmente las complicaciones principales de la biopsia con aguja han sido las complicaciones hemorrágicas e infecciosas.

En 1967 se publica una tasa global de complicaciones del 7,2% utilizando aguja de Frankin-Silverman transrectal o transperineal, con una mortalidad del 1,2% a causa de embolia pulmonar³²⁰. Thompson en 1982 refiere una tasa del 100% de bacteriemia y de 87% de infección urinaria tras realizar biopsia transrectal con aguja sin protección antibiótica³⁰¹.

En series contemporáneas utilizando la pistola Biopty y con profilaxis previa con quinolonas, las tasas de complicaciones hemorrágicas o infecciosas son mucho menores⁴⁷. Desmond en una amplia revisión retrospectiva de 670 pacientes a los que se practicó biopsia transrectal con aguja, con quimioprofilaxis previa, encuentran una incidencia de fiebre o prostatitis en el 0,6%, hematuria en el 0,6%, (que requiriera evacuación de coagulos 0,1%), 0,3% de reacción vasovagal, 0,7% de hemospermia, y requirieron hospitalización el 0,3%⁷⁷. Herranz con una similar incidencia de efectos adversos, opina que más que complicaciones se trata de efectos inherentes al procedimiento¹³³.

La limpieza del recto, la profilaxis antibiótica previa, la supresión de la medicación que interfiera con la coagulación, como es el caso de dicumarínicos, AAS, y AINES, y el empleo de las pistolas automáticas de biopsia, han permitido que las **complicaciones sean mínimas**, pudiendo considerarse hoy día la biopsia prostática un procedimiento seguro, rápido y eficaz que puede realizarse en el ámbito ambulatorio o en hospitalización de corta estancia.

La implantación tumoral en el periné posterior a la biopsia transperineal de próstata es excepcional, referida por vez primera en 1953, y asociada generalmente a una diseminación tumoral sincrónica²¹, si bien

recientemente se ha descrito una implantación perineal 14 años después de la biopsia como única evidencia de recurrencia²¹¹.

Más frecuente resulta la incidencia de implantación tumoral microscópica en el tejido blando peripróstático asociado a la biopsia, que el grupo de John Hopkins estima en el 2% en su serie²¹, si bien este dato no resulta en una evolución desfavorable posterior en la serie de los autores.

2.5.3.- BIOPSIAS SISTEMÁTICAS DE PRÓSTATA

Desde 1986^{169,172} al cáncer de próstata se le atribuye un carácter mayoritariamente hipoecoico. Los primeros trabajos de diagnóstico precoz de CP, en screening¹⁷² y población referida⁶⁸, están basados exclusivamente en la biopsia de áreas hipoecoicas. Pero aún en las manos más experimentadas sólo un tercio de los nódulos hipoecoicos de la ZP son positivos para cáncer. Esta proporción es mucho menor en la ZT donde la mayoría de estos nódulos ecopénicos corresponden a nódulos de HBP²⁸⁵.

A esta falta de especificidad hay que unir una sensibilidad mermada. Conocemos por los datos de prostatectomía radical que aproximadamente el 25% de los cánceres se sitúan en áreas ciegas a la ecografía que denominamos nódulos isoecoicos^{49,83,122}.

En 1989 Hodge¹⁴¹, del grupo de Stanford, aporta la primera publicación de biopsias sistemáticas en número de seis de la glándula prostática (**biopsias sextantes**), y del nódulo hipoecoico por separado, en sustitución

de las biopsias nódulo-dirigidas que se hacían hasta entonces; en 57 pacientes con tacto sospechoso, detectaron 30 tumores, 5 de los cuales fueron diagnosticados fuera de las áreas ecopénicas.

La técnica consiste en la toma de tres muestras por cada lóbulo de la zona craneal medial y apical realizadas en el plano parasagital medio. La profundidad que alcanza la muestra, 15 mm, permite atravesar toda la ZC y ZP así como algunos acinos de la ZT¹⁴¹. La figura 17 representa esquemáticamente la toma de biopsias sextantes.

Desde la aportación de Hodge¹⁴¹, numerosos trabajos aparecen en la literatura utilizando biosias sextantes que confirman el incremento del rendimiento diagnóstico^{83,122,305}, encontrando que si bien la proporción de cánceres aparecen más frecuentemente en los nódulos hipoecoicos en una proporción de 3:1¹²², se perderían un 24,6% de tumores si sólo se biopsiaran las áreas hipoecoicas⁸³.

Modificaciones técnicas con respecto a la técnica clásica de Hodge, han sido descritas posteriormente, incluido su propio grupo²⁹⁸ con diferentes angulaciones de incidencia de la aguja (30º-45º-60º) respecto al plano parasagital medio²⁶.

Catalona en un programa de screening sobre 6630 varones utilizó **biopsias múltiples por cuadrantes** y no por sextantes⁴⁹. Biopsias por cuadrantes son también realizadas por otros autores²⁷⁹. Sin embargo, se ha demostrado, que comparando biopsias por cuadrantes a las clásicas por sextantes se dejan de diagnosticar un 12,2% de tumores¹⁵⁴.

Recientemente se ha publicado la realización de 13 punciones biópsicas en próstatas menores de 50 cc añadiendo 5 punciones más si la

glándula sobrepasa los 50 cc, encontrando un aumento del rendimiento de la técnica un 35%⁹³. En otros casos se ha propuesto la realización de dos sets de biopsias sextantes en el mismo acto, con un incremento del 30% en la detección de cáncer¹⁷⁵.

El número idóneo de biopsias, al tratarse de un procedimiento aleatorio, está por determinar. Algunos autores demuestran la disminución de eficacia de las biopsias sextantes con el incremento del volumen glandular total¹⁵³. Se ha propuesto un modelo dinámico matemático para determinar el número mínimo de biopsias que diagnostican un tumor clínicamente significativo en volúmenes glandulares entre 10 y 80 cc sin detectar tumores insignificantes¹¹.

Indudablemente, dado que la biopsia prostática es un muestreo aleatorio de la glándula, parece obvio que al incrementar el número de cilindros obtenidos la probabilidad de diagnosticar un cáncer sea mayor. Desafortunadamente la morbilidad de la técnica y el discomfort del paciente aumenta de forma paralela.

2.5.4.- BIOPSIAS DE LA ZONA DE TRANSICIÓN (ZT)

Debido a que aproximadamente el 24% de los cánceres de próstata se originan en la zona de transición¹⁹³, y que ésta no es incluida en las biopsias sistemáticas, algunos autores han propuesto la punción específica de la misma. Terris y Bazinet realizan biopsias sextantes de las zonas central y periférica y dos biopsias adicionales de ZT, encontrando respectivamente un 1,5% y un 2,9% de tumores localizados exclusivamente en esta zona

glandular , concluyendo que la ZT no debe incluirse en un primer set de biopsias ante la sospecha de un CP^{23,299}. Para otros autores la biopsia primitiva de ZT, aún en presencia de áreas hipoecoicas no está indicada¹⁰².

Para McNeal, debido a la localización generalmente anterior del tumor y al gran volumen que alcanza la biopsia de la ZT sólo es eficiente para detectar tumores mayores de 5cc, omitiendo los tumores menores de 2 cc¹⁹⁵.

2.5.5.- EFECTIVIDAD DE LAS BIOPSIAS DE PRÓSTATA

La efectividad de la biopsia de próstata al ser en parte un muestreo generalmente aleatorio de la glándula, va a depender de numerosos factores. Unos son inherentes a la técnica de biopsia, como el número de cilindros obtenidos por cada paciente^{93,141} o a las zonas glandulares incluidas en la biopsia^{93,299}. Otros factores son inherentes a las características de los pacientes, como son: el volumen glandular¹⁵³, la consistencia al tacto rectal, los niveles de PSA y la existencia de nódulos ecográficos hipoecoicos. Los criterios de indicación de biopsia (biopsia sistemática por encima de 4 ó de 10 ng/ml), y los criterios de selección de los pacientes (screening frente a población sintomática) son finalmente otros condicionantes a tener en cuenta.

La incidencia de biopsias positivas en pacientes sintomáticos **con tacto sospechoso** oscila entre el 31% y el 76%¹³², mientras que en las series de screening la detección es mucho más baja oscilando entre el 15%¹³⁹ y el 19%¹⁰⁰. Esta gran diferencia se debe a la subjetividad a la que está sometido

el tacto rectal¹³⁴ y a la falta de uniformidad de lo que se considera un tacto sospechoso¹⁴⁰.

Con **tacto rectal no sospechoso**, existe también gran variabilidad en la eficacia de la biopsia entre poblaciones de screening y sintomática. Así Catalana⁴⁹ encuentra en su serie de screening un 20,7% de CP con valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml y del 42,2% cuando se eleva por encima de 10 ng/ml. En cambio, las series nacionales de pacientes sintomáticos con PSA entre 4 y 10 ng/ml encuentren una incidencia entre el 3,4%⁹⁹ y el 12,14%, mientras que con PSA superior a 10 ng/ml la incidencia oscila entre el 13,6%⁹⁹ y el 18%¹³⁷. La razón hay que explicarla por la elevación en el PSA como consecuencia de fenómenos de prostatitis, infartos, y congestión, más frecuentes en los pacientes sintomáticos¹³².

El porcentaje de pacientes con CP y biopsia negativa es difícil de saber ya que se requeriría el examen histológico de toda la próstata para su cuantificación. Los datos aportados por algunas series que realizan dos sets de biopsias¹⁷⁵, o estudio in vitro de la pieza quirúrgica⁹¹ estiman en un 30% los pacientes que no van a ser diagnosticados con una única serie de biopsias múltiples.

Son interesantes en este sentido las aportaciones de los modelos computerizados a la técnica de biopsia sextante habitual^{57,71,75}. Las reconstrucciones tridimensionales en piezas de prostatectomía radical o autopsia junto con la simulación de las biopsias concluyen que **con las biopsias sextantes sólo se diagnostican entre el 58%⁷¹ y el 73%⁵⁷ de tumores significativos, descendiendo el porcentaje al 20,3%⁷⁵ ó al 32%⁷¹**

si consideramos tanto los cánceres significativos como no significativos en base al volumen ($\geq 0,5$ cc).

2.5.6.- SIGNIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LAS BIOPSIAS SISTEMÁTICAS

El número total de biopsias positivas afectadas por cáncer, el porcentaje de biopsias positivas, el número de milímetros afectados por biopsia y el porcentaje de tumor en el espécimen de biopsia han sido considerados con el fin de estimar el volumen tumoral total en la próstata, y obtener así indicios acerca del estadiaje tumoral^{72,119,246,285,296}.

La correlación entre el volumen tumoral y la potencialidad invasiva y metastásica del CP ha sido ampliamente demostrada²⁸¹. Para muchos autores los tumores menores de 0,5 cc de volumen y Gleason bajo o moderado son considerados como “**clínicamente no significativos o insignificantes**” en base a la mínima o nula repercusión que tendrán en el paciente, pudiendo manejarse de manera expectante^{72,119,281,296}. Otros autores establecen el límite de tamaño para un tumor no significativo en 0,2 cc⁹⁰.

Atendiendo a los datos de volumen, la serie de Scardino encuentra un 10% de tumores insignificantes, la de Stamey un 9%²⁸³, mientras que en la serie de la Clínica Mayo el 97,7% son tumores significativos atendiendo al volumen⁷².

El problema radica en si las biopsias sistemáticas pueden ofrecer información fiable estimativa de los tumores que puedan ser significativos.

Para el grupo de Stanford, la afectación de cáncer superior a 3mm en una biopsia es significativo de un volumen tumoral mayor de 0,5cc; sin embargo, una longitud inferior a 3mm. no asegura lo contrario²⁸⁵. Para Epstein, la existencia de un Gleason 4 ó 5, más de 3 biopsias con cáncer ó una con más del 50% de afectación, predice adecuadamente un tumor significativo⁹⁰. El grupo de Scardino encuentra que una longitud inferior a 0,2 mm. en una biopsia es indicativo de tumor insignificante en el 75% de los casos¹¹⁹. Para otros autores, una sola biopsia positiva es siempre significativa si se asocia a un PSA ≥ 10 ng/ml³¹³.

Sin embargo, para el grupo de la Clínica Mayo el volumen de cáncer en la biopsia, no predice el volumen tumoral total, siendo imposible predeterminar la subyacencia de un tumor insignificante aún con los mejores parámetros en las biopsias⁷².

Se han formulado diversas limitaciones a la utilización de los parámetros mencionados en cuanto a su validez condicionadas tanto al volumen prostático (a igualdad de masa tumoral el volumen prostático total puede sesgar el procedimiento), como por la trayectoria de la biopsia (variabilidad en el % de cilindro afecto dependiendo de la dirección de la aguja).

En relación a la concordancia histológica de la biopsia y la de la pieza de cirugía radical, según la literatura^{90,231}, el índice de Gleason en la biopsia es idéntico al de la pieza en sólo el 35%-48% de los casos, infrapuntuando en el 40%-80% de los casos y sobrepuntuando en el 5-14% de los pacientes.

Al margen de la información proporcionada por las biopsias en cuanto al volumen tumoral y su significado, existen numerosos trabajos que integran los signos de la biopsia en el estadiaje del cáncer de próstata localizado²⁴⁶.

Los pacientes con 4 ó más biopsias positivas en sextante tienen gran posibilidad de ser pT3²³⁷. Los pacientes con biopsias positivas bilaterales es más probable que tengan enfermedad ganglionar (8% vs 0%), invasión de VS (20% vs 6%), márgenes positivos (32% vs 19%) y recidiva bioquímica (20% vs 3%)⁷⁶. Es asumido que una proporción de biopsias positivas de más del 66,7% supone una buena estimación de infiltración capsular ($p < 0,005$)²⁴⁶.

La información obtenida de las biopsias sistemáticas es también utilizada por algún grupo para predecir la afectación ganglionar pelviana⁶⁵.

2.5.7.- LA PROBLEMÁTICA DE LA REBIOPSIA

Debido al alto porcentaje de falsos negativos estimados que presenta una serie de biosias sextantes, los interrogantes pendientes de respuesta son: ¿debemos rebiopsiar a todos los pacientes con biopsia negativa o sólo a los que tengan factores de riesgo?, ¿qué zonas glandulares debemos incluir?, ¿cúal es el periodo de tiempo adecuado que debe separar las biopsias?, ¿cúando se debe indicar una tercera biopsia?.

Fleschner basándose en la alta incidencia de CP en la segunda biopsia (30%) y la incidencia del 23,8% cuando no concurren factores de riesgo (PSA < 10 ng/ml, PSAD < 0,15, tacto y ecografía negativos, ausencia de PIN de alto grado, sin antecedente familiar), recomienda la rebiopsia a

todos los pacientes¹⁰¹. Sin embargo la mayoría de autores prefiere indicar la rebiopsia en función de factores de riesgo clínicos (tacto, niveles de PSA o su comportamiento en el tiempo) y patológicos (PIN o atipia glandular)^{85,138,156,157,206}.

La incidencia de CP en la rebiopsia de las series que solo toman tejido de la ZP oscila **entre el 14% y el 40,5%**^{85,101,156,138,238}, mientras que en las series que toman muestra de ZP y ZT oscila entre el 11,4%¹⁵⁷ y el 37,7%¹⁸⁰ encontrándose que entre el 10% y el 53% de los tumores se detectan exclusivamente en ZT, si bien en estos casos los PSA suele estar muy elevado¹⁸⁰. La inclusión de la ZT será rentable en los pacientes con PSA más elevados, disminuyendo mucho su eficacia por debajo de 10 ng/ml¹³⁸.

El tacto rectal sospechoso es un fuerte factor de riesgo para presentar CP en la rebiopsia, oscilando entre el 32% y el 45%^{157,138}. En el caso de PIN de alto grado, la incidencia de CP en la rebiopsia oscila entre el 58% y el 100%²⁰⁵. Un análisis multivariante encuentra como único factor predictivo el tener un PSA por encima de 20 ng/ml¹⁰¹.

Se debe ser muy estricto en las indicaciones de la tercera biopsia ante la ansiedad que generamos al paciente y su familia y las bajas posibilidades de detectar un tumor en esta ocasión. Entre el 79% y el 93,3% de los tumores se diagnostican con la primera serie de rebiopsias^{138,157}. Se recomienda con PSA persistente por encima de 20 ng/ml o un incremento muy rápido del mismo¹⁰¹ o bien cuando el PSA libre es inferior al 10%²⁰⁶.

2.5.8.- BIOPSIAS DE ESTADIAJE

2.5.8.1. Biopsias de vesículas seminales (VS)

La mayoría de las series sitúan entre el 12% y el 26% de prevalencia la invasión insospechada de las vesículas seminales en las piezas de prostatectomía radical^{114,129,136,223,241,297}.

Es conocida la insensibilidad del tacto rectal para detectar la invasión de VS²⁹⁷ que el CT solo parece de utilidad en caso de invasión extensa²¹² y que la RMN ofrece unas cifras de sensibilidad y especificidad superponibles a la ETR²⁵⁶. La ETR, como hemos mencionado, es una exploración bastante específica (71%-100%) pero poco sensible (14%-62%).

Dado el carácter ominoso que presenta la invasión de las VS, y que su diagnóstico constituye una contraindicación generalizada para la realización de prostatectomía radical, diversos grupos han propuesto la realización de biopsia de las mismas dentro del protocolo de estadiaje del CP^{8,287,297,306}.

El principal problema que plantea la biopsia de VS consiste en la correcta visualización de la afectación de VS por el tumor ya que en ocasiones para alcanzar el cuello de la VS hay que atravesar la próstata pudiendo producirse un efecto de arrastre que confunda al patólogo²³⁵. Es preciso decir en este punto que algunos autores sólo consideran que existe invasión de la vesícula seminal cuando está invadida la pared muscular de la misma⁸⁷.

Las tres series más importantes analizadas encuentran unos falsos negativos del 7,6 %²⁹⁷, 12,5%³⁰⁶ y 16%⁸, con una eficacia total de la prueba del 90 %⁸, considerando que la prueba debe quedar reservada a los pacientes de alto riesgo (PSA \geq 20 ng/ml, T2b o mayor y Gleason \geq a 7)^{8, 297}.

2.5.8.2. Biopsia del espacio extraprostático

Existen dos aportaciones en la literatura en referencia a la biopsia independiente de la grasa periprostática que intentan proporcionar información real y no predictiva acerca de la verdadera extensión local del CP^{235,246}. El criterio necesario para validar la biopsia será la inclusión de grasa en el espécimen.

La serie de Passas y Rodríguez sobre 49 biopsias del espacio extraprostático demuestra un 24,5% de biopsias positivas, con un nivel de eficiencia tras el estudio de la pieza quirúrgica del 88%²³⁵.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

MATERIAL Y MÉTODOS

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata que descansa actualmente en la triada PSA, TR y biopsia transrectal ecodirigida, sigue presentando cuestiones no adecuadamente respondidas, fundamentadas principalmente en la eficacia de los diferentes tests. Diferencias geográficas y metodologías muy variadas dificultan el análisis de los datos. Las aportaciones de la literatura son inhomogéneas y en nuestro país sólo existe un pequeño número de estudios en su mayoría con un número no representativo de casos.

Ante la necesidad de conocer la utilidad de los medios diagnósticos en nuestro medio concreto, a fin de obtener información sobre efectividad, se diseña un protocolo prospectivo que analiza la combinación del antígeno prostático específico (PSA), el tacto rectal, la ecografía transrectal y la biopsia transrectal ecodirigida.

El primer objetivo es el análisis de la efectividad y el rendimiento diagnóstico de los diferentes tests diagnósticos, aislados y en combinación, en una población referida, sintomática, homogénea, del área sanitaria 11 de Madrid, cuyo tamaño muestral es el mayor, a tenor de la bibliografía consultada, a nivel nacional hasta el momento actual.

El segundo objetivo consiste en establecer criterios de indicación de biopsia prostática que optimicen nuestros resultados.

El tercer objetivo es el desarrollo de un modelo de regresión logística de fácil aplicación que proporcione la mayor verosimilitud y el mayor rendimiento diagnóstico en la práctica clínica .

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- POBLACIÓN

1.1.- DATOS POBLACIONALES GENERALES

1.1.1.- DEMOGRAFÍA ESTÁTICA

El área sanitaria donde se ha realizado el estudio se denomina Área 11-Sur II, la cual está distribuída en cinco distritos sanitarios, cuatro de ellos en el sector urbano, y un quinto en el sector rural (fig.6). Este área dispone del Hospital Universitario 12 de Octubre como hospital público de área y de cinco Centros de Especialidades Periféricos (C.E.P) para la atención especializada.



Figura 6.- Área Sanitaria 11 de Madrid

Según el Padrón municipal de 1996, la población de derecho (residentes habituales) del Area 11 supuso un total de 664.630 habitantes, que representa el 13,24% de la existente en la Comunidad de Madrid (C.M).

El número de varones en el mismo año era de 316.030.

Su estructura por edad y sexo queda expuesta en la tabla inferior (tabla 5), y refleja en la pirámide de población una clara tendencia a la regresión (fig. 7) siendo predominantes los individuos de 20 a 34 años y de 60 a 69 años.

Tabla 5.- Estructura de la población del Área 11 de Madrid del año 1996

Area 11. 1996

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	% HOMBRES	% MUJERES	TOTAL
TOTAL	316336	348806	665142	47,56	52,44	100
0 A 4	14185	13511	27696	2,13	2,03	4,16
5 A 9	15038	14158	29196	2,26	2,13	4,39
10 A 14	17603	16851	34454	2,65	2,53	5,18
15 A 19	23300	22352	45652	3,5	3,36	6,86
20 A 24	28103	27641	55744	4,23	4,16	8,38
25 A 29	29693	28744	58437	4,46	4,32	8,79
30 A 34	28072	27922	55994	4,22	4,2	8,42
35 A 39	23604	24461	48065	3,55	3,58	7,23
40 A 44	18661	20161	38822	2,81	3,03	5,84
45 A 49	17515	19762	37277	2,63	2,97	5,6
50 A 54	16921	19744	36665	2,54	2,97	5,51
55 A 59	15839	20485	37324	2,53	3,08	5,61
60 A 64	20231	23864	44095	3,04	3,59	6,63
65 A 69	17797	21913	39710	2,68	3,29	5,97
70 A 74	13467	18317	31784	2,02	2,75	4,78
75 A 79	7881	12940	20821	1,18	1,95	3,13
80 A 84	4719	9184	13903	0,71	1,38	2,09
85 Y +	2707	6796	9503	0,41	1,02	1,43

Tabla 2

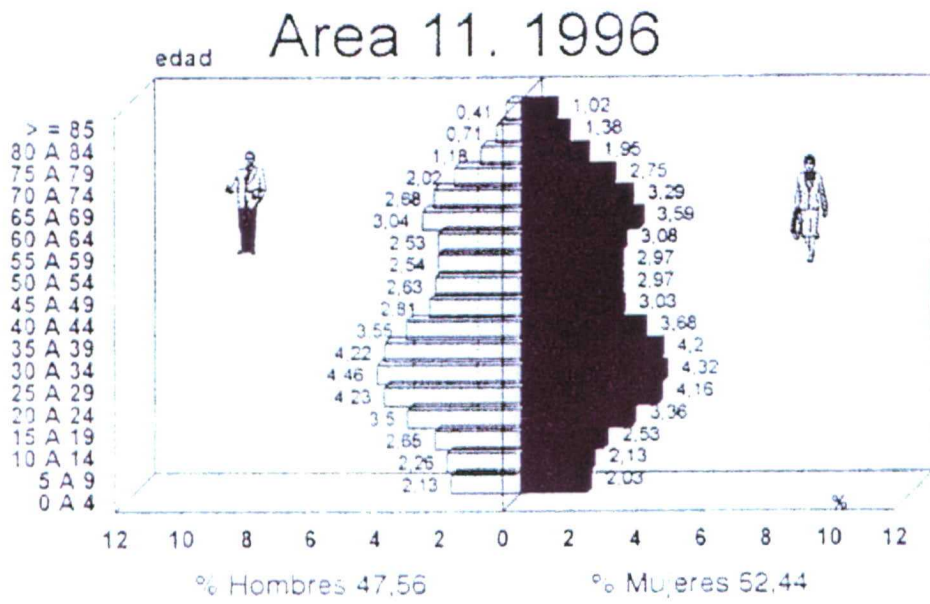


Figura 7.- Pirámide de población del Área 11 de Madrid en 1996

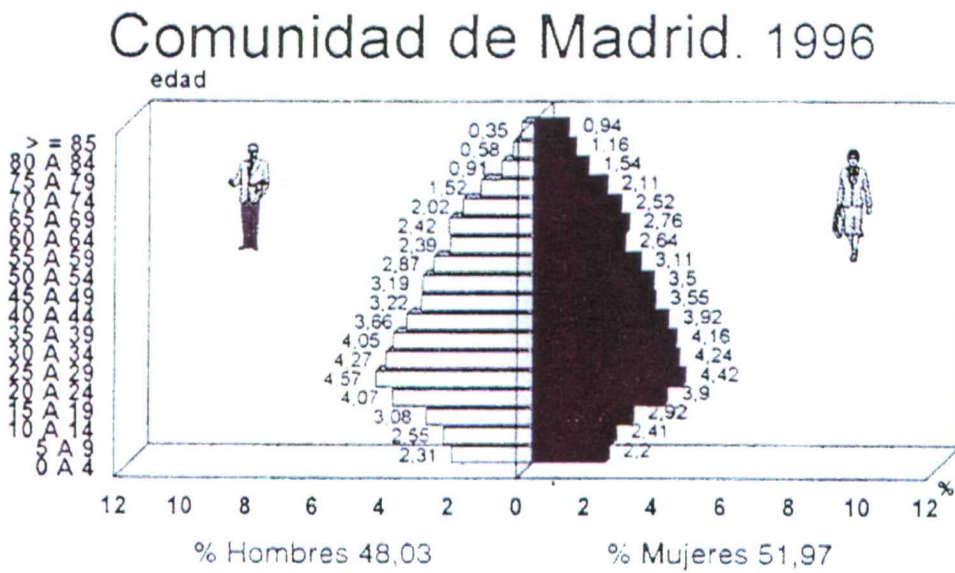


Figura 8.- Pirámide de población de la Comunidad de Madrid en 1996

Si comparamos esta estructura de la población con la de la Comunidad de Madrid, esta última tiene un perfil más joven, como se aprecia en la pirámide de población de la C.M. (fig. 8). De hecho, los varones mayores de 65 años en el Area 11 son 115.921, correspondiendo al 17,4% del total, frente al 13,6% en la C.M.

1.1.2.- DEMOGRAFÍA DINÁMICA: MORTALIDAD

Los datos del Servicio de Epidemiología del Centro Nacional de Epidemiología sobre mortalidad por cáncer en España en 1994 se resumen en la tabla número 6.

Tabla 6.- Mortalidad por cancer de prostata en España. Datos de 1994

<i>Número de defunciones</i>	5112
<i>Edad promedio de la defunción</i>	74,40
<i>Tasa ajustada x 100.000 (Población standard europea)</i>	23.21
<i>Tasa ajustada x 100.000 (Población standard mundial)</i>	13.35
<i>Tasa truncada ajustada x 100.000</i>	4.60
<i>Riesgo acumulado (en porcentaje)</i>	1.18
<i>Tasa cruda x 100.000</i>	26.71

La tasa bruta de mortalidad es mayor en el Area 11 que en la Comunidad de Madrid para 1996, explicable por el mayor envejecimiento de la población. El número de muertos por cáncer de próstata en el periodo 1988-1996 ha oscilado entre 56 y 95, siendo de 86 en 1996, el último del cual disponemos de información. Esta cifra se corresponde con el 2,63% del total de defunciones en varones. La tasa de mortalidad por cáncer de próstata por

1000 habitantes en la población masculina se situó en el 0,27, levemente superior al 0,22 del total de la Comunidad de Madrid.

Las tablas de Mortalidad por cáncer de próstata en el Area 11 y en la C.M. para el año 1996 se muestran en el *anexo 1*.

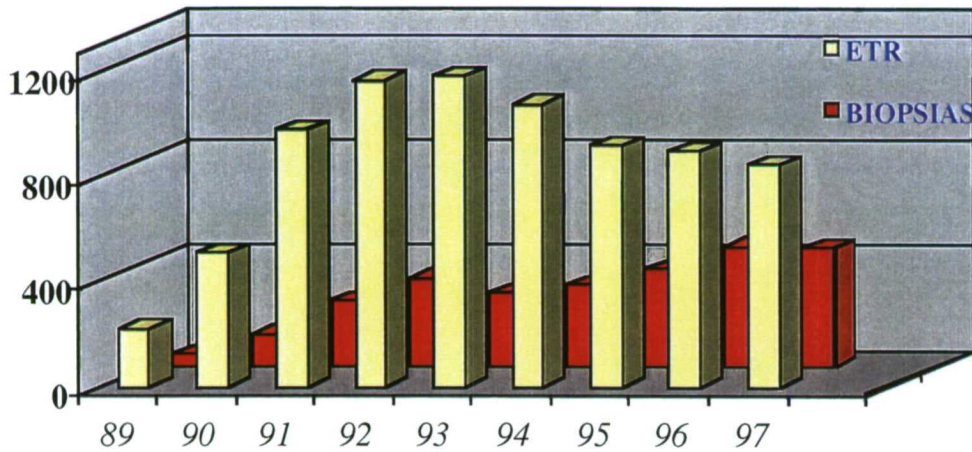
1.2.- PERIODO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

En el periodo comprendido entre enero de 1989 y diciembre de 1997 se han realizado 4.995 ecografías transrectales (ETR) en la Unidad de Ecografía Endocavitaria del Hospital 12 de octubre. Todos los pacientes fueron remitidos desde los C.E.P del área 11 de Madrid.

La distribución del número de ecografías y del número de biopsias, por años, desde el inicio de la serie hasta su cierre en diciembre de 1997 queda reflejado en el siguiente histograma (fig. 9).

Se puede observar que si bien el número de ecografías se ha mantenido, incluso con un pequeño descenso, el porcentaje de biopsias ha mantenido una progresión ascendente a lo largo de los años, pasando de biopsiar el 31% de los casos en 1992 a hacerlo en el 51% de las ocasiones en 1997. Es indudable que la introducción del PSA en los últimos años ha resultado decisivo en este incremento

Actividad Unidad ETR H. "12 de Octubre"



Incremento Bx. ...92-97 31% → 51%

Figura 9- Distribución del número de ecografías y biopsias realizadas en el periodo 1989-1997. Es llamativo el incremento progresivo del número de biopsias efectuadas en relación al número de ecografías transrectales

La distribución etaria de toda la serie de ETR se refleja en el siguiente gráfico (fig.10) donde dadas las características de la serie, la distribución mayoritaria de los pacientes se encuentra entre los 50 y 80 años, con unos picos de población máximos entre 65 y 75 años. Como es lógico, las indicaciones de ETR por debajo de los 50 años quedan muy restringidas.

Existen 7 casos situados entre 1 y 10 años que corresponden a rabdiomiosarcomas prostáticos en la infancia, no incluídos para análisis.

Histograma distribución Edad

(Serie completa n=4995 casos)

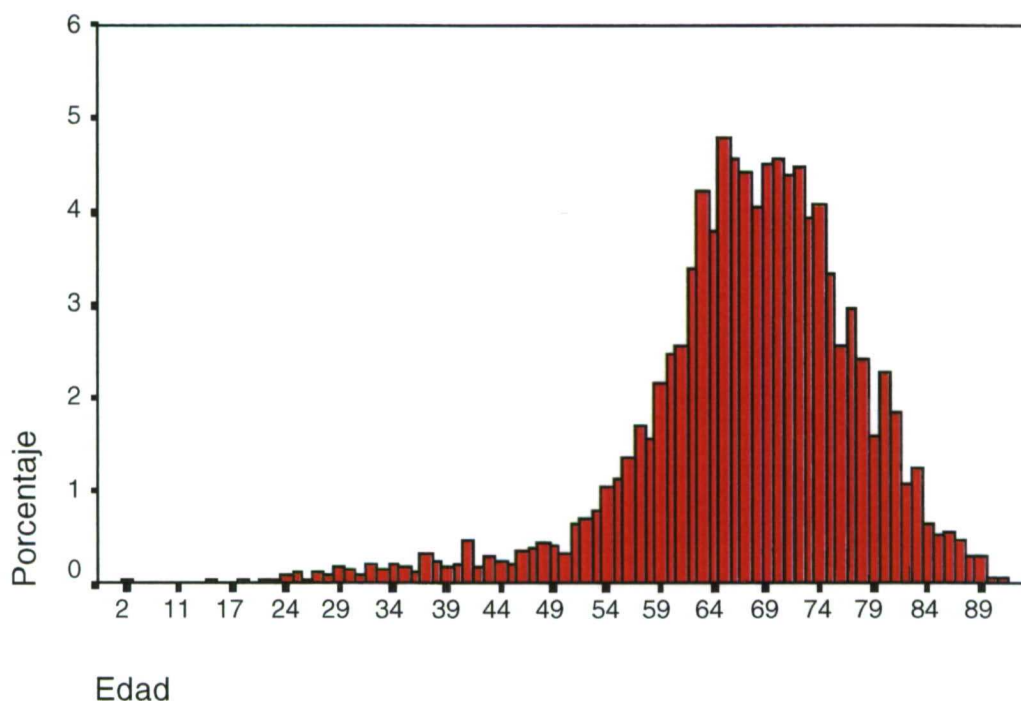


Figura 10.- Histograma que muestra la distribución etaria del conjunto de la serie de 4.995 casos

La distribución de los diferentes diagnósticos para indicación queda reflejada en la tabla 7 y figura 11. Del total de la serie, el 15,7% son remitidos por tacto rectal sospechoso (TR +), el 23,4% lo son por elevación de PSA por encima de 4 ng/ml, recogándose ambas contingencias en el 3,5%. La mayor parte de pacientes (33,4%), se encuadran en el grupo de HBP, indicación por lo general de planimetría prequirúrgica. Los pacientes con diagnóstico conocido de CP, para realización de estadiaje o control de tratamiento, suponen el 5,4%, existiendo una miscelánea de 552 casos (11,1%) con múltiples diagnósticos que incluyen hemospermia, azoospermia, abscesos

prostáticos, patología rectal, etc. La indicación de ETR no se refleja en 131 protocolos (2,6%).

Tabla 7.- Distribución detallada de los diagnósticos de indicación para ETR

Tabla de frecuencia DIAGNOSTICO-INDICACION DE ETR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	HBP	1666	33.4	34.3	34.3
	T.R. (+)	786	15.7	16.2	50.4
	C.P.	270	5.4	5.6	56.0
	PROSTATITIS	246	4.9	5.1	61.0
	> PSA	1170	23.4	24.1	85.1
	OTROS DIAGN.	552	11.1	11.3	96.4
	T.R. (+) Y >PSA	174	3.5	3.6	100.0
	Total	4864	97.4	100.0	
Perdidos		131	2.6		
Total		131	2.6		
Total		4995	100.0		

Distribución de ETR por diagnósticos

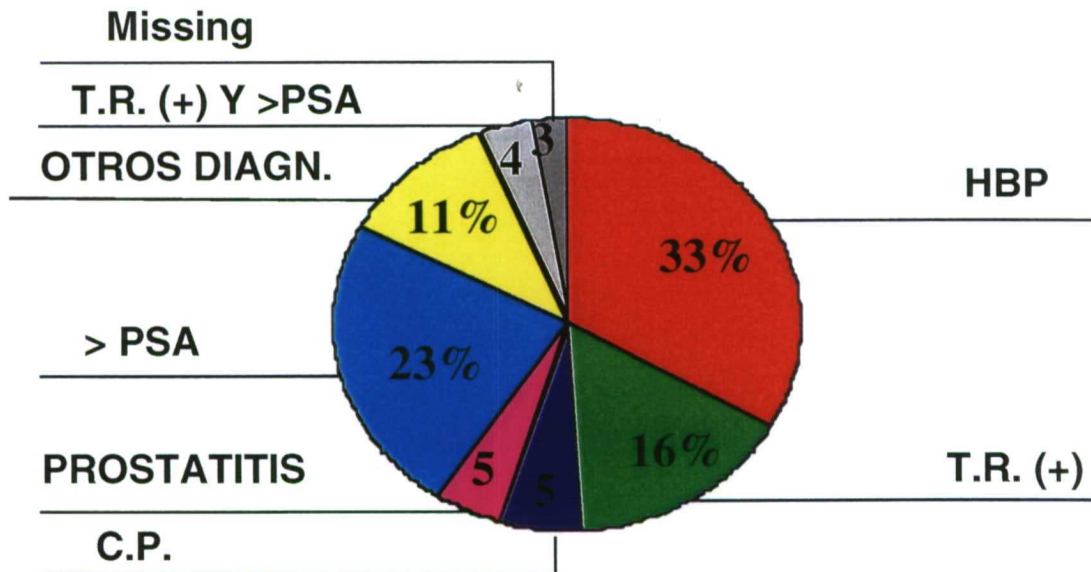


Figura 11- Representación gráfica en tarta de la distribución de diagnósticos para indicación de ETR

Se realiza del total de las 4.995 ETR efectuadas una primera **lista de exclusiones** con el fin de depurar la serie de factores que interfirieran con el objetivo principal del estudio, el análisis de eficacia de los distintos medios diagnósticos (tabla 8). En este sentido, como se puede comprobar en la tabla inferior, se excluyen los protocolos en los que de alguna forma el valor real de PSA pudiera estar interferido. Son excluidos del análisis a tal fin los casos de metástasis, prostatectomía radical, finasteride, hemospermia, radioterapia, reestadiaje, sonda vesical, cirugía y otros diagnósticos. Se obtienen válidos para análisis 4.406 protocolos.

Tabla 8.- Tabla de frecuencias. Diagnósticos para exclusiones

	<i>frecuencia</i>	<i>porcentaje</i>	<i>p. válido</i>	<i>p. acumul.</i>
HORMONOTERAP.	89	1,8	1,8	1,8
METASTASIS	24	0,5	0,5	2,3
PROST. RADICAL	25	0,5	0,5	2,8
FINASTERIDE	48	1,0	1,0	3,7
HEMOSPERMIA	33	0,7	0,7	4,4
RADIOTERAPIA	34	0,7	0,7	5,1
REESTADIAJE CP	15	0,3	0,3	5,4
SONDA VESICAL	104	2,1	2,1	7,4
CIRUGIA	40	0,8	0,8	8,2
OTROS DIAGN.	163	3,3	3,3	11,5
ESTADIAJE	13	0,3	0,3	11,8
VÁLIDOS	4406	88,2	88,2	100
TOTAL	4995	100	100	100

Tras esta primera depuración se procede a un segundo filtro, seleccionando únicamente los casos de cuya ecografía y biopsia pudiera desprenderse un diagnóstico de cribaje de cáncer de próstata. Es decir, se seleccionan los casos con las siguientes indicaciones:

- 1.- Elevación de PSA**
- 2.- TR sospechoso**
- 3.- Elevación de PSA y TR sospechoso**
- 4.- HBP.**

La inclusión de este último grupo viene derivada por el hecho de que algunos pacientes pueden precisar biopsia en función de las alteraciones ecográficas que como veremos es un criterio aislado de biopsia. En su conjunto esta selección supone el 76% del total de pacientes inicialmente incluidos en protocolo (fig. 12).

Son excluidos los casos de prostatitis, CP confirmado (para reestadaje o control de tratamiento), y la miscelánea de otros diagnósticos.

Distribución ETR por sospecha C.P. H. "12 Octubre"

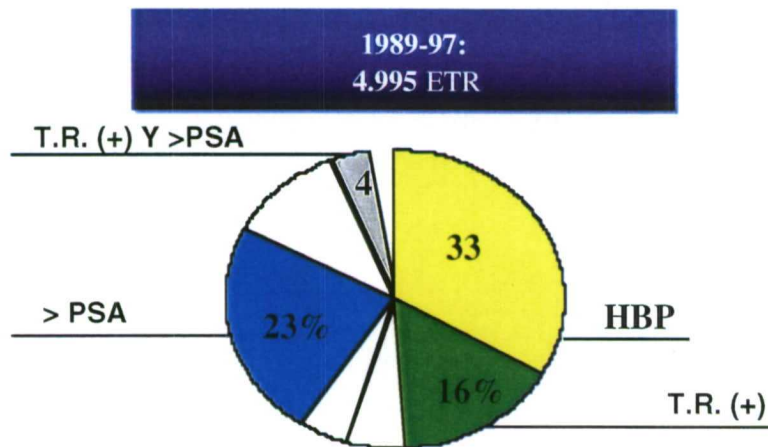


Figura 12.- Diagrama que muestra la selección de casos tras una segunda depuración

Todos los pacientes objeto del estudio son varones del área sanitaria 11 de Madrid, que han consultado en su mayoría por sintomatología miccional, remitidos por los especialistas de Urología de los C.E.P para diagnóstico precoz de CP ante la alteración en uno o ambos de los tests mencionados, o bien para completar estudio (generalmente realización de planimetría prequirúrgica) de HBP. Se trata pues en su totalidad, de **población referida.**

Del conjunto de las ETR seleccionadas se realizó **biopsia prostática con obtención de tejido valorable para el análisis histológico en 1.810 casos** (se excluyen los casos con material insuficiente), lo que supone un **36,23%** si consideramos el número total de 4.995 ETR. La fig. 13 muestra de manera gráfica estos datos.

Las 1.810 biopsias realizadas incluyen el periodo prePSA, en el que las biopsias fueron realizadas por via transperineal, y el periodo en el que constan datos del marcador (a partir de 1992), realizándose todas las biopsias por via transrectal. Datos de PSA se recogen en 1.613 protocolos, procediendo a biopsia en el 63% de los casos, y no realizando biopsia en el 37% de los mismos.

La serie definitiva objeto de análisis incluye sólo los protocolos con biopsia valorable para el análisis histológico (se han despreciado las muestras insuficientes) y con PSA. Este supuesto lo cumplen 1.016 casos, todos ellos realizados mediante biopsia transrectal ecodirigida en el periodo comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 1997.

Por lo tanto, el tamaño muestral del presente trabajo son 1.016 series de biopsias transrectales de próstata ecodirigidas, con tejido valorable para análisis histológico y con PSA disponible.

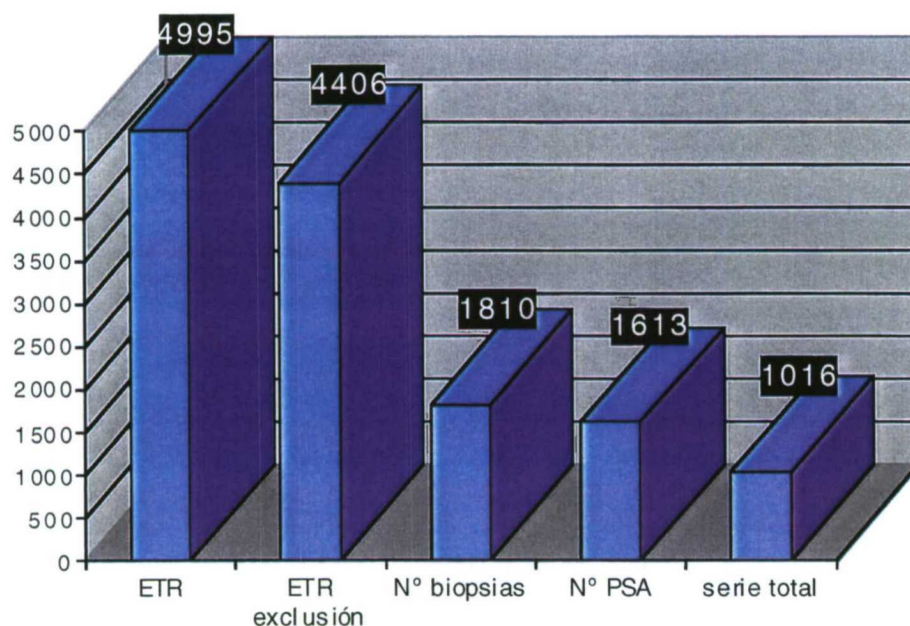


Figura 13.- Histograma con el comportamiento total de la serie en número de casos.

Para el presente trabajo son consideradas solamente los resultados de la primera biopsia. Se descarta la inclusión de los resultados de la rebiopsia, que fue efectuada en el 1,3% de los casos, dado que el objetivo del trabajo es al análisis de eficacia de los distintos tests aplicados en una primera instancia.

2.- ECÓGRAFO TRANSRECTAL

Desde el inicio de la realización de ETR en nuestro Servicio hasta 1994, utilizamos un ecógrafo Aloka monoplanar, con transductor de 5 MhZ,

realizando las biopsias por via transperineal. Este sistema de biopsia requiere la anestesia del periné y causa mayor disconfort y morbilidad en los pacientes.

A partir de 1994, es empleado un ecógrafo **SIEMENS SONOLITE con transductor multiplano (3,5- 7,5 MhZ)**, que permite la realización de biopsias por via transrectal al acoplar una guia de punción paralela al transductor.

El equipo se compone básicamente de:

- 1).- Cuerpo central en donde se localizan los diversos controles de los que dispone el sistema.
- 2).- Transductor periférico multiplano de 7,5 MhZ de frecuencia.

Toda la serie objeto de estudio ha sido efectuada con este equipo.

3.- SISTEMA DE BIOPSIA

Para la toma de biopsias transrectales se ha utilizado de forma casi exclusiva una **pistola automática recargable (BARD Biopty-Cut)** que utiliza agujas desechables, calibre **18 G** con avance de 22 mm que permite la obtención de cilindros de **16 mm** de longitud al ser sólidos los últimos 6 mm.

Este sistema, dada la rapidez de disparo, ocasiona un mínimo disconfort al paciente.

4.- PSA

La determinación de PSA se realiza mediante **ensayo enzimoimmométrico quimioluminiscente (CLEIA)**, en un **INMULITE®**, sistema automatizado de inmunoensayo (Diagnostic Products). Este autoanalizador maneja la muestra, añade reactivos, incuba, controla tiempos y temperaturas y completa el paso de separación de forma automática y la medida del luminiscente se realiza en un luminómetro con control de temperatura.

El análisis es realizado en una “unidad de reacción” donde se encuentra la fase sólida, que es una bola de poliestireno recubierta de un anticuerpo anti-PSA. El PSA presente en la muestra del paciente se incuba durante 30 minutos en la unidad de reacción con un anticuerpo monoclonal específico para PSA conjugado con Fosfatas Alcalina, formando así un complejo tipo sandwich fase sólida-PSA-conjugado. Tras eliminar el conjugado no ligado mediante un lavado por centrifugación se añade el sustrato quimioluminiscente, un éster de Adiamantil Dioxetano, que en presencia de la Fosfatasa Alcalina se hidroliza dando un compuesto intermedio inestable. La producción continua de este compuesto intermedio produce emisión continua de luz, favoreciendo la precisión de la lectura.

El límite inferior de medida es de 0,04 ng/ml. La sensibilidad es de 0,03 ng/ml y los coeficientes de variabilidad interensayo oscilan entre un 9% para un valor de 0,9 y un 6% para un valor de 25 ng/ml.

A efectos de análisis estadístico se procede a dividir el PSA total en cinco categorías:

- 0 - 3,99 ng/ml
- 4 - 9,9 ng/ml
- 10 - 19,9 ng/ml
- 20 - 39,9 ng/ml
- \geq 40 ng/ml

II. METODOS

1.- PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DEL CP EN EL SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

Desde la inclusión en 1989 de la Ecografía Transrectal en nuestro servicio, las **indicaciones** de la técnica se resumen en los siguientes apartados que se adaptan a la hoja de recogida de datos informatizada (*anexo 2*):

- 1.- HBP. Pacientes con HBP clínica, subsidiarios principalmente de planimetría prequirúrgica.
- 2.- INDURACIÓN O TACTO SOSPECHOSO
- 3.- CP. Pacientes diagnosticados de CP, para su estadificación o para la monitorización del tratamiento.
- 4.- PROSTATITIS
- 5.- ELEVACION DE PSA
- 6.- OTROS. Categoría reservada para entidades no encuadrables en los supuestos anteriores. Se incluye un amplio abanico de posibilidades que incluyen: hemospermia, infertilidad, infecciones complicadas del tracto urinario, síntomas pélvicos inusuales, síntomas constitucionales o metástasis óseas que obliguen a descartar

CP metastásico, hallazgo de nódulo prostático en ecografía externa, cancerofobia, etc.

El protocolo sobre el cual hemos realizado este trabajo, y que sigue vigente actualmente, incluye las siguientes **indicaciones de**

biopsia:

- * **PSA \geq 10 ng/ml**
- * **DPSA \geq 0,15**
- * **TR positivo (cualquier PSA)**
- * **Nódulo ecográfico en ZP (cualquier PSA)**

Tabla 9.- Esquema abreviado de las indicaciones de biopsia prostática en el protocolo diseñado

**Protocolo biopsia prostática/ETR
H. "12 de Octubre"**

PSA \geq 10
dPSA \geq 0.15
Tacto positivo
Nódulo ecográfico

Cualquier PSA

Los **Supuestos de biopsia** sobre los que se ha realizado el presente trabajo se exponen a continuación. Una representación esquemática se expone en la tabla 10.

1.- PSA elevado (≥ 10 ó $DPSA \geq 0,15$), ETR normal, TR normal

- 3 biopsias de cada lóbulo (sextantes randomizadas)

2.- PSA elevado (≥ 10 ó $DPSA \geq 0,15$), ETR normal, TR anormal.-

- * 2 biopsias dirigidas con tacto
- * 3 biopsias de cada lóbulo (sextantes randomizadas)

3.- PSA elevado (≥ 10 ó $DPSA \geq 0,15$), ETR anormal, cualquier TR

- * 3 biopsias del nódulo
- * 2 biopsias del lóbulo ipsilateral
- * 3 biopsias del lóbulo contralateral

4.- PSA normal, ETR normal, TR anormal.

- * 2 biopsias dirigidas con tacto
- 2 biopsias ecodirigidas de cada lóbulo

5.- PSA normal, ETR anormal, TR anormal

- * 2 biopsias del nódulo
- * 2 biopsias de cada lóbulo

Tabla 10.- Protocolo ETR-Biopsia Servicio de Urología H. 12 de Octubre.

Supuestos

Protocolo ETR-biopsia Servicio de Urología H. “12 de Octubre”

PSA	T.R.	ETR	Biopsia
elevado	indurado	anormal	nódulo + (2 + 3)
elevado	indurado	normal	digital + (3 + 3)
elevado	normal	normal	(3 + 3)
normal	indurado	normal	digital + (2 + 2)
normal	indurado	anormal	nódulo +(2+2)

2.- ESTRATEGIA DE LA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL Y BIOPSIA DE PRÓSTATA

La figura 14 muestra de manera esquemática el organigrama asistencial de la Unidad de Ecografía Transrectal del H. 12 de Octubre.

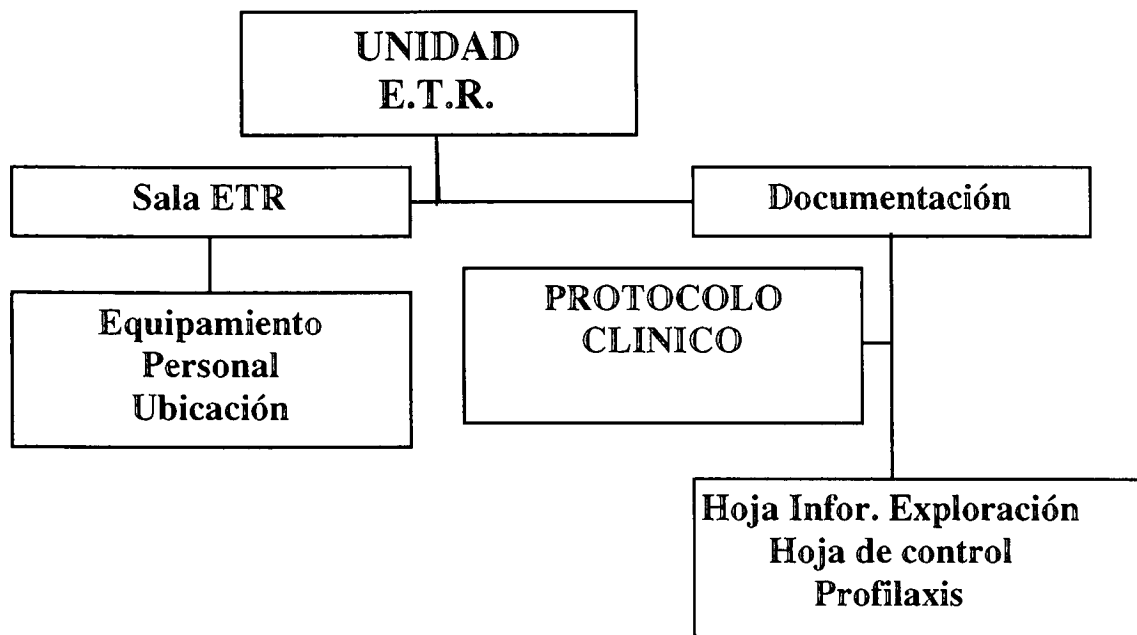


Figura 14.- Unidad de ETR: Organigrama asistencial

2.1.- PREPARACIÓN DEL PACIENTE

2.1.1.- HISTORIA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Incluye una hoja explicativa proporcionada por enfermería, donde son evaluados antecedentes de infecciones previas, existencia de prótesis, válvulas cardiacas, o toma de medicación anticoagulante, incluida aspirina y cumarínicos. Los derivados del ácido acetil salicílico son suspendidos cinco días antes de la biopsia, y los pacientes con dicumarínicos son revertidos previamente a heparina. La hoja explicativa contiene datos explicativos para el paciente acerca de la técnica de la exploración, riesgos, beneficios, y

cuidados posteriores, incluyendo en el dorso de la misma el consentimiento informado que el paciente debe aportar firmado el día de la prueba.

En general, la prueba es muy bien tolerada y no requiere procedimientos analgésicos o anestésicos adicionales.

2.1.2.- PREPARACIÓN INTESTINAL

El paciente se pondrá un enema de 250cc dos horas antes de la exploración, con el fin de mantener limpio el recto de heces y gases que puedan interferir con el estudio.

2.1.3.- PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Necesaria siempre que vayamos a realizar biopsia adicional. Consiste en un comprimido de 500 mgrs. de Ciprofloxacino una hora antes de la exploración, otro 12 horas después, y un tercero a las 24 horas. En pacientes con antecedentes de prótesis valvular cardiaca, cardiopatía reumática ó infección previa de prótesis, la profilaxis se realizará con Ampicilina 2grs. IV más una dosis de 80 mgrs. de Gentamicina IV, 30 minutos antes de la biopsia.

En pacientes alérgicos a Penicilinas, Vancomicina 1 gr. IV será el antibiótico sustituto de elección.

2.2.-PROCEDIMIENTO DE LA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

2.2.1.- POSICIÓN DEL PACIENTE

El paciente es colocado en la camilla de exploración, frente al explorador, en posición de litotomía, a diferencia de algunos autores, , en donde la posición de decúbito lateral es la de elección. Consideramos que la posición de litotomía es cómoda para el paciente, y permite de una manera fácil e indolora la introducción del transductor en el recto del paciente.

2.2.2.- TACTO RECTAL PREVIO

La realización previa de un cuidadoso y minucioso tacto rectal es obligada, ya que nos proporciona indispensable información acerca de la próstata, en cuanto a tamaño, irregularidades en su superficie, zonas de induración y extensión de las mismas, así como de posible patología rectal subyacente como fisuras, hemorroides, masas, u otra patología anal que pudiera dificultar la introducción del transductor ecográfico.

En el tacto rectal valoramos los siguientes aspectos que se corresponden con la hoja de recogida de información (*anexo 2*):

- *surco medio*
- *volumen* , dividido en 5 categorías desde impalpable a > 90 grs.
- *consistencia*, incluyendo 5 categorías: normal, HBP, induración leve, induración intensa y nódulo isoconsistente.

- *extensión de la induración*, dividible en 4 categorías en función de la extensión: 0-25%, 25-50%, 50-75%, > 75%
- *estadio clínico al tacto rectal*, según clasificación TNM 1992²⁶⁵ distinguiendo 4 categorías: T2a-b, T2c, T3, y T4.

2.2.3.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL (ETR)

2.2.3.1. Descripción de la técnica de ejecución

Primeramente se aplica gel ultrasónico sobre el extremo del transductor ecográfico, cubriéndolo en su totalidad con un preservativo, que así mismo se lubrica generosamente con el mismo gel para la introducción en el recto del paciente. Posteriormente se ajusta adecuadamente la escala de grises para conseguir una imagen adecuada de la zona periférica (ZP), cuya ecogenicidad servirá de referencia a otras áreas en la próstata, que serán clasificadas como hipoecoicas si la reflexión de las ondas es menor, en cuyo caso aparecerá una imagen más oscura en pantalla, isoecoicas si son áreas ecográficamente indistinguibles de la ZP normal, e hiperecoicas cuando la impedancia acústica es mayor que la de la ZP normal, apareciendo como áreas más refringentes en la pantalla.

La exploración se inicia en el plano transversal o axial comenzando a nivel de la base vesical, y desde este punto, retirando suavemente el transductor, lo que permite la visualización de imágenes transversales de las vesículas seminales, de su inserción en los conductos eyaculadores, y del conjunto de la glándula prostática que en este plano aparece como una

estructura elipsoidal con su diámetro transversal mayor que el anteroposterior.

La rotación del transductor sobre su eje nos da una óptima imagen de toda la glándula. En general, el máximo diámetro transversal de la próstata se obtiene a nivel aproximado del verumontanum, siendo en este corte donde tomamos referencia de los diámetros transversal y anteroposterior.

Distalmente, las imágenes transversas transcurren a nivel del ápex, dentro del diafragma urogenital.

A continuación, el transductor biplanar es posicionado en la consola para la obtención de imágenes en el plano sagital. La próstata adquiere en este plano una forma redondeada u ovoide en la línea media, estando delimitada cranealmente por la vejiga y distalmente por la uretra. La rotación del transductor sobre su eje, nos proporciona una adecuada visualización del conjunto de la glándula y de las vesículas seminales. El diámetro máximo en este plano se suele obtener a nivel mediosagital, debiendo incluirse en la medición, en caso de existir, el lóbulo medio intravesical.

Si bien la ETR es una prueba dinámica, cuya interpretación final sólo puede ser proporcionada por el ecografista, establecemos en seis, las imágenes obligadas de corte para su impresión en papel térmico:

- sección transversal en la base de la próstata
- sección transversal e nivel medio de la glándula
- sección transversal en ápex
- sección longitudinal en el plano medio
- sección longitudinal derecha 30-45 °
- sección longitudinal izquierda 30-45°

2.2.3.2. Correlación con el modelo anatómico

Para la interpretación del estudio ecográfico, utilizamos clásicamente el concepto anatómico propuesto por **McNeal**¹⁹¹ por ser el más universalizado (fig.15).

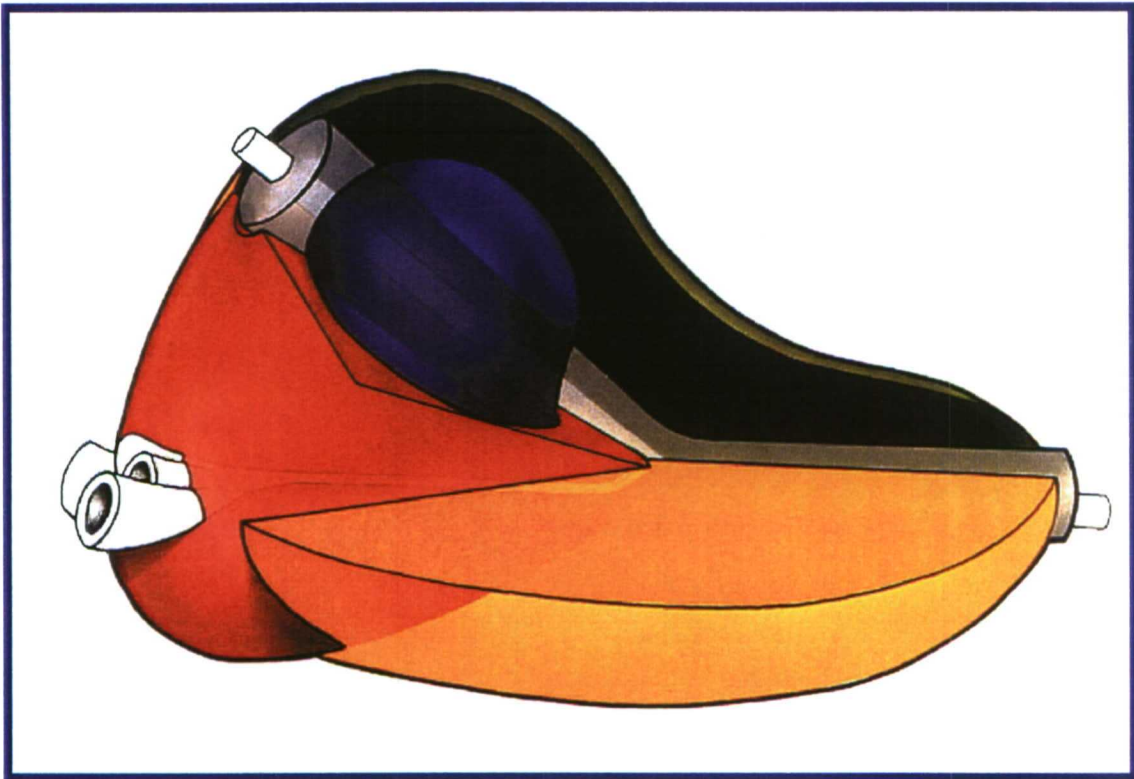


Figura 15.- Modelo anatómico de McNeal representado en un corte tridimensional. En amarillo la zona periférica (ZP), en rojo la zona craneal (ZC), en azul la zona de transición (ZT) y en verde el área correspondiente al estroma fibromuscular anterior (EFM) que es la parte no glandular

2.2.3.3. Estimación volumétrica

2.2.3.3.1. Volumen prostático total

La determinación del volumen prostático total requiere la medición en mm de los tres diámetros: anteroposterior (AP), transversal (T) y longitudinal (L).

El cálculo volumétrico se efectúa mediante una simplificación de la fórmula del elipse irregular de aceptada difusión^{10,137}, en la que se obtiene el volumen total del resultado de dividir por dos el producto de los tres ejes máximos entre sí

$$\text{volumen total} = (T \times AP \times L) \times 0,50$$

Hemos establecido una segunda forma de medición del volumen prostático total en función únicamente de los diámetros T y AP, dadas las dificultades existentes en algunas ocasiones de establecer una correcta valoración del diámetro L, y la buena correlación obtenida por algunos autores²³⁴. La fórmula aplicada es:

$$\text{volumen total} = (T \times T \times AP) \times 0,50$$

2.2.3.3.2. Volumen de la zona de transición (ZT)

La ZT, de un tamaño variable, no siempre es correctamente independizable, siendo frecuentemente difícil la medición del diámetro longitudinal, por lo que para su estimación volumétrica utilizamos solamente dos diámetros:

- diámetro transversal mayor de la ZT en el plano transversal

- diámetro anteroposterior mayor de la ZT en el plano transversal

La estimación de volumen se realiza de forma automatizada en la base de datos, en base a la misma fórmula expresada anteriormente.

2.2.3.4. Medida de la densidad de PSA (DPSA)

La DPSA se calcula mediante la división de la cifra de PSA total en ng/ml y el volumen total de la próstata, medido como se ha explicado. Se practica así mismo una división de la DPSA en 5 categorías a efectos de realizar análisis estadístico:

- 0 - 0,149
- 0,15 - 0,199
- 0,20 - 0,39
- 0,40 - 0,59
- $\geq 0,60$

Para la obtención de la DPSA de la ZT se tomará el volumen de la zona de transición exclusivamente, como se ve en el esquema siguiente (fig. 16), si bien a efectos prácticos sólo se incluyen en protocolo los diámetros T y AP.

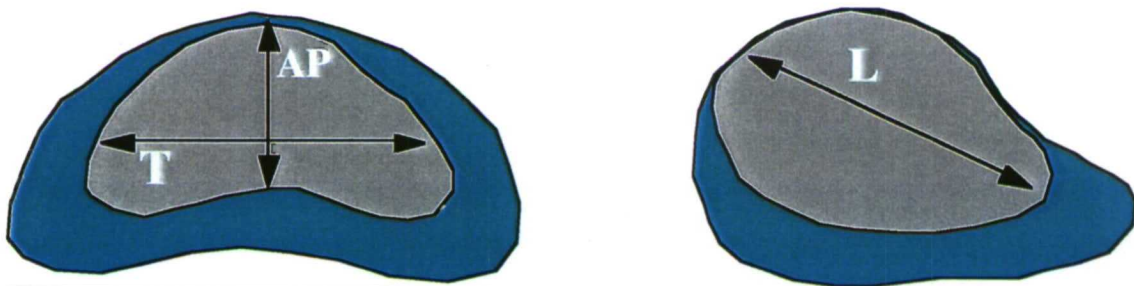


Figura 16- Medición en los tres ejes de la Zona de Transición

2.2.3.5. Evaluación de nódulos ecográficos. Diagnóstico de cáncer de próstata

Si bien en el trabajo son contemplados los nódulos mixtos y los de apariencia hiperecoica, por las razones aducidas en la introducción fundamentadas en el carácter hipoecoico de la mayoría de los CP, existe una asunción generalizada de nódulo de ZP como hipoecoico, constituyendo éstos el epicentro del estudio ecográfico de la detección del CP.

Analizamos las siguientes características de los nódulos siguiendo el protocolo:

- ECOGENICIDAD, con tres categorías: hipoecoico, hiperecoico y mixto.
- DIMENSIONES, centradas en los diámetros máximos AP y T en mm.
- PLANIMETRIA, por la fórmula $T \times L \times AP / 2$.
- LOCALIZACION con respecto al lóbulo afecto, según el plano axial en craneal medial y apical, y en tercer lugar según el esquema anatómico de McNeal.
- DEFINICION CAPSULAR, considerando la cápsula en contacto con el nódulo en tres categorías: íntegra, deficiente o ausente.

Al margen de la existencia de nódulos, otros aspectos ecográficos que pudieran hacer sospechar la existencia de un CP, son evaluados con detenimiento. Especial relevancia toman las *irregularidades, abultamientos o falta de integridad de la cápsula prostática, obliteración de algunas zonas de la próstata, u otras anormalidades de ecoestructura.*

2.2.3.6. Evaluación de otros aspectos de la ecografía

2.2.3.6.1. Forma de la prostata

Considerando 4 categorías: triangular, elipsoide, redondeada e irregular, valorando la existencia de lóbulo medio en cada categoría.

2.2.3.6.2. Litiasis prostática

Analizamos 3 aspectos: - TAMAÑO: producto de los diámetros T x AP

- INTENSIDAD DE LA SOMBRA

- TIPO DE LITIASIS:

I. única y puntiforme

II. parcial de un lóbulo

III. en la intersección ZT-ZP

2.2.3.6.3. Vesículas seminales

Valoramos la MORFOLOGIA ecográfica, estableciendo 4 categorías: normal, dilatadas, infiltradas y otras, que incluyen diversas posibilidades como ausencia uni o bilateral, asimetría, procesos quísticos, etc.

2.2.3.7.- Diagnóstico ecográfico.

Tras la realización de la prueba, el diagnóstico ecográfico final, en opinión del investigador, es recogido en 5 categorías, como recoge el protocolo:

1.- próstata normal

- 2.- HBP
- 3.- prostatitis
- 4.- cáncer de próstata (CP)
- 5.- miscelánea: otros diagnósticos

Si la prueba es considerada por el investigador como sugerente de CP, desde el punto de vista ecográfico, se procede a la ESTADIFICACION del mismo. La clasificación por estadios utilizada está basada en la Clasificación TNM de 1992²⁶⁵. Se contemplan los siguientes estadios ecográficos:

- 1.- T2a. afectación intracapsular de <50% de un lóbulo prostático
- 2.- T2b. Afectación intracapsular de > 50% de un lóbulo.
- 3.- T2c. Afectación intracapsular de ambos lóbulos
- 4.- T3a. Afectación capsular de un sólo lóbulo
- 5.- T3b. Afectación capsular bilateral
- 6.- T3c. Invasión de vesículas seminales
- 7.- T4. Invasión de estructuras de vecindad (cuello vesical, músculos adyacentes.....)

2.3.- REALIZACIÓN DE BIOPSIAS ECODIRIGIDAS

2.3.1.- ASPECTOS GENERALES

Todas las biopsias de la serie objeto de análisis han sido realizadas por vía transrectal. El ecógrafo es posicionado en el plano sagital y en el modo de biopsia, apareciendo en pantalla una línea discontinua de puntos

oblícuca izquierda a 45°, que indica el recorrido de la aguja de biopsia. Una guía de punción, con orificio central que permite el paso de la aguja, es aplicada sobre el extremo distal del transductor que se introduce en el recto del paciente en la misma posición de litotomía. No se requiere procedimiento analgésico o anestésico añadido.

Una vez localizado el nódulo sospechoso, o el área designada para punción, posicionamos el transductor de manera que la línea discontinua que marca el trayecto de la biopsia siga el eje mayor del mismo. La aguja es introducida a través del canal de punción, atravesando la pared rectal, disponiendo la punta de la misma (algo más refringente) en la cápsula subyacente. Se procede al disparo de la pistola que permitirá ver en pantalla el avance de la aguja como un trayecto lineal refringente, que corresponde a unos 6 puntos de la línea de biopsia. La enorme rapidez que proporciona la pistola automática hace que el paciente sienta un mínimo discomfort. El paciente es avisado y alertado previamente acerca del ruido que provoca el disparo, a fin de evitar movimientos bruscos que pudieran lesionar la mucosa rectal. Si no existe nódulo hipoecoico en ZP sospechoso, las biopsias se obtienen por el mismo procedimiento, intentando maximizar el tejido obtenido de la ZP.

En caso de próstatas pequeñas, el recorrido de la aguja puede incluir la porción más posterior de la ZT.

2.3.2.- TIPOS PARTICULARES DE BIOPSIAS

2.3.2.1. Biopsias sextantes

Consiste en la toma de seis biopsias aleatorias de la ZP, en el plano parasagital, a nivel de base, mitad de glándula y ápex en ambos lóbulos, según el esquema tradicional de Hodge¹⁴¹ (fig. 17). Se realizan ante la existencia de PSA elevado, y ETR normal, sin nódulos sospechosos.

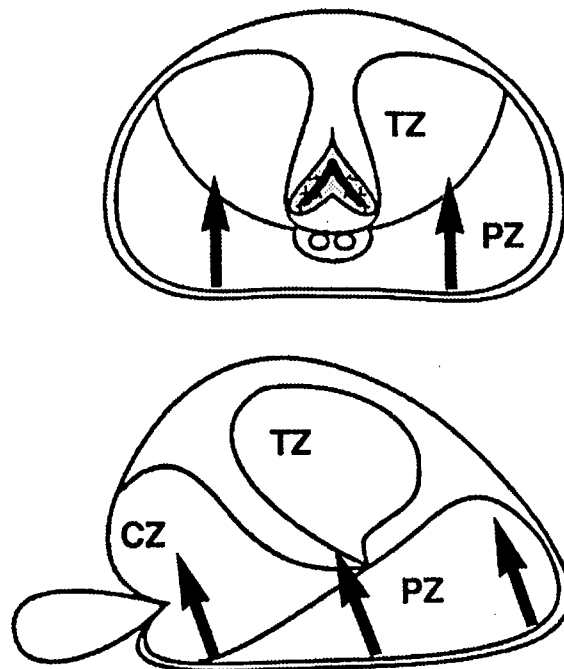


Figura 17- Posición de las 6 biopsias sistemáticas en un corte transversal (A) y en sagital (B). Las biopsias son tomadas en el plano parasagital medio en ápex, zona media y base bilateralmente. TZ: zona de transición; PZ: zona periférica; CZ: zona central

2.3.2.2. Biopsias de vesículas seminales (VS)

Las VS son fácilmente biopsiables al localizarse en el plano sagital con rotación máxima del transductor. Tomamos una muestra de la zona proximal

de las mismas y otra del centro, con precaución de no interesar tejido prostático de la ZC prostática que pudiera ser arrastrado y confundir al patólogo. Son consideradas biopsias de reestadiaje, realizándose de manera sistemática en pacientes subsidiarios de prostatectomía radical a fin de descartar su invasión.

Es imprescindible el reconocimiento de epitelio de vesícula seminal en el cilindro remitido, para reconocer como válida la biopsia.

2.3.2.3. Biopsias del espacio extraprostático

Son como las anteriores, biopsias de estadificación. Se toman en pacientes diagnosticados de CP, subsidiarios de prostatectomía radical, con el fin de excluir a aquellos que presenten una invasión tumoral del tejido graso que rodea la cápsula del nódulo tumoral prostático, incluíbles por lo tanto en un estadio clínico T3. La disposición técnica es la reflejada, si bien en este caso, la punta de la aguja es posicionada a distancia del nódulo, a unos 2 cms. de la cápsula subyacente al mismo. El avance de la aguja permite la inclusión en el cilindro, del tejido periprostático que rodea al nódulo, debiendo incluir en su extremo distal parte del mismo con la cápsula, para su reconocimiento por el patólogo (fig. 18).

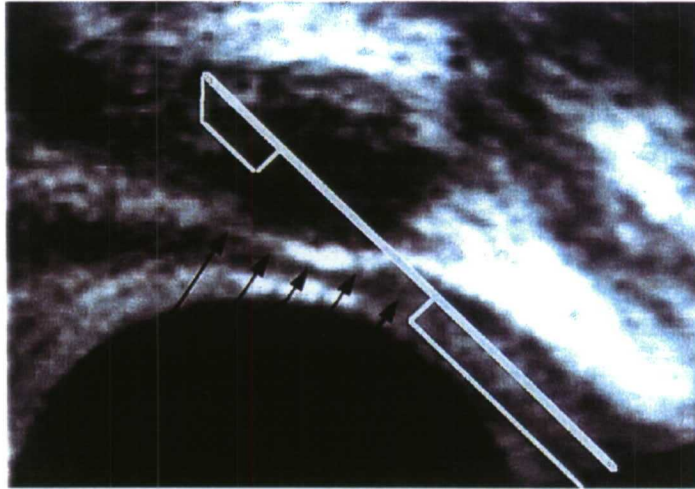


Figura 18.- Esquema que muestra la toma de biopsias del espacio extraprostático

2.3.2.4. Biopsias de la Zona de Transición (ZT)

Las biopsias de la ZT se realizan en los caso de elevación persistente de PSA, ETR normal, y un primer set de biopsias negativo, bajo el argumento de que un 20% de los CP se alojan en dicha localización anatómica. El procedimiento es idéntico al explicado, con la salvedad que para la inclusión de ZT en el cilindro de biopsia, la aguja debe atravesar gran parte de la ZP, provocando un mayor disconfort del paciente.

2.3.2.5. Biopsias dirigidas con tacto rectal

Son biopsias realizadas igualmente con la pistola automática, dirigidas sobre áreas prostáticas induradas sospechosas, no reconocibles en la ecografía. La aguja es guiada por el dedo índice del ecografista hasta la zona designada, permitiendo el avance del Tru-cut la toma de un cilindro a dicho nivel. Por lo general, se toman 2 biopsias previas siempre a las

ecodirigidas, ya que tras realizar éstas, el hematoma producido a nivel de la mucosa rectal impide una correcta valoración del tacto.

2.4.- CUIDADOS POSTBIOPSIA

Tras la biopsia, se aconseja al paciente permanecer 30 minutos en la planta antes de abandonar el hospital. Durante el resto del día se aconseja reposo relativo. Es informado de la posibilidad de una pequeña hematuria, sangrado rectal leve, y hemospermia que se prolonga tiempo después de la biopsia. En caso de rectorragia importante, hematuria intensa, retención urinaria, fiebre o escalofríos, el paciente es instruído para volver al hospital.

En caso de dolor, se aconseja anlgésico tipo Paracetamol, debiendo evitar los derivados del AAS. En caso de toma crónica de éstos u otro antiinflamatorios, se aconseja la reintroducción pasados tres días de la biopsia. Finalmente, el paciente debe continuar la profilaxis antibiótica con 500 mgrs. de Ciprofloxacino (u otra profilaxis según se comentó), 12 y 24 horas después de la biopsia.

2.5.- MANEJO DE LAS MUESTRAS HISTOLÓGICAS

Los cilindros de biopsia son extraídos de la aguja de punción por el personal auxiliar, y depositados de manera independiente en botes con formaldehído. Estos botes, son rotulados con la localización del área de

biopsia, etiquetados con los datos de filiación del enfermo, y remitidos a Anatomía Patológica.

Las muestras remitidas, en función del área seleccionada de biopsia, pueden provenir de :

- 1.- nódulo
- 2.- lóbulo derecho
- 3.- lóbulo izquierdo
- 4.- vesículas seminales
- 5.- tejido extraprostático

Las muestras de biopsia se fijan en formol al 10% y posteriormente se incluyen en parafina. Se efectúan cortes seriados de 4-6 micras de todo el material remitido. La tinción se realiza con hematosilina-eosina.

Todas las muestras son revisadas por dos únicos patólogos (G.U.S, y G.P.E), especialistas en Uropatología.

El informe del patólogo de las tres primeras áreas (nódulo, lóbulo derecho, lóbulo izquierdo) es encuadrado en la base de datos en una de las siguientes categorías:

- 1.- cáncer de próstata
- 2.- HBP - sin evidencia de malignidad
- 3.- prostatitis
- 4.- otros
- 5.- material insuficiente

Las categorías aplicadas en el caso de tratarse de VS o tejido extraprostático son solamente tres:



- 1.- cáncer de próstata
- 2.- sin evidencia de invasión tumoral
- 3.- material insuficiente

Como se comentó previamente, para considerar válida una muestra de VS, ésta debe contener epitelio de la vesícula; en caso contrario se considera insuficiente. Así mismo la correcta valoración del tejido extraprostático se establece en función de la invasión (o ausencia) de tejido neoplásico en la grasa exterior a la cápsula que debe incluir el espécimen de biopsia.

El sistema de gradación histológica empleado en el cáncer de próstata es el de **Gleason**, cuya puntuación oscila entre 2 y 10 puntos, en función del grado de diferenciación celular y del patrón arquitectural, otorgando una primera puntuación entre 1 y 5 (de menor a mayor desdiferenciación) al área tumoral más grande, y una segunda valoración, igualmente de 1 a 5, al segundo área en extensión¹¹².

3.- METODOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN Y ESTUDIO ESTADÍSTICO

La información de cada paciente fue introducida por el examinador, tras concluir la prueba, en una **base de datos** elaborada con el programa **File Marker Pro 4.1** en base a la hoja de recogida de datos establecida (*anexo 2*) . El diseño inicial de la hoja de recogida de datos, fué revisado en el transcurso de los años, para dar cabida a alguna nueva variable, como ha sido el caso de las biopsias extraprostáticas, o el PSA libre, si bien su diseño final es superponible al elaborado en los comienzos del estudio.

3.1.- TIPO DE ESTUDIO

Estudio **prospectivo** en base al protocolo establecido en el Servicio de Urología. Las variables objeto de estudio e investigación son cumplimentadas en una base de datos informatizada (**S.P.S.S-9.0**) retrospectivamente una vez finalizado el periodo establecido en el estudio.

3.2.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.2.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

3.2.1.1. Estadística básica

Correspondiente a variables numéricas: número, rango, máximo, mínimo, media, mediana, varianza, D.E., indicadores de asimetría e IC al 95% de:

- 1).- Edad
- 2).- Dimensiones próstata
- 3).- Planimetría prostática
- 4).- Dimensiones de glándula interna
- 5).- Planimetría glándula interna
- 6).- Dimensiones de nódulo
- 7).- Planimetría del nódulo
- 8).- PSA
- 9).- Densidad de PSA

3.2.1.2. Tablas de contingencia

- 1). Planimetría prostática en función del resultado de la biopsia
- 2).- Planimetría en función del diagnóstico de indicación de ETR
- 3).- Niveles de PSA en función del resultado de la biopsia
- 4).- Niveles de DPSA en función del resultado de la biopsia
- 5).- Niveles de PSA en función del TR y resultado de la biopsia
- 6).- Niveles de DPSA en función del TR y resultado de la biopsia
- 7).- Gleason en función de los niveles de PSA
- 8).- Gleason en función de los niveles de DPSA
- 9).- Comportamiento ecográfico en función de PSA
- 10).- Comportamiento ecográfico en función de PSA y A.P
- 11).- Comportamiento ecográfico en función del TR
- 12).- Comportamiento ecográfico en función de A.P
- 13).- Comportamiento ecográfico en función de A.P y TR

3.2.1.3. Box- Plot

- 1).- Edad en función del diagnóstico
- 2).- Planimetría en función del diagnóstico
- 3).- Planimetría en función de la biopsia
- 4).- Planimetría para toda la serie
- 5).- PSA en función de la indicación de biopsia
- 6).- PSA en función de la biopsia
- 7).- DPSA en función de la biopsia
- 8).- Gleason en función de la biopsia
- 9).- Gleason por rangos en función del PSA
- 10).- Ecografía transrectal en función del PSA
- 11).- PSA y A.P en función de la Ecografía Transrectal

3.2.1.4. Histogramas y Diagramas

- 1).- Diagrama de indicación de ETR
- 2).- Diagrama de edad
- 3).- Biopsia realizada en función de PSA
- 4).- Niveles de PSA en función de la biopsia
- 5).- Diagrama acumulativo de niveles de PSA en función de la biopsia
- 6).- Niveles de DPSA en función de la biopsia
- 7).- Diagrama acumulativo de niveles de DPSA en función de la biopsia
- 8).- Probabilidad de CP en función de PSA y TR

- 9).- Probabilidad de CP en función de DPSA y TR
- 10).- Diagrama acumulativo de TR en función de la anatomía patológica
- 11).- Diagrama del grado de induración en función de anatomía patológica
- 12).- Gleason en función de PSA
- 13).- Gleason en función de DPSA

3.2.2.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

3.2.2.1. Comparación de medias

Prueba T de Student para

- a)- Planimetría en función del resultado de AP
- b)- PSA en función del resultado AP
- c)- DPSA en función del resultado AP
- d)- PSA en función de hallazgos ecográficos de la serie global,
para CP y para No CP

3.2.2.2.- ANOVA

- a)- Gleason en función de PSA
- b)- Gleason en función de DPSA
- c)- PSA en función de hallazgos ecográficos

3.2.2.3. Curvas de Rendimiento Diagnóstico (COR)

3.2.2.3.1.- PSA

3.2.2.3.2- DPSA

3.2.2.3.3- DPSA zona transicional

3.2.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se efectúa análisis de regresión logística sobre la serie objeto de estudio incluyendo en los diferentes modelos predictivos las variables:

- 1.- “psa1” (PSA)
- 2.- “planim 1” (Planimetría $(AP*T*L)/2$)
- 3.- “edad” (Edad)
- 4.- “niv indu” (Induración prostática categorizada-4-)
- 5.- “tacto” sin categorizar
- 6.- “etr” (Hallazgos ecográficos en etr categorizada-2-)
- 7.- “nivpsa” (PSA categorizado en 5 en base a niveles: 0-3.99; 4-9.99; 10-19.9; 20-39.9 y ≥ 40).

Los objetivos del estudio de regresión son:

- 1.- Investigar la significación así como el valor del efecto de las variables predictivas anteriormente reseñadas incluídas en los diferentes modelos predictivos del cáncer de próstata.
- 2.- Evaluar la existencia de factores de confusión e interacción.
- 3.- Realización de contraste de hipótesis: global, parcial individual y parcial múltiple, empleando el método ML (máxima verosimilitud) para el primero y tercero y prueba de Wald para el segundo.

4.- Desarrollo y prueba de un modelo predictivo basado en el modelo de mejor ajuste.

Las variables numéricas se introducen en los modelos sin modificación alguna.

Las variables que son categorizadas se introducen:

- 1).- Las correspondientes a variables cualitativas ordinales (“niv indu” y “nivpsa”) se introducen sin cambios manteniendo los rangos y especificaciones definidas en la base de datos. En los modelos univariantes se investiga el efecto de las niv indu y nivpsa que son clasificadas en 4 y 5 categorías respectivamente.
- 2).- Las correspondientes a variables cualitativas sin significado ordinal (“etr”).

El modelo de relación entre las categorías se establece con referencia a la primera categoría para todas las variables cualitativas o categorizadas.

La categorización de las variables numéricas se efectúa con la finalidad de investigar tendencias no lineales y de información clínica no dirigida a la elaboración del modelo definitivo.

El procedimiento de generación del modelo se realiza paso a paso (step procedure) investigando el ajuste del mismo mediante prueba de máxima verosimilitud (LL -2 Log likelihood).

Como complemento de la determinación de los efectos correspondientes a cada modelo se efectúa análisis de rendimiento diagnóstico mediante curva ROC obteniendo el listado probabilístico tras la aplicación de cada modelo al conjunto de la serie.

MORTALIDAD POR Cáncer de próstata. Área 11 . 1988-1996

ANEXO I

	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Nº muertos por Ca de prostata	56	88	63	78	86	95	79	80	86
Total muertos	5526	5394	5660	5775	5641	5878	5664	6004	6091
Total muertos varones	2976	2906	2992	3222	3011	3291	3113	3243	3273
Mortalidad proporcional respecto total defunciones (*)	1,01	1,63	1,11	1,35	1,52	1,62	1,39	1,33	1,41
Mortalidad proporcional respecto total defunciones varones (*)	1,88	3,03	2,11	2,42	2,86	2,89	2,54	2,47	2,63
Población total	687962	685338	682715	680966	676882	673819	670755	667692	664630
Población de varones	329785	328237	326687	325655	323248	321443	319639	317833	316030
Tasa mortalidad/población total (**)	0,08	0,13	0,09	0,11	0,13	0,14	0,12	0,12	0,13
Tasa mortalidad/población varones (**)	0,17	0,27	0,19	0,24	0,27	0,30	0,25	0,25	0,27

* Mortalidad proporcional por cáncer de próstata *100 defunciones

** Tasa mortalidad por cáncer de próstata por 1000 habitantes

MORTALIDAD POR Cáncer de próstata. Comunidad de Madrid . 1988-1996

	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Nº muertos por Ca de prostata	394	442	431	431	482	542	502	552	536
Total muertos	32768	33176	34903	35849	34905	35666	35682	36477	36811
Total muertos varones	17309	17607	18481	19048	18705	19121	18963	19524	19371
Mortalidad proporcional respecto total defunciones	1,20	1,33	1,23	1,20	1,38	1,52	1,41	1,51	1,46
Mortalidad proporcional respecto total defunciones varones	2,28	2,51	2,33	2,26	2,58	2,83	2,65	2,83	2,77
Población total	4870686	4904553	4935981	4947555	4988727	5015941	5041777	5066636	5022289
Población de varones	2346492	2363091	2378467	2383700	2403910	2417207	2429695	2441651	2412367
Tasa mortalidad/población total	0,08	0,09	0,09	0,09	0,10	0,11	0,10	0,11	0,11
Tasa mortalidad/población varones	0,17	0,19	0,18	0,18	0,20	0,22	0,21	0,23	0,22

* Mortalidad proporcional por cáncer de próstata *100 defunciones

** Tasa mortalidad por cáncer de próstata por 1000 habitantes

HOSPITAL 12 DE OCTUBRE
SERVICIO DE UROLOGIA
UNIDAD DE ECOGRAFIA TRANSRECTAL

PROTOCOLO
ECOGRAFIA TRANSRECTAL

0.1. NOMBRE 0.2. EDAD
0.3. N.H. 0.4. FECHA 0.5. Dr. :

1. DIAGNOSTICO

1.1. DIAGNOSTICO (1--Prostatismo 2--Induración Tacto 3--C.P. 4-- Prostatitis 5-->PSA 6--Otros)
1.2.1.PSA total 1.2.2.PSA libre 1.2.3.FRACCION PSAL 1.3.SONDA -INSTRUMENTACIONES (1--Si 2--N
1.4. OTROS DATOS CLINICOS:

2. TACTO RECTAL

2.1. VOLUMEN (0--1--2--3--4) 2.2. SURCO MEDIO (1--Si 2--No)
2.3. CONSISTENCIA (1--Normal 2--Adenomatosa 3--Induración Leve 4--Induración Intensa 5--Nódulo Isoconsistente 6--Otro
2.4. EXTENSION INDURACION PROSTICA(%). 2.5. TACTO SOSPECHOSO (1--Si 2--No)
2.6. ESTADIAJE CLINICO. (1--B1 2--B2 3--C 4--D) 2.7. OTROS

3. PROSTATA

3.1. FORMA PROSTATA (1--Triangular 2--Elipsoidal 3--Redondeada 4--Lóbulo Medio 5--Irregular)
3.2. DIMENSION (c.m.) 3.2.1.ANTEROPOSTERIOR 3.2.2.TRANS. 3.2.3.LONG.
3.3.PLANIMETRIA 1 3.4.PLANIMETRIA 2
3.5.1. G.INTERNA (1--Si 2--No) 3.5.2.DIMEN. AP 3.5.3.DIMEN. T 3.6.PLANIMETRIA G.I.
3.7.1.TIPO LITIASIS (-1--2--3-) 3.7.2.Nº LIT. 3.7.3.DIMEN. 3.7.4.SOMBRA (-0--1--2-)
3.8. FIBROSIS/C.AMILACEOS (1--Si 2--No) 3.9.1. Q. PROSTATICOS (1--Si 2--No) 3.9.2. TAMAÑO Q.
3.10.OTROS HALLAZGOS:

4. VESICULAS SEMINALES

4.1. FORMA (1-Normales 2-Dilatadas 3-Infiltradas 4.-Otras)
4.2. OTROS HALLAZGOS V.S.:

5. NODULOS (-Indicar en c.m.-)

5.1. NODULO (1--Si 2--No) (dimensión) 5.2.1.-AP 5.2.2.-T 5.2.3.-L 5.3.PLANIMETRIA N.
5.4. ECOGENICIDAD (1--Hipo 2--Hiper 3-Mixta) 5.5. CAPSULA (1--Integra 2--Deficiente 3-Ausente)
5.6.1. LOCALIZACION1 (1--Dcho 2--Izdo 3-Ambos) 5.6.2. LOCALIZACION2 (1--Periférico 2--Basal 3--Transicional)
5.6.3. LOCALIZACION3 (1--Craneal 2--Medial 3--Apical)
5.7. COMENTARIOS NODULO

6. DIAGNOSTICO

6.1. DIAGNOSTICO. ECO. (1--Normal 2--HPB 3--Prostatitis 4--C.P. 5--Otros)
6.2. ESTADIAJE ECO. (1--T2a 2--T2b 3--T2c 4--T3a 5--T3b 6--T3c 7--T4)
6.3. OTROS

7. BIOPSIA (-Indicar nº de biopsias-)

7.1. BX NODULO 7.2. LOBULO IZQ. 7.3. LOBULO DCHO 7.4. V. SEMINALES
7.5. A.PATOLOGICA (1--C.-P. 2--HPB 3--Prostatitis 4--Otros 5--Insuficiente)
7.5.1.NODULO 7.5.2. LOB.IZQ. 7.5.3. LOB.Dx. 7.5.4. VES.SEM.
7.6.DESCRIPCION
A-PATOLOGICA:
7.7.GRADO 7.8.GLEASON 7.9.GLEASON MODIFICADO 7.11. P.RADICAL FECHA:

7.10.COMPLICACIONES:

8. COMENTARIOS/RESUMEN :

.....
.....
.....

RESULTADOS

1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SERIE

Del total de 4.995 ETR realizadas, la indicación correcta de solicitud de la prueba se recoge en 4.864 casos.

Estadísticos

Diagnóstico de indicación de ETR

N	Válidos	4864
	Perdidos	131

La distribución de los diferentes diagnósticos para indicación queda reflejada en la tabla 11 y figura 19. Del total de la serie, el 15,7% son remitidos por tacto rectal sospechoso (TR +), el 23,4% lo son por elevación de PSA por encima de 4 ng/ml, recogándose ambas contingencias en el 3,5%. La mayor parte de pacientes (33,4%), se encuadran en el grupo de HBP , indicación por lo general de planimetría prequirúrgica. Los pacientes con diagnóstico conocido de CP, para realización de estadiaje o control de tratamiento, suponen el 5,4%, existiendo una miscelánea de 552 casos (11,1%) con múltiples diagnósticos que incluyen hemospermia, azoospermia, abscesos prostáticos, patología rectal, etc.

Tabla 11.- Diagnóstico de indicación de Ecografía Transrectal del conjunto de la serie

Diagnóstico de indicación de ETR

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
HBP	1666	33,4	34,3	34,3
T.R. (+)	786	15,7	16,2	50,4
C.P.	270	5,4	5,6	56,0
PROSTATITIS	246	4,9	5,1	61,0
> PSA	1170	23,4	24,1	85,1
OTROS DIAGN.	552	11,1	11,3	96,4
T.R. (+) Y >PSA	174	3,5	3,6	100,0
Total	4864	97,4	100,0	
Perdidos	131	2,6		
Total	4995	100,0		

Diagnóstico de indicación de ETR

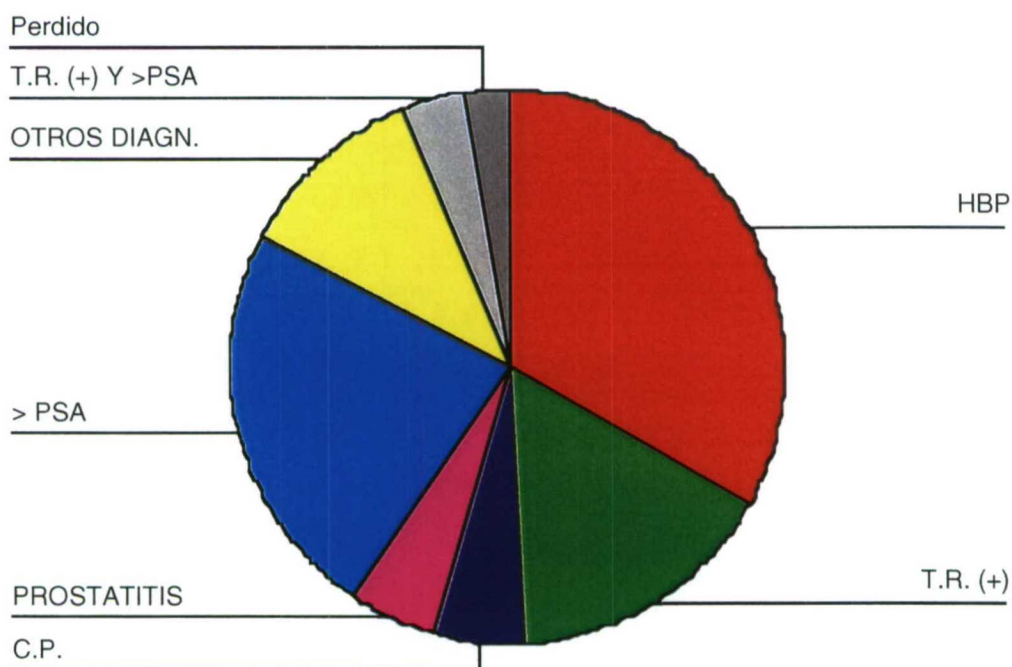


Figura 19.- Histograma en tarta de los diagnósticos de indicación de ETR

Tras una primera lista de exclusiones de factores que pudieran modificar el PSA, sólo se incluyen para análisis, como se ha comentado, los protocolos con intencionalidad de diagnóstico precoz de CP (fig. 12).

Son realizadas 1.810 biopsias que incluyen el periodo prePSA y el periodo en el que constan datos del marcador. Datos de PSA se recogen en 1.613 protocolos, procediendo a biopsia en 1.016 de los casos (63%), y no realizando biopsia en 596 (37%).

Como se comentó en Material y Métodos, **la serie definitiva objeto de análisis incluye sólo los protocolos con biopsia y con PSA. Este supuesto lo cumplen solamente 1.016 casos, los realizados mediante Ecografía y biopsia Transrectal (Siemens Sonolite 250).**

El gráfico inferior muestra el comportamiento de la serie en relación al PSA (fig.20).

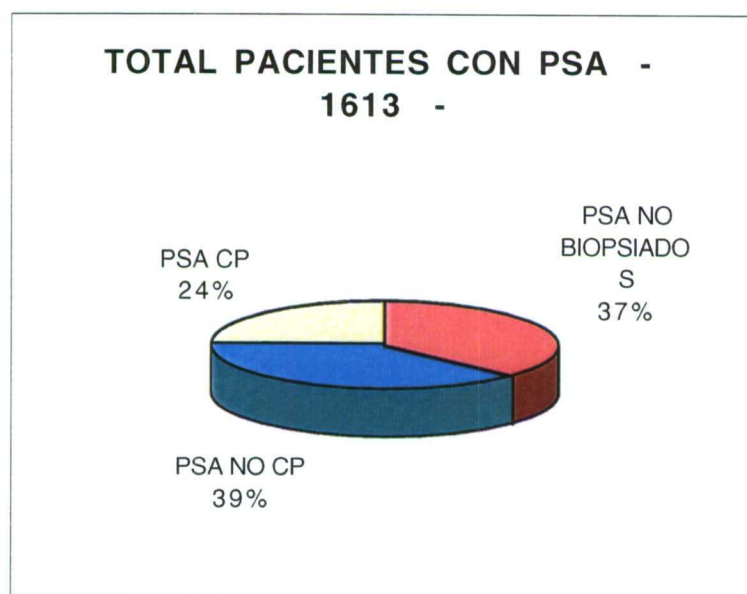


Figura 20.- Comportamiento de la serie en relación al PSA

De las **1.810 biopsias**, **723 (39,95%) resultaron carcinomas de próstata (CP)**, mientras que en **1087** de las ocasiones (**60,05%**) no hubo evidencia de CP, encontrando en la mayoría de los casos evidencia de HBP, y en otras ocasiones focos de prostatitis aguda, crónica o granulomatosa. En el conjunto del análisis, todas las entidades sin evidencia de tumor prostático son consideradas como **“No CP”**.

De la serie final objeto de análisis, sobre **1016 biopsias**, en **391 (38,48%)**, se obtuvo el diagnóstico de CP y en **625 (61,52 %)** el resultado fue No CP (fig. 21).

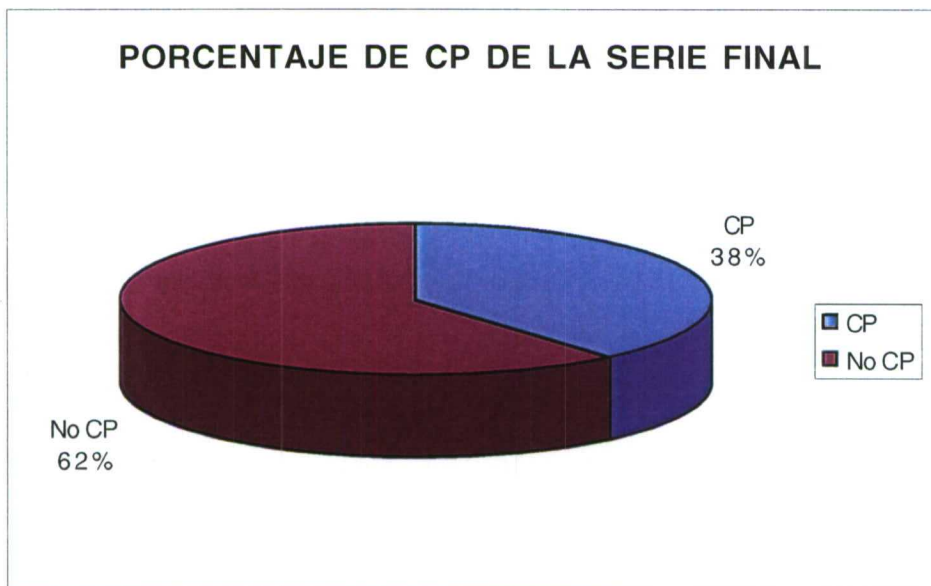


Figura 21.- Porcentaje de cáncer de próstata y de biopsias negativas

2.- CARACTERÍSTICAS ETARIAS

2.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS

El parámetro edad es válido en 4.046 protocolos, y aparece perdido en 949 de los mismos. La distribución por diagnósticos es la siguiente (tabla 12).

Tabla 12.- Procesamiento de casos en relación a la edad

Resumen del procesamiento de los casos

Diagnóstico de indicación de ETR	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Edad (perdidos)	82	62,6%	49	37,4%	131	100,0%
HBP	1170	70,2%	496	29,8%	1666	100,0%
T.R. (+)	613	78,0%	173	22,0%	786	100,0%
C.P.	229	84,8%	41	15,2%	270	100,0%
PROSTATITIS	174	70,7%	72	29,3%	246	100,0%
> PSA	1110	94,9%	60	5,1%	1170	100,0%
OTROS DIAGN.	495	89,7%	57	10,3%	552	100,0%
T.R. (+) Y >PSA	173	99,4%	1	,6%	174	100,0%

2.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Como corresponde a las características de la serie global a estudio la media es de 66,88 años, siendo la mediana de 68 años y la moda de 65, con un mínimo de 2 años y un máximo de 91. El resumen de la estadística descriptiva de la edad sobre 4046 protocolos se puede visualizar en la siguiente tabla (num. 13).

Tabla 13.- Parámetros estadísticos descriptivos básicos de la serie en relación a la variable edad

Estadísticos

Edad		
N	Válidos	4046
	Perdidos	949
Media		66,88
Mediana		68,00
Moda		65
Desv. típ.		11,02
Varianza		121,50
Asimetría		-1,353
Error típ. de asimetría		,038
Curtosis		3,818
Error típ. de curtosis		,077
Rango		89
Mínimo		2
Máximo		91

El histograma que se representa a continuación (fig. 22) muestra la distribución del conjunto de la serie, que sitúa la mayor parte de sus valores por encima de los 54 años, con una **distribución más frecuente entre 64 y 74 años**. Existen 7 casos situados entre 1 y 10 años que corresponden a rabdiomiosarcomas prostáticos en la infancia, no incluidos para análisis.

Histograma distribución Edad

(Serie completa n=4995 casos)

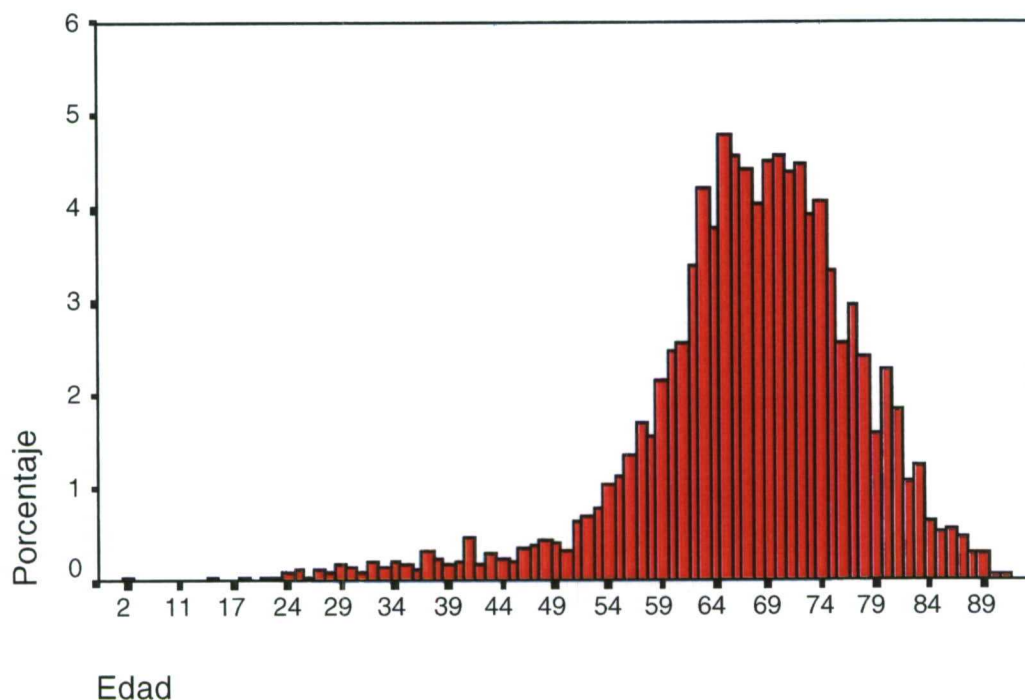
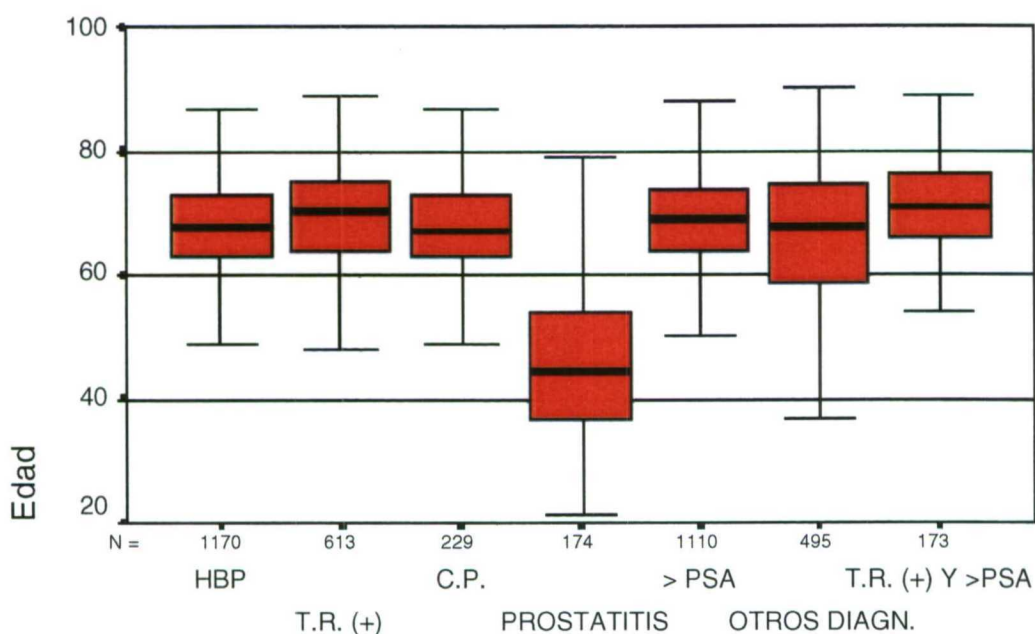


Figura 22.- Histograma que representa la distribución etaria del conjunto de la serie (4046 casos)

La distribución por edad en función de los diferentes diagnósticos de indicación de ETR queda reflejada en el gráfico de Box-Plot que se expone a continuación (fig.23). A excepción del diagnóstico prostatitis, con una distribución etaria llamativamente menor, el resto de indicaciones de ETR muestran una distribución similar situándose el 75% de los casos entre 60 y 80 años.

Distribucion de edad por
diagnostico de indicación de ETR



Diagnóstico de indicación de ETR

Figura 23.- Box-Plot que representa los diagnósticos de indicación de ETR

Las características de edad de la serie objeto de análisis viene reflejadas en los Cubos OLAP (tablas 16 y 17). La edad media en los casos de **CP** es de 70,31 años, con una **mediana de 71** , una edad mínima de 46 y máxima de 91.

En la serie con **No CP**, la edad media es levemente inferior, de 67,83 años, **mediana de 68**, siendo la edad mínima 46 y la máxima 89 años.

3.- CARACTERÍSTICAS PLANIMÉTRICAS

3.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS

El valor planimetría aparece en el 95,33% de los protocolos rellenos. El resumen de procesamiento según la indicación de ETR es el siguiente:

Tabla 14.- Procesamiento de casos. Diagnósticos de indicación de ETR con planimetría y protocolos válidos de la serie completa y de los 1016 casos seleccionados para análisis

Resumen del procesamiento de los casos

Diagnóstico de indicación de ETR	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Planimetría (A-P*T*L)/2 (perdidos)	111	84,7%	20	15,3%	131	100,0%
HBP	1630	97,8%	36	2,2%	1666	100,0%
I.H. (+)	752	95,7%	34	4,3%	786	100,0%
C.P.	204	75,6%	66	24,4%	270	100,0%
PHOSIATINIS	231	93,9%	15	6,1%	246	100,0%
> PSA	1142	97,6%	28	2,4%	1170	100,0%
UTRUS DIAGN.	519	94,0%	33	6,0%	552	100,0%
I.H. (+) > PSA	173	99,4%	1	,6%	174	100,0%

Resumen del procesamiento de los casos

AP HBP vs CP	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Planimetría (A-P*T*L)/2 C.P.	686	94,9%	37	5,1%	723	100,0%
No C.P.	1054	97,0%	33	3,0%	1087	100,0%

Resumen del procesamiento de los casos

AP HBP vs CP	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Planimetría (A-P*T*L)/2 C.P.	381	97,4%	10	2,6%	391	100,0%
No C.P.	614	98,2%	11	1,8%	625	100,0%

3.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El gráfico inferior (fig. 24) muestra una representación en forma de Box-Plot de las diferentes planimetrías en función de los diagnósticos de indicación de ETR. Destacan por su mayor volumen las planimetrías de los pacientes remitidos por aumento de PSA. Los volúmenes inferiores los presentan los pacientes con prostatitis o con un diagnóstico previo de CP, muchos de ellos con alguna terapia en curso.

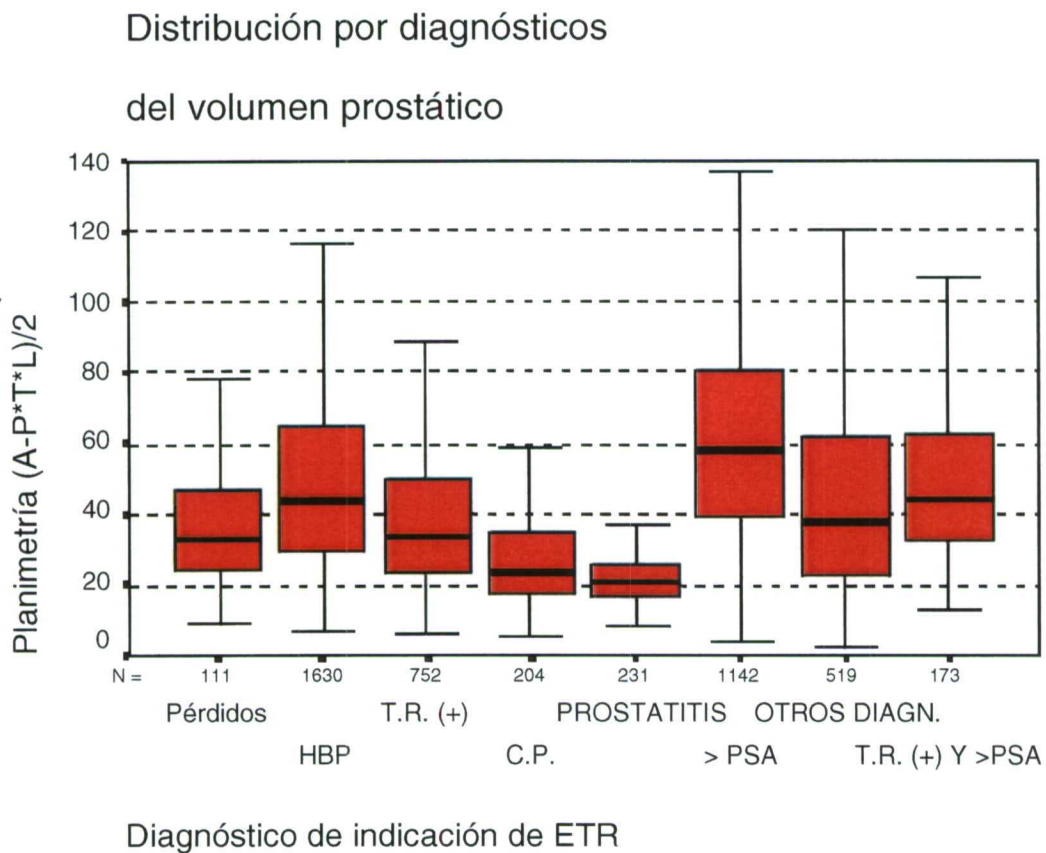


Figura 24.- Box Plot de planimetría en función del diagnóstico de indicación de ETR

La planimetría media del total de pacientes con CP es de 45,21 cc con una mediana de 39,09 cc siendo el mínimo 5,95 cc y el máximo 328,27 cc (tabla 15).

Para el conjunto de pacientes con diagnóstico de No CP los volúmenes obtenidos son claramente superiores. Así, la media para No CP es de 53,76cc (IC 95% 51,78-55,73), con una mediana de 48,43 cc una planimetría mínima de 9,25 cc y una máxima de 357 cc.

El resumen de estadística descriptiva para el total de la serie con biopsia se puede apreciar en la tabla 16. La representación siguiente, en forma de Box-Plot, refleja de manera gráfica la diferencia entre los dos diagnósticos en todos los casos con biopsia (fig. 25).

Tabla 15.- Planimetría media del total de pacientes con biopsia en función el resultado de anatomía patológica

Estadísticos del grupo

AP HBP vs CP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Planimetría (A-P*T*L)/2 C.P.	686	45,2113	26,3397	1,0057
No C.P.	1054	53,7621	32,6541	1,0058

Tabla 16.- Estadística descriptiva de las características planimétricas en cada categoría patológica

Descriptivos

AP HBP vs CP			Estadístico	Error típ.		
Planimetría (A-P*T*L)/2	C.P.	Media	45,2113	1,0057		
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	43,2368		
			Límite superior	47,1858		
		Media recortada al 5%	42,7234			
		Mediana	39,0915			
		Varianza	693,781			
		Desv. típ.	26,3397			
		Mínimo	5,95			
		Máximo	328,27			
		Rango	322,32			
		Amplitud intercuartil	27,9691			
		Asimetría	3,482	,093		
		Curtosis	26,100	,186		
		No C.P.		Media	53,7621	1,0058
				Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	51,7885
Límite superior	55,7358					
Media recortada al 5%	50,7130					
Mediana	48,4395					
Varianza	1066,287					
Desv. típ.	32,6541					
Mínimo	9,25					
Máximo	357,42					
Rango	348,17					
Amplitud intercuartil	37,7273					
Asimetría	2,420			,075		
Curtosis	12,855			,151		

Distribución central de volumen

prostático (toda la serie de biopsias)

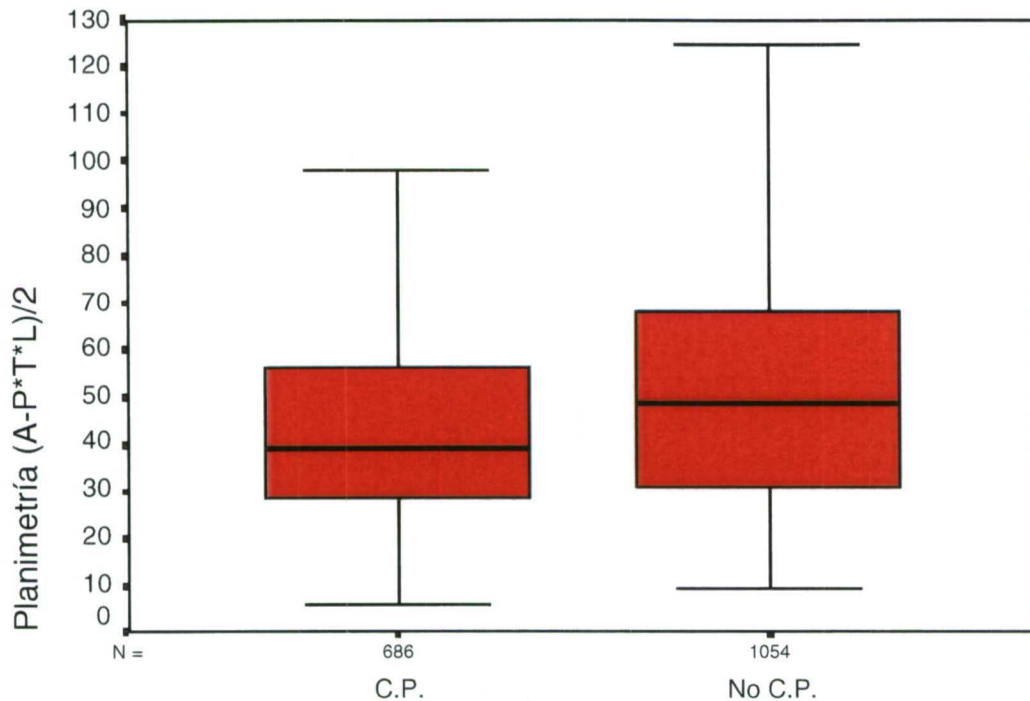


Figura 25.- Box Plot de planimetría en función del resultado patológico del total de la serie biopsiada (con y sin PSA)

Si nos atenemos a la serie objeto de análisis de 1016 biopsias, la estadística descriptiva para variables cuantitativas en función de la biopsia queda reflejada en las representaciones de los **Cubos OLAP** (On-Line Analytic Processing) que se muestran a continuación (tablas 17 y 18).

Tabla 17.- Representación en forma de Cubo OLAP (ON-Lyne Analytic Processing) de los casos con cáncer de próstata

Cubos OLAP (On-Line Analytic Processing) para variables cuantitativas en función de biopsia

AP HBP vs CP: C.P.

	Mínimo	Máximo	Rango	Media	Mediana	Varianza	Asimetría	Curtosis	Error típ. de la media
Dimensión próstata, anteroposterior	2,00	9,90	7,90	3,4680	3,4000	,686	1,823	9,791	4,228E-02
Dimensión próstata, transversal	1,30	11,30	10,00	5,1924	5,1000	,702	1,014	8,179	4,275E-02
Dimensión próstata, longitudinal	2,5	9,0	6,5	4,909	4,900	1,072	,589	,626	5,297E-02
Planimetría (A-P*T*L)/2	8,32	328,27	319,95	47,6312	41,0750	819,341	3,477	25,565	1,4665
Planimetría (T*T*A-P)/2	2,70	446,92	444,21	50,3104	43,4587	1046,010	5,761	60,651	1,6505
Dimensión anteroposterior de G.I.	1,2	5,4	4,2	2,526	2,500	,542	,876	1,048	6,113E-02
Dimensión transversal de G.I.	1,2	7,2	6,0	4,162	4,100	1,154	-,100	,107	8,952E-02
Planimetría G.I.	,72	25,92	25,20	9,2333	8,4050	20,161	,689	,762	,3742
Dimensión anteroposterior del nódulo	,35	7,14	6,79	1,6273	1,1850	1,588	1,895	3,940	8,780E-02
Dimensión transversal del nódulo	,60	5,00	4,40	2,0788	1,9000	1,030	,823	,342	,1052
Planimetría nódulo (T*T*AP)/2	,1	35,0	34,9	3,173	1,210	22,395	3,987	22,223	,491
PSA previa a ETR	1,90	6000,00	5998,10	118,5686	23,6600	177004,2	9,364	111,457	21,2767
Densidad PSA planimetría GI	,32	75,55	75,22	4,6358	1,9103	96,004	5,417	32,299	,8165
Edad	46	91	45	70,31	71,00	62,338	,065	-,047	,41

Tabla 18- Representación en forma de Cubo OLAP (ON-Lyne Analytic Processing) de los casos con diagnóstico de NO cáncer de próstata

Cubos OLAP (On-Line Analytic Processing) para variables cuantitativas en función de biopsia

AP HBP vs CP: No C.P.

	Mínimo	Máximo	Rango	Media	Mediana	Varianza	Asimetría	Curtosis	Error ttp. de la media
Dimensión próstata, anteroposterior	2,00	7,40	5,40	3,7872	3,8000	,633	,476	,647	3,202E-02
Dimensión próstata, transversal	2,90	10,50	7,60	5,6942	5,7000	,669	,685	3,404	3,296E-02
Dimensión próstata, longitudinal	3,0	10,9	7,9	5,394	5,300	1,167	,540	,994	4,355E-02
Planimetría (A-P*T*L)/2	12,69	357,42	344,73	62,3516	57,2650	1143,571	2,659	15,007	1,36E-7
Planimetría (T*T*A-P)/2	10,24	407,93	397,69	65,4761	60,5520	1154,630	3,084	20,864	1,36E-1
Dimensión anteroposterior de G.I.	1,0	5,8	4,8	2,810	2,800	,523	,346	,308	3,547E-02
Dimensión transversal de G.I.	1,7	8,5	6,8	4,645	4,750	,985	-,347	,714	4,865E-02
Planimetría G.I.	1,44	36,13	34,68	11,2789	11,2825	20,324	,556	2,155	,2210
Dimensión anteroposterior del nódulo	,12	8,00	7,88	1,3787	1,0400	1,466	2,817	10,311	8,879E-02
Dimensión transversal del nódulo	,30	4,00	3,70	1,3911	1,2000	,564	1,384	1,811	8,614E-02
Planimetría nódulo (T*T*AP)/2	,0	11,1	11,0	1,295	,526	4,214	3,064	9,672	,2E-5
PSA previa a ETR	,20	3150,00	3149,80	22,1393	13,1000	16187,585	23,947	588,202	5,08E-2
Densidad PSA planimetría GI	,10	514,29	514,18	2,9066	1,2586	634,768	20,248	411,908	1,23E-3
Edad	46	89	43	67,83	68,00	54,445	-,008	-,101	,30

La planimetría media obtenida en los casos con **CP** ha sido de 47,63 cc (8,32- 328,27 cc) con una **mediana de 41,07 cc**. Para los casos de **No CP** la planimetría media fue notablemente superior, de 62,35 cc (12,69- 357,42 cc), con una **mediana de 57,26 cc**. El resto de diámetros glandulares, dimensiones y planimetría de la glándula interna o del nódulo figuran en las anteriores representaciones.

Distribución central del volumen prostático. Serie con PSA

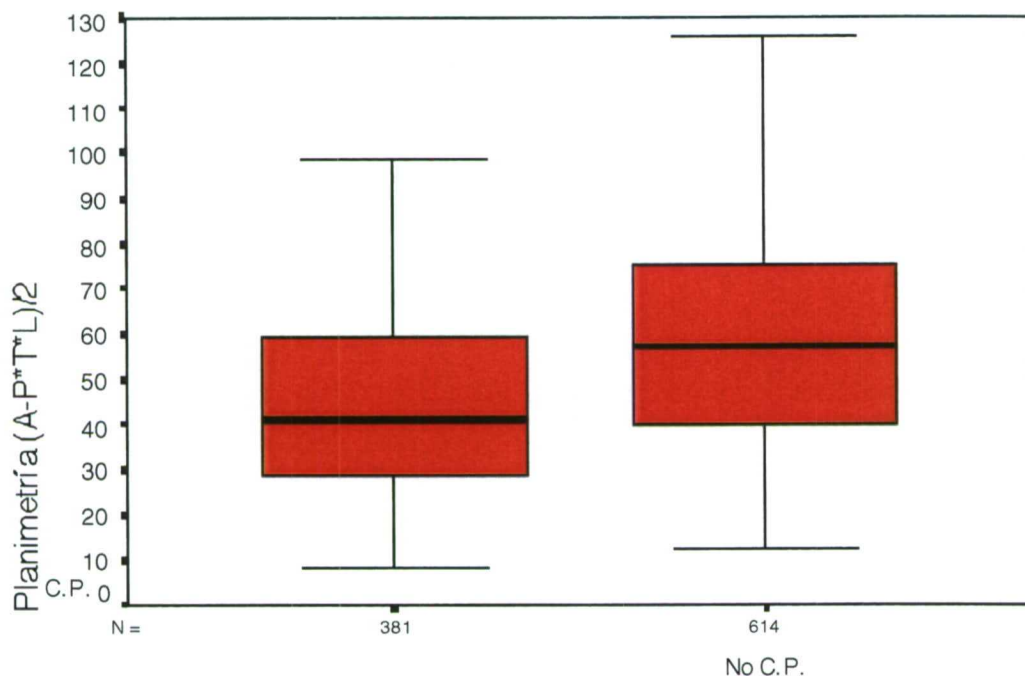


Figura 26.- Distribución volumétrica en forma de Box Plot de la serie final con PSA objeto de análisis

La representación gráfica de la planimetría en función del resultado en la serie a estudio queda reflejada en la figura anterior (fig. 26). Se puede

observar que en la serie con PSA con el diagnóstico de CP el 75% de los valores se sitúa entre 30 cc y 60 cc con una mediana cercana a los 40 cc (41 cc), mientras que con diagnóstico No CP el 75% se encuentra entre los 40cc y los 75 cc con una mediana próxima a los 50 cc (48 cc). En la serie con PSA, con diagnóstico de CP el 75% de los valores se sitúa entre 30 cc y 60 cc con una mediana cercana a los 40 cc (39 cc), mientras que con diagnóstico No CP el 75% se encuentra entre los 40 cc y los 75 cc con una mediana próxima a los 50 cc (57 cc).

3.3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se practica comparación de medias de planimetría en toda la serie de biopsias mediante **T-test** en función del resultado de la biopsia (CP versus No CP), (tabla 19) obteniéndose una **diferencia de medias de 8,55 cc** (IC,95%= 5,6 - 11,4) (p= 0,000).

Tabla 19.- T-test comparando medias de palanimetría entre los diagnósticos CP y No CP en toda la serie

Estadísticos del grupo

AP HBP vs CP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Planimetría (A-P*T*L)/2 C.P.	686	45,2113	26,3397	1,0057
No C.P.	1054	53,7621	32,6541	1,0058

Prueba de muestras Independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Planimetría (A-P*T*L)/2	25,782	,000	-5,748	1738	,000	-8,5508	1,4875	-11,4683	-5,6333
Se han asumido varianzas iguales			-6,012	1660,190	,000	-8,5508	1,4223	-11,3406	-5,7611
No se han asumido varianzas iguales									

4.- PSA

4.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS

Del total de los 4.995 casos de la serie, 1.170 (23%) tienen indicación de ETR por aumento aislado de PSA y 174 casos (4%) adicionales por elevación de PSA y TR+ (fig. 27).

Distribución ETR por sospecha C.P. H. "12 Octubre"

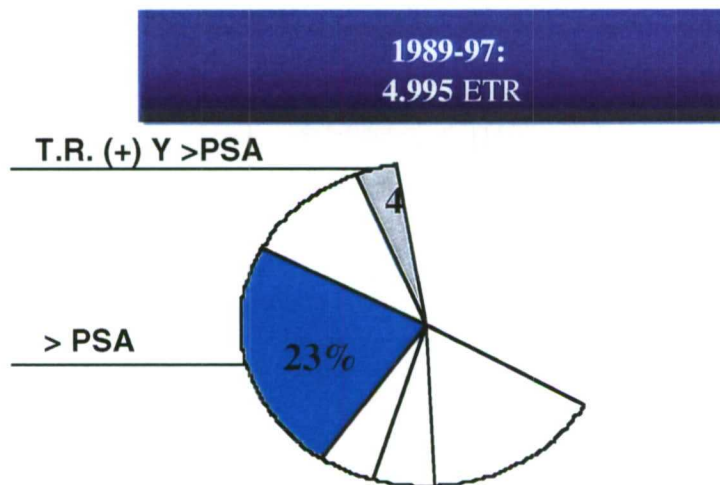


Figura 27.- Porcentaje de casos del conjunto de la serie con elevación de PSA para indicación de ETR

El PSA consta en 1.613 protocolos de ETR, si bien la biopsia solamente es realizada en el 63% de los casos, lo que supone 1016 casos. La tabla 20 y figura 18 hacen referencia al comportamiento de la serie en

relación al PSA incluyendo los casos no biopsiados, y las categorías patológicas según el resultado de la biopsia.

Tabla 20.- Comportamiento de la serie en relación al PSA

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
AP HBP vs CP * Nivel PSA	1016	63,0%	597	37,0%	1613	100,0%

Resumen del procesamiento de los casos

AP HBP vs CP	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PSA previa a ETR C.P.	391	54,1%	332	45,9%	723	100,0%
No C.P.	625	57,5%	462	42,5%	1087	100,0%

Resumen del procesamiento de los casos

AP HBP vs CP	Casos			
	Válidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PSA previa a ETR NO biopsiados	597	23,0%	2596	100,0%
C.P.	391	54,1%	723	100,0%
No C.P.	625	57,5%	1087	100,0%

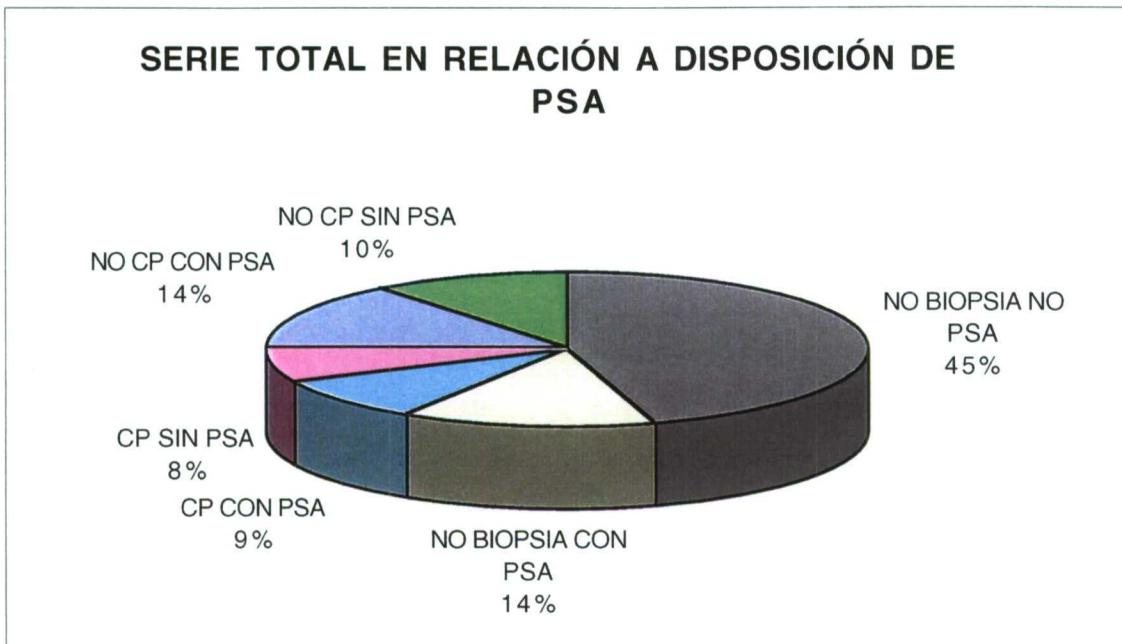


Figura 28.- Diagrama de tarta que representa el comportamiento de la serie en relación al PSA

4.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.2.1.- ESTADÍSTICA BÁSICA

La **media** de PSA para el grupo **CP** fue de **118,56 ng/ml** (IC 95% 76,73-160,39) con una **mediana** de **23,66 ng /ml** (intervalo 1,9 - 6.000 ng/ml). Para el grupo de **No CP** la **media** ha sido de **22,13 ng/ml** (IC 95% 12,14 - 32,13), siendo la **mediana** de **13,10 ng/ml**, con un intervalo 0,20 - 3.150 ng/ml (tabla 21).

Tabla 21.- Estadística descriptiva del PSA en los casos de CP

Descriptivos

AP HBP vs CP		Estadístico	Error típ.		
PSA previa a ETR	C.P.	Media	118,5686	21,2767	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior		76,7373
			Límite superior		160,3999
		Media recortada al 5%	52,4918		
		Mediana	23,6600		
		Varianza	177004,167		
		Desv. típ.	420,7186		
		Mínimo	1,90		
		Máximo	6000		
		Rango	5998		
		Amplitud intercuartil	45,8200		
		Asimetría	9,364		,123
		Curtosis	111,457		,246
		No C.P.	C.P.		Media
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior			12,1452	
	Límite superior			32,1333	
Media recortada al 5%	14,8955				
Mediana	13,1000				
Varianza	16187,585				
Desv. típ.	127,2304				
Mínimo	,20				
Máximo	3150				
Rango	3150				
Amplitud intercuartil	10,1000				
Asimetría	23,947			,098	
Curtosis	588,202			,195	

Estimadores-M

AP HBP vs CP	Estimador-M de Huber ^a	Bponderado de Tukey ^b	Estimador-M de Hampel ^c	Onda de Andrews ^d
PSA previa a ETR C.P.	27,6227	21,1324	23,9135	21,0983
No C.P.	13,8222	12,9157	13,5693	12,8969

a. La constante de ponderación es 1,339.

b. La constante de ponderación es 4,685.

c. Las constantes de ponderación son 1,700, 3,400 y 8,500.

d. La constante de ponderación es 1,340*pi.

4.2.2.- DISTRIBUCIÓN DEL PSA EN FUNCIÓN DE INDICACIÓN Y RESULTADO

La representación gráfica Box-Plot del PSA previo a ETR en función del resultado de la biopsia es muy llamativa (fig. 29). El 75% de los pacientes No CP se encuentra entre 10-20 ng/ml, mientras que la amplitud del mismo intercuantil en CP oscila entre 13-57 ng/ml. Como es lógico los pacientes no biopsiados muestran una distribución mayoritaria por debajo de 10 ng/ml.

Los gráficos inferiores muestran la distribución de PSA en las categorías descritas (fig. 29-30).

Distribución central PSA

en función de indicación biopsia y resultado

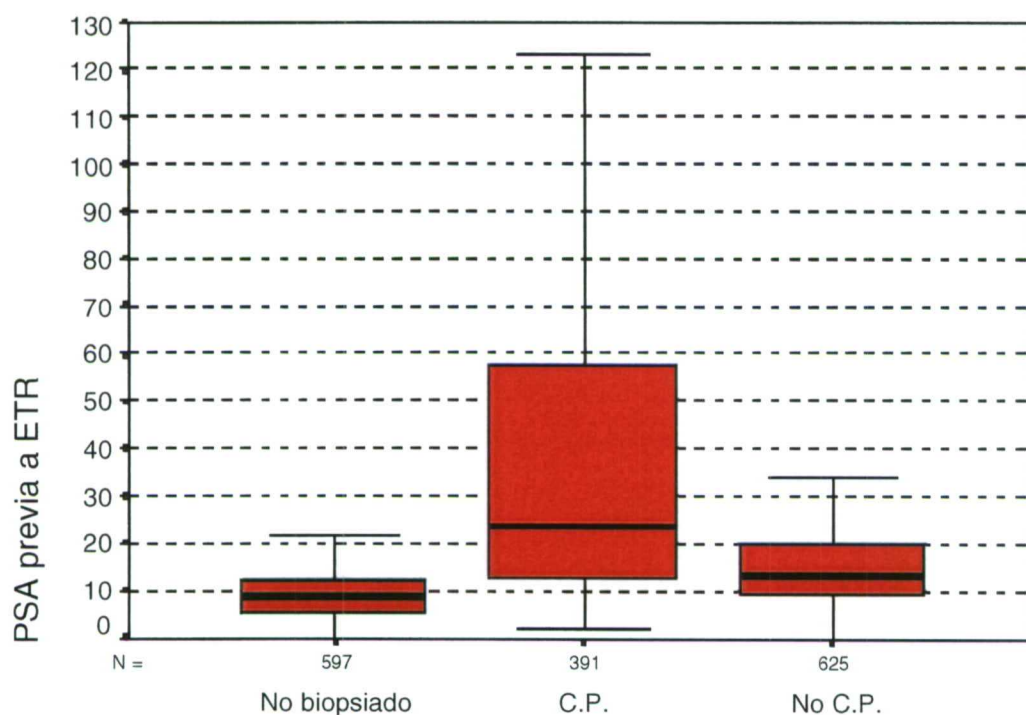
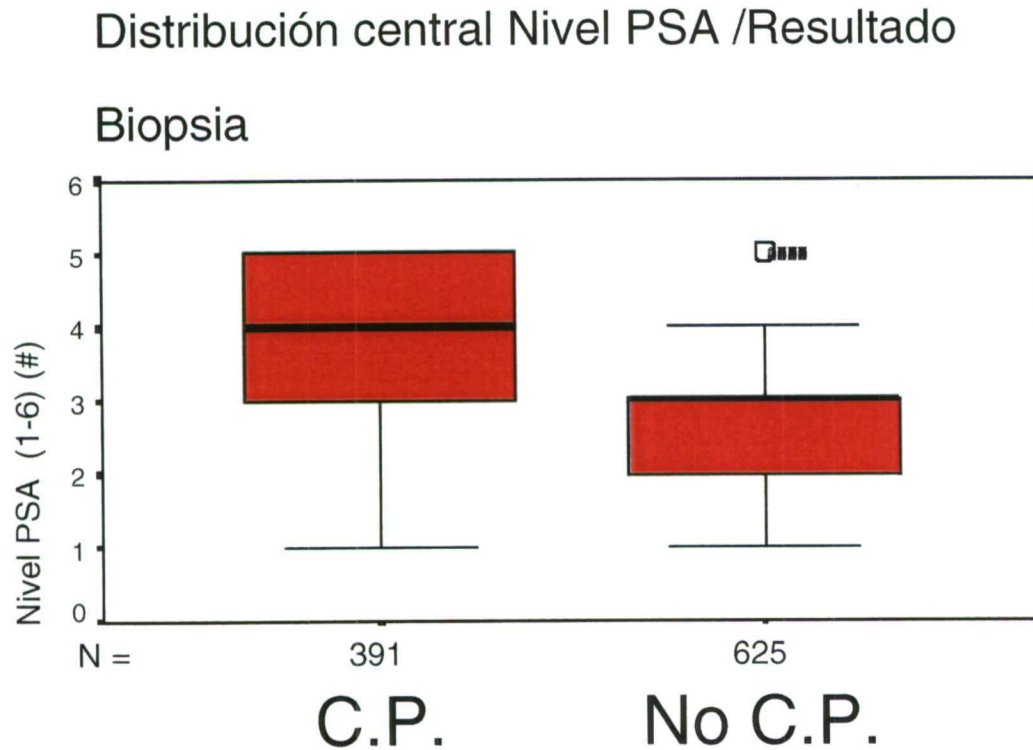


Figura 29.- Representación en forma de Box Plot del PSA previo a la ETR en función de la realización de biopsia y del resultado de la misma

El gráfico de Box-Plot inferior es similar al anterior salvo que la distribución de las variables se efectúa en función de niveles de PSA y no de valores absolutos (fig. 30).



(#) (1= 0-3,9; 2= 4-9,9; 3= 10-19,9; 4=20-39,9; 5=>=40)

Figura 30.- Box Plot del comportamiento del PSA, distribuido por niveles, y el resultado patológico de la biopsia

4.2.3.- RESULTADO DE LA BIOPSIA EN FUNCIÓN DEL PSA

El resultado de la biopsia en función de los diferentes intervalos establecidos de PSA queda expuesto en la siguiente tabla de contingencia y en su consiguiente representación gráfica en forma de histograma (tabla 22 y fig. 31).

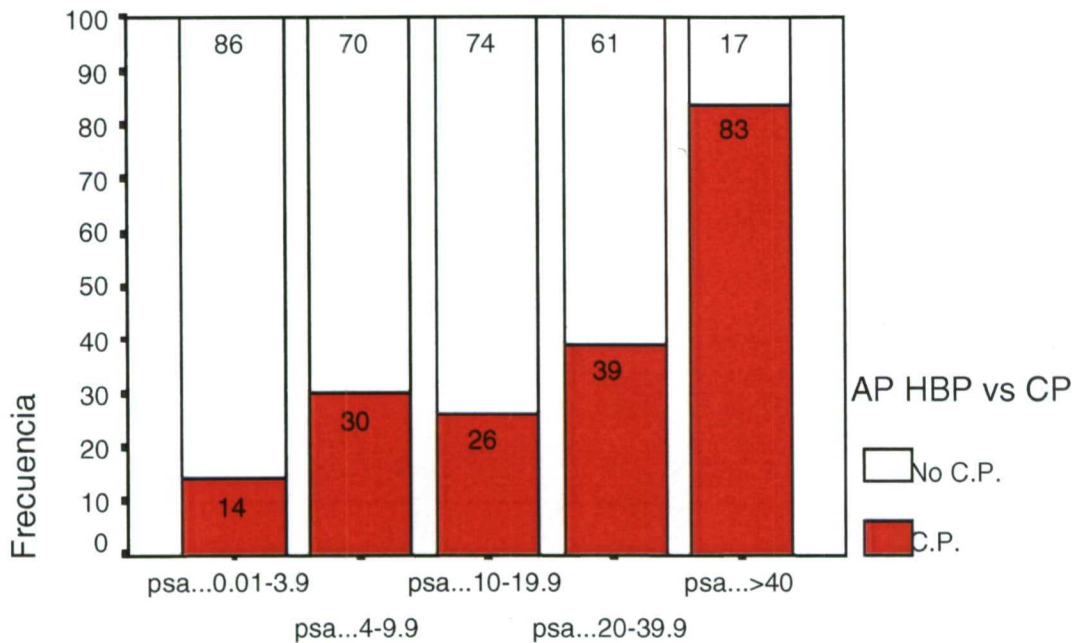
En el tramo comprendido entre 0-3,99 ng/ml de PSA el porcentaje de No CP es del 86% frente al 14% de CP. Entre 4-9,99 ng/ml el porcentaje de NoCP desciende al 70%, siendo llamativo que entre 10-19,99 ng/ml el porcentaje aumente al 74%, frente a solamente un 26% de CP. Entre 20-39,99 ng/ml el porcentaje de CP es del 39% existiendo aún un 61% de No CP, frente al 17% de No CP que se ha observado por encima de 40 ng/ml de PSA.

Tabla 22.- Tabla de contingencia con el resultado de AP según los diferentes intervalos de PSA

Tabla de contingencia AP HBP vs CP * Nivel PSA

			Nivel PSA					Total
			psa...0.01-3.9	psa...4-9.9	psa...10-19.9	psa...20-39.9	psa...>40	
AP HBP vs CP	C.P.	Frecuencia	6	58	106	80	141	391
		% de AP HBP vs CP	1,5%	14,8%	27,1%	20,5%	36,1%	100,0%
		% de Nivel PSA	14,0%	30,1%	26,0%	39,2%	83,4%	38,5%
		% del total	,6%	5,7%	10,4%	7,9%	13,9%	38,5%
NO C.P.		Frecuencia	37	135	301	124	28	625
		% de AP HBP vs CP	5,9%	21,5%	48,2%	19,8%	4,5%	100,0%
		% de Nivel PSA	86,0%	69,9%	74,0%	60,8%	16,6%	61,5%
		% del total	3,6%	13,3%	29,6%	12,2%	2,8%	61,5%
Total		Frecuencia	43	193	407	204	169	1016
		% de AP HBP vs CP	4,2%	19,0%	40,1%	20,1%	16,6%	100,0%
		% de Nivel PSA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	4,2%	19,0%	40,1%	20,1%	16,6%	100,0%

Probabilidad C.P. en función
del rango de PSA



Nivel PSA

Figura 31.- Histograma de barras que muestra la distribución de diagnósticos anatomopatológicos según los niveles de PSA

El siguiente histograma (fig. 32) hace referencia a la distinta proporción de pacientes no biopsiados, con CP y No CP en función de rangos de PSA.

Por debajo de 4 ng/ml el 70% no se biopsian, el 24% no presentan CP y el 6% es positivo. Las proporciones de pacientes no biopsiados decrecen de manera proporcional según se eleva el PSA, como recoge el histograma, mientras que de la misma manera se incrementa el número de diagnósticos de CP.

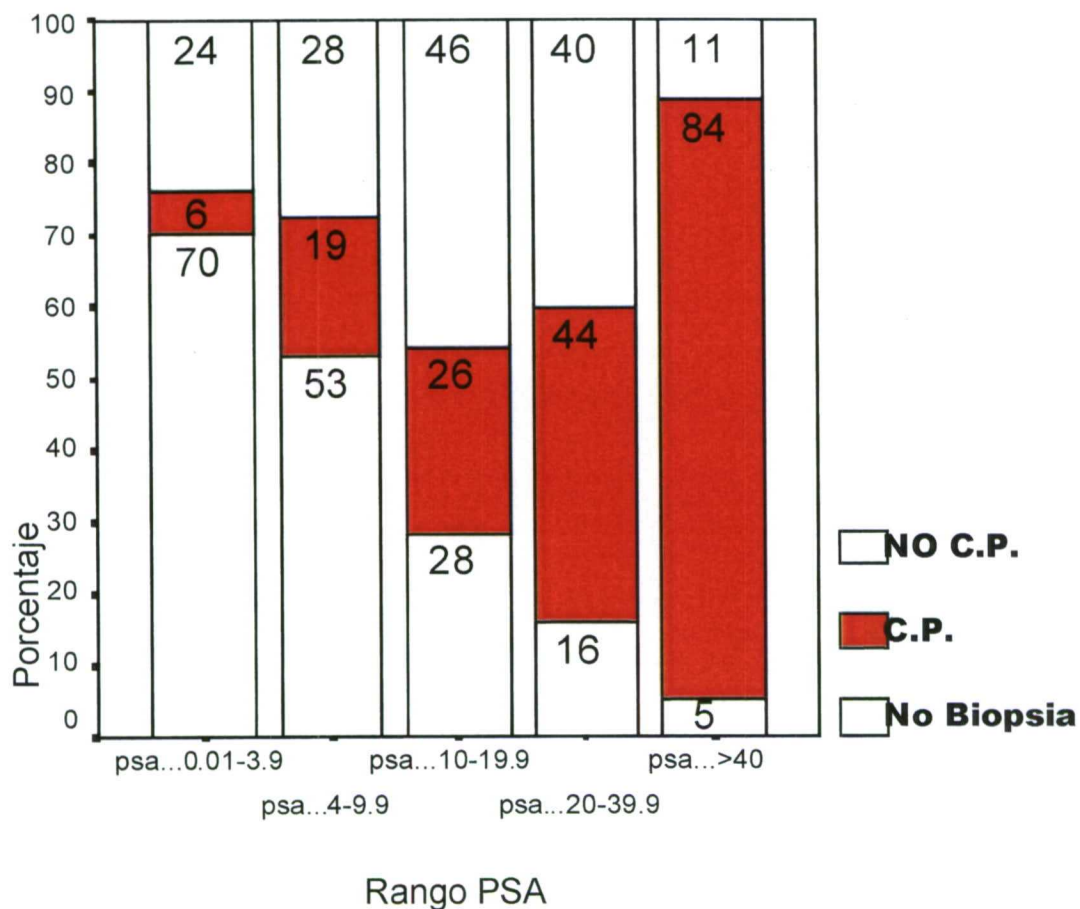


Figura 32.- Histograma de barras que muestra la proporción de pacientes no biopsiados, con CP y con biopsia negativa en función de los niveles de PSA

Los resultados de probabilidad condicionada obtenida de los resultados de la serie en función de algunos puntos de corte de PSA se muestra en la siguiente tabla (tabla 23).

Tabla 23.- Probabilidad condicionada en función de los diferentes puntos de corte de PSA en ng/ml

	4 ng/ml	10 ng/ml	20 ng/ml	40 ng/ml
S	98%	83%	56%	36%
E	6%	27%	75%	95%
VPP	39%	41%	59%	83%
VPN	86%	72%	73%	70%

4.3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

4.3.1.- PSA EN FUNCIÓN DE LA BIOPSIA

Se practica comparación de medias mediante **T-test** en función del resultado de la biopsia (CP versus No CP) obteniéndose una **diferencia de medias de 96,43 cc** IC 95% 61,0 - 131,7) con $p= 0,000$, si bien hay que remarcar que el intervalo de distribución es muy grande (tabla 24).

Tabla 24.- Comparación de medias (T-test) de PSA en relación al resultado de la biopsia

Estadísticos del grupo

	AP HBP vs CP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA previa a ETR	C.P.	391	118,5686	420,7186	21,2767
	No C.P.	625	22,1393	127,2304	5,0892

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA previa a ETR	Se han asumido varianzas iguales	65,122	,000	5,353	1014	,000	96,4294	18,0126	61,0831	131,7757
	No se han asumido varianzas iguales			4,408	435,013	,000	96,4294	21,8768	53,4319	139,4268

4.3.2.- CURVA COR

Se realiza sobre la serie de estudio una prueba de rendimiento diagnóstico (curva COR) - fig. 33- apreciando que para los puntos de corte más relevantes (PSA = 2,5, 4, 10, 20 y 40 ng/ml) se obtiene un rendimiento diagnóstico con las siguientes cifras de S y 1-E visibles en tabla 25.

Tabla 25.- Puntos de corte más representativos obtenidos de la Curva de Rendimiento Diagnóstico del PSA

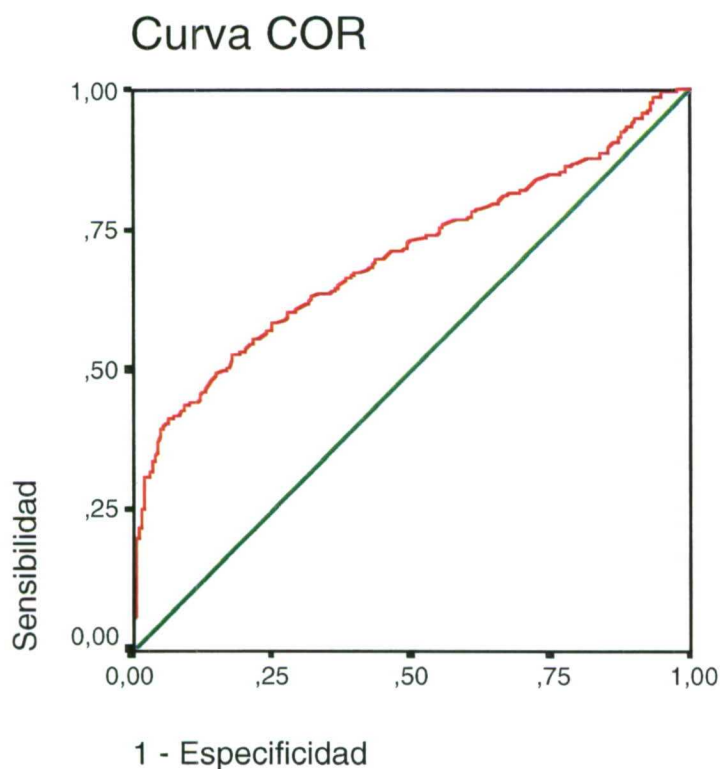
PSA	S	1-E
2,495	0,997	0,970
3,995	0,985	0,941
10,050	0,818	0,704
19,985	0,565	0,243
39,850	0,361	0,450

Resumen del proceso de casos

AP HBP vs CP ^b	N válido (según lista)
Positivo ^a	391
Negativo	625
Perdido	3390

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

- El estado real positivo es C.P..
- La variable (o variables) de resultado de contraste: PSA previa a ETR tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 33.- Curva de Rendimiento Diagnóstico (Curva COR) del PSA

El área bajo la curva es = 0,700 (IC 95% = 0,665 - 0,735)

-tabla 26-.

Tabla 26.- Área bajo la curva e IC 95% de la Curva COR del PSA

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: PSA previa a ETR

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,700	,018	,000	,665	,735

La variable (o variables) de resultado de contraste: PSA previa a ETR tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

5.-DENSIDAD DE PSA (DPSA)

5.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS

En 990 protocolos, de los 1016 de la serie con PSA, se recoge la planimetría, lo que permite evaluar la densidad de PSA (DPSA), cociente resultante entre la cifra total de PSA y la planimetría glandular total (tabla 27).

Tabla 27.- Procesamiento de casos que recogen DPSA

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaie	N	Porcentaie	N	Porcentaie
AP HBP vs CP *	990	61,4%	623	38,6%	1613	100,0%
Niveles densidad PSA						

5.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.2.1.- DISTRIBUCIÓN DE LA DPSA EN FUNCIÓN DEL RESULTADO DE LA BIOPSIA

La fig. 34. refleja de manera gráfica la acusada diferencia entre la DPSA del grupo CP y el grupo de NoCP con una importante diferencia de medianas.

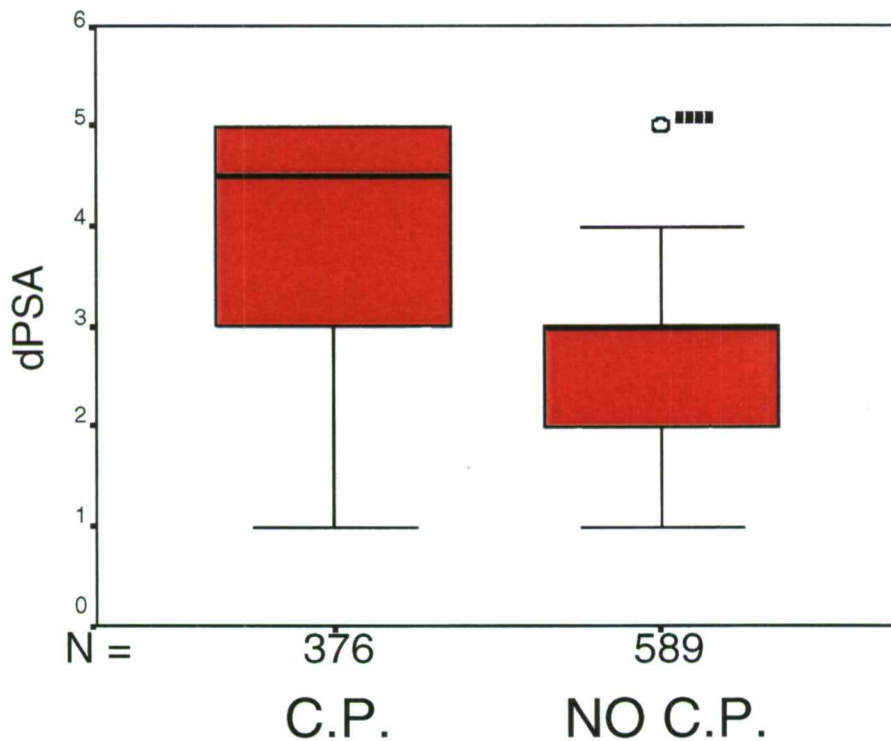


Figura 34.- Box Plot de la DPSA en relación al resultado de la biopsia

5.2.2.- RESULTADO DE LA BIOPSIA EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE DPSA

En la tabla de contingencia expuesta a continuación (tabla 28) quedan reflejadas las proporciones de CP versus No CP que se han obtenido en los distintos niveles de DPSA. Se puede ver que **entre 0-0,149 el 14,3% han correspondido a CP frente al 85,7% de No CP**. Este porcentaje sube levemente a **16,1% de CP entre 0,15-0,199**, para ser del **28,2% entre 0,2-0,399**, **41,7% entre 0,4-0,599**, y finalmente existir un **78,1% de CP en dPSA mayores de 0,6**.

La figura 35 recoge estos datos de manera gráfica.

Tabla 28.- Tabla de contingencia con el resultado de la biopsia en función de distintos niveles de DPSA

Tabla de contingencia AP MBP vs CP - Niveles densidad PSA

			Niveles densidad PSA					Total
			0-0,149	0,15-0,199	0,2-0,399	0,4-0,599	>=0,6	
AP MBP vs CP	C.P.	Recuento	22	23	88	58	189	380
		% de AP MBP vs CP	5,8%	6,1%	23,2%	15,3%	49,7%	100,0%
		% de Niveles densidad PSA	14,3%	16,1%	28,2%	41,7%	78,1%	38,4%
		% del total	2,2%	2,3%	8,9%	5,9%	19,1%	38,4%
No C.P.		Recuento	132	120	224	81	53	610
		% de AP MBP vs CP	21,6%	19,7%	36,7%	13,3%	8,7%	100,0%
		% de Niveles densidad PSA	85,7%	83,9%	71,8%	58,3%	21,9%	61,6%
		% del total	13,3%	12,1%	22,6%	8,2%	5,4%	61,6%
Total		Recuento	154	143	312	139	242	990
		% de AP MBP vs CP	15,0%	14,4%	31,5%	14,0%	24,4%	100,0%
		% de Niveles densidad PSA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	15,0%	14,4%	31,5%	14,0%	24,4%	100,0%

Probabilidad de C.P. en función
del rango de PSA

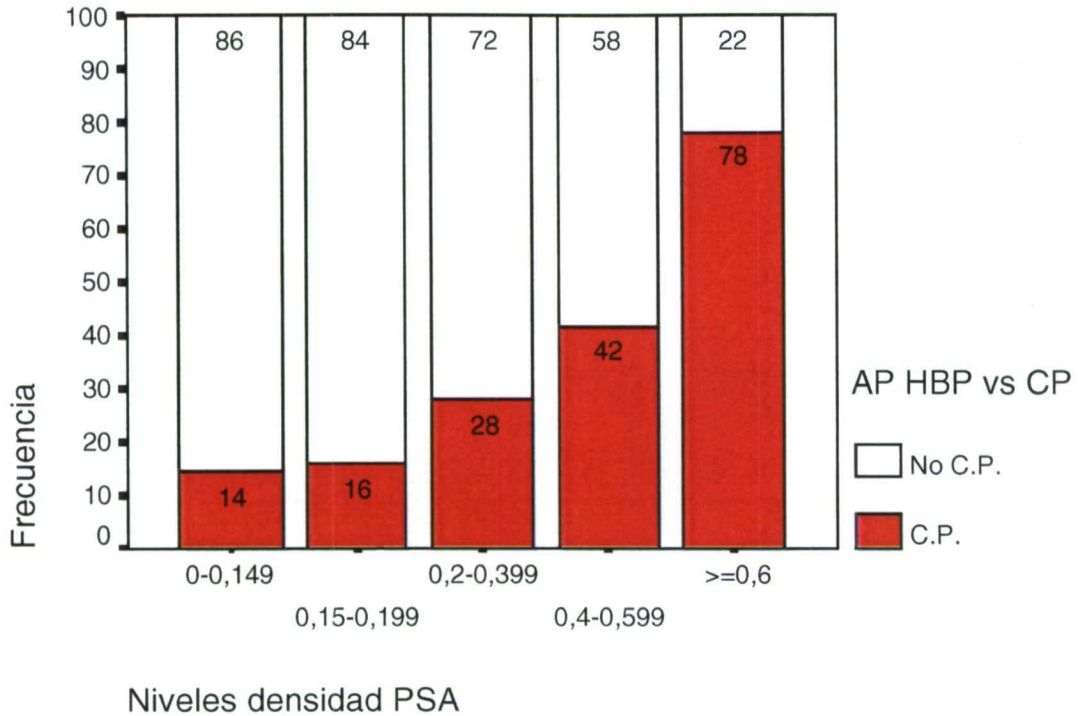


Figura 35.- Histograma que muestra la distribución de resultados anatomopatológicos en función de los diferentes niveles de DPSA

La probabilidad condicionada de la serie se resume en la tabla 29.

Tabla 29.- Probabilidad condicionada en función de los diferentes puntos de corte de DPSA

	0,15	0,20	0,40	0,60
S	94%	88%	65%	49%
E	21%	41%	78%	91%
VPP	42%	48%	64%	78%
VPN	85%	84%	78%	91%

5.3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

5.3.1.- CURVA COR DPSA PLANIMETRÍA TOTAL

Se realiza sobre la serie una prueba de rendimiento diagnóstico (Curva COR en fig. 36).

El **área bajo la curva** obtenida con la densidad de PSA es de **0,789** (IC 95% **0,759-0,818**), -tabla 31- notablemente superior al área bajo la curva del PSA.

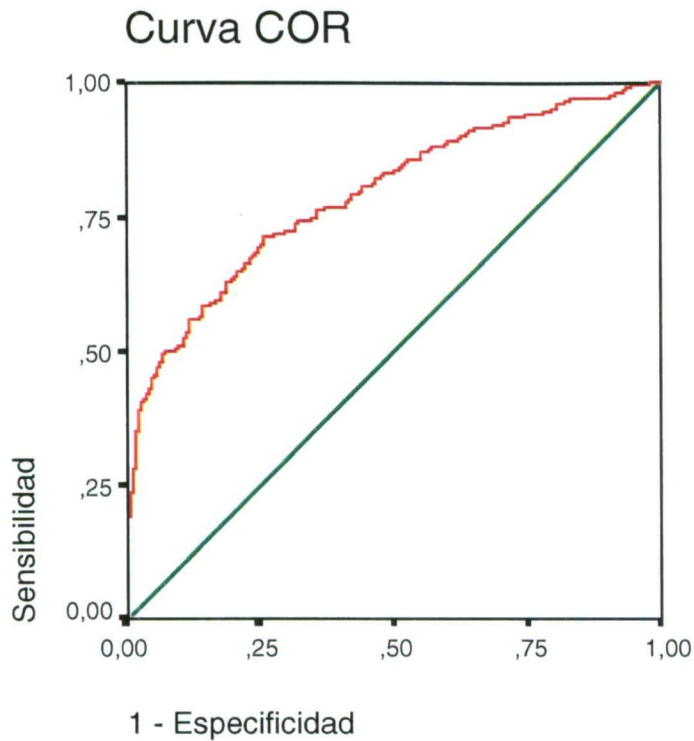
Tabla 30.- Procesamiento de casos de la curva COR para la DPSA

Resumen del proceso de casos

AP HBP vs CP ^a	N válido (según lista)
Positivo ^a	381
Negativo	614
Perdido	3411

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

- a. El estado real positivo es C.P..
- b. La variable (o variables) de resultado de contraste: Densidad PSA planimetría¹ tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 36.- Curva de Rendimiento Diagnóstico para la DPSA

Tabla 31.- Área bajo la curva e IC de la curva COR para la DPSA

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Densidad PSA planimetría1

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,789	,015	,000	,759	,818

La variable (o variables) de resultado de contraste: Densidad PSA planimetría1 tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Para los puntos de corte más relevantes (DPSA= 0.10, 0.12, 0.15, 0.20, 0,40) se obtienen los siguientes puntos de corte de S y 1-E (tabla 32).

Tabla 32.-Principales puntos de corte de la curva cor de DPSA

DPSA	S	1-E
0,1003	0,976	0,907
0,1201	0,969	0,871
0,1498	0,942	0,783
0,2000	0,882	0,583
0,3988	0,651	0,218

5.3.2.- CURVA COR DPDA GLÁNDULA INTERNA

Si tomamos la densidad de PSA pero en función de la planimetría de la glándula interna (ZT), que queda reflejada en 595 protocolos, el **área bajo la curva** es de **0,692 (IC 95% 0,642-0,742)**, -tabla 34- notablemente inferior a la de la planimetría total.

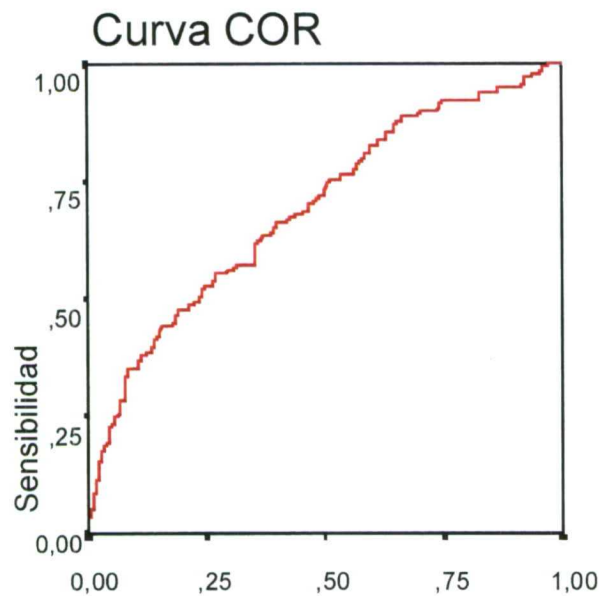
Tabla 33.- Procesamiento de casos de la curva COR para la DPSA de la Zona de Transición

Resumen del proceso de casos

A.P.: "C.P. vs. No C.P. ^b	N v ^o lido (seg ^u n lista)
Positivo ^a	150
Negativo	445
Perdido	1148

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

- a. El estado real positivo es C.P..
- b. La variable (o variables) de resultado de contraste: Densidad PSA planimetr^{ia} G.I. tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.



1 - Especificidad

Curva de rendimiento diagnóstico (CP) para Planimetr^{ia} G.I.

Area abajo curva =0,692

Figura 37.- Curva de Rendimiento Diagnóstico para la DPSA de la Zona Transicional

Tabla 34.- Área bajo la curva e IC de la Curva COR para la DPSA de ZT

Área bajo la curva

VARIABLES resultado de contraste: Densidad PSA planimetría GI

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,692	,026	,000	,642	,742

La variable (o variables) de resultado de contraste: Densidad PSA planimetría GI tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

6.- TACTO RECTAL (TR)

6.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS

Existen datos acerca de la induración del tacto rectal en 946 de los 1613 caso biopsiados (58,64%), dividiendo en cinco categorías porcentuales el aumento de consistencia de la próstata en función de la extensión del mismo, como se describe en la tabla inferior (tabla 35).

Tabla 35.- Procesamiento de casos del tacto rectal en el global de la serie con anatomía patológica

Resumen del procesamiento de los casos

		N
AP HBP vs CP	C.P.	359
	No C.P.	587
Válidos		946
Perdidos		667
Total		1613

Resumen del procesamiento de los casos

		N
AP HBP vs CP	C.P.	359
	No C.P.	587
Nivel de induración en T.R.	NO INDURACION	571
	<25%	109
	25-50%	126
	>50..<75%	33
	>75%	107
Válidos		946
Perdidos		667
Total		1613

6.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

6.2.1.- TACTO RECTAL Y NIVEL DE PSA

La tabla de contingencia expuesta a continuación (tabla 36) resume la relación que se ha encontrado entre la existencia, o no, de induración en el

tacto rectal y los diferentes niveles de PSA en función del resultado final de la biopsia.

Tabla 36.- Tabla de contingencia que relaciona el TR en categorización binaria y el PSA distribuido por niveles en relación al resultado de la biopsia

Tabla de contingencia Tacto rectal Indurado * Nivel PSA * AP HBP vs CP

AP HBP vs CP			Nivel PSA					Total	
			psa...0.01-3.9	psa...4-9.9	psa...10-19.9	psa...20-39.9	psa...>40		
C.P.	Tacto rectal indurado	0	Hecuento		20	37	21	22	100
			% de Tacto rectal indurado		20,0%	37,0%	21,0%	22,0%	100,0%
			% de Nivel PSA		34,5%	34,9%	26,3%	15,6%	25,6%
			% del total		5,1%	9,5%	5,4%	5,6%	25,6%
		1	Hecuento	6	38	69	59	119	291
		% de Tacto rectal indurado	2,1%	13,1%	23,7%	20,3%	40,9%	100,0%	
		% de Nivel PSA	100,0%	65,5%	65,1%	73,8%	84,4%	74,4%	
		% del total	1,5%	9,7%	17,6%	15,1%	30,4%	74,4%	
		Total	Hecuento	6	58	106	80	141	391
		% de Tacto rectal indurado	1,5%	14,8%	27,1%	20,5%	36,1%	100,0%	
	% de Nivel PSA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
	% del total	1,5%	14,8%	27,1%	20,5%	36,1%	100,0%		
No C.P.	Tacto rectal indurado	0	Hecuento	15	95	260	111	24	505
			% de Tacto rectal indurado	3,0%	18,8%	51,5%	22,0%	4,8%	100,0%
			% de Nivel PSA	40,5%	70,4%	86,4%	89,5%	85,7%	80,8%
			% del total	2,4%	15,2%	41,6%	17,8%	3,8%	80,8%
		1	Hecuento	22	40	41	13	4	120
		% de Tacto rectal indurado	18,3%	33,3%	34,2%	10,8%	3,3%	100,0%	
		% de Nivel PSA	59,5%	29,6%	13,6%	10,5%	14,3%	19,2%	
		% del total	3,5%	6,4%	6,6%	2,1%	,6%	19,2%	
		Total	Hecuento	37	135	301	124	28	625
		% de Tacto rectal indurado	5,9%	21,6%	48,2%	19,8%	4,5%	100,0%	
	% de Nivel PSA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
	% del total	5,9%	21,6%	48,2%	19,8%	4,5%	100,0%		

En el rango 0-3,99 ng/ml de PSA el 100% de los pacientes con diagnóstico de CP presentaron induración de la glándula. Entre 4-9,99 el 34,5% de los cánceres mostraron una consistencia normal frente al 65,5% en que se evidenció induración. Entre 10-19,9 ng/ml el 65,1% tenía induración, entre 20-39,9 ng/ml el 73,8% y por encima de 40 ng/ml en el 84,4% se constató algún grado de aumento de la consistencia prostática.

En total, con independencia del nivel de PSA el 74,4% de los varones con cáncer de próstata de la serie presentaban una induración sospechosa en el tacto rectal, frente al 25,6% de los tumores silentes a la exploración rectal. El histograma inferior permite la visualización gráfica de estos datos (fig. 38).

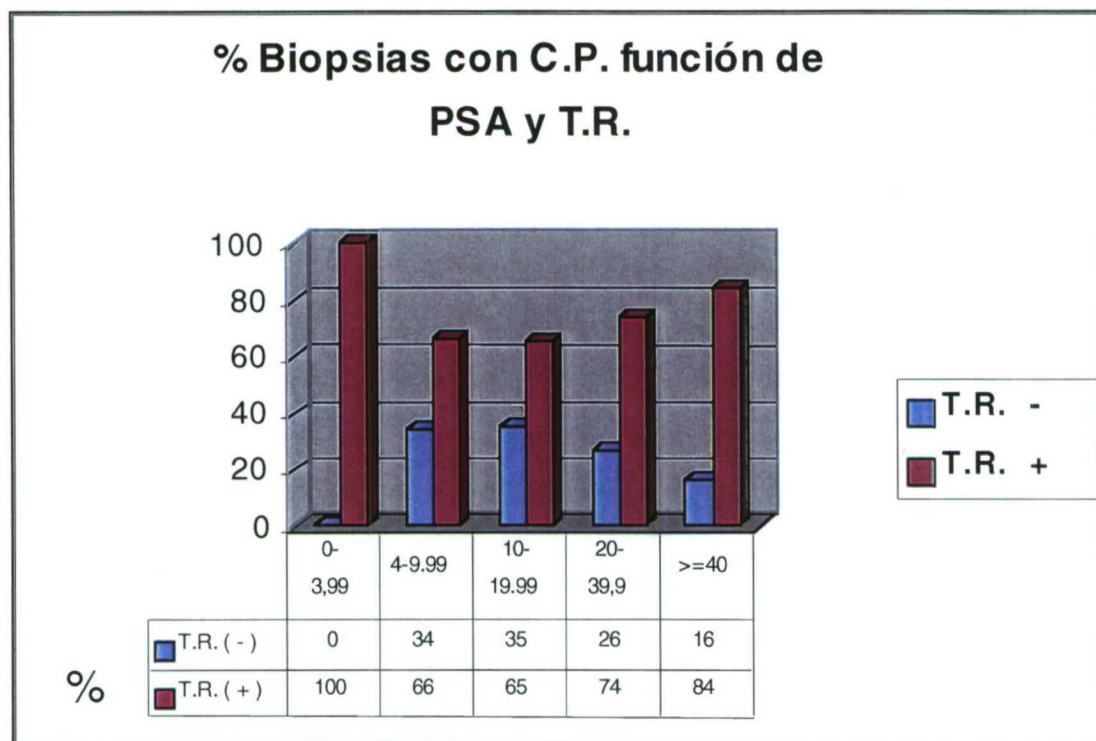


Figura 38.- Histograma que muestra el porcentaje de biopsias positivas en función del TR y de los niveles de PSA

Entre los 625 pacientes (61,5%) con biopsia negativa para cáncer de próstata (No CP), entre 0-3,9 ng/ml presentaron induración el 59,5%, el 29,6% en el rango 4-9,9 ng/ml, 13,6% entre 10-19,9, 10,5% entre 20-39,9 ng/ml y el 14,3% por encima de 40 ng/ml.

En conjunto, entre los pacientes con **biopsias de No CP el 19,2% tenían un tacto rectal sospechoso, frente al 80,8% cuyo tacto era normal.**

El histograma inferior refleja el número de biopsias con NO CP en función del PSA y TR (fig. 39).

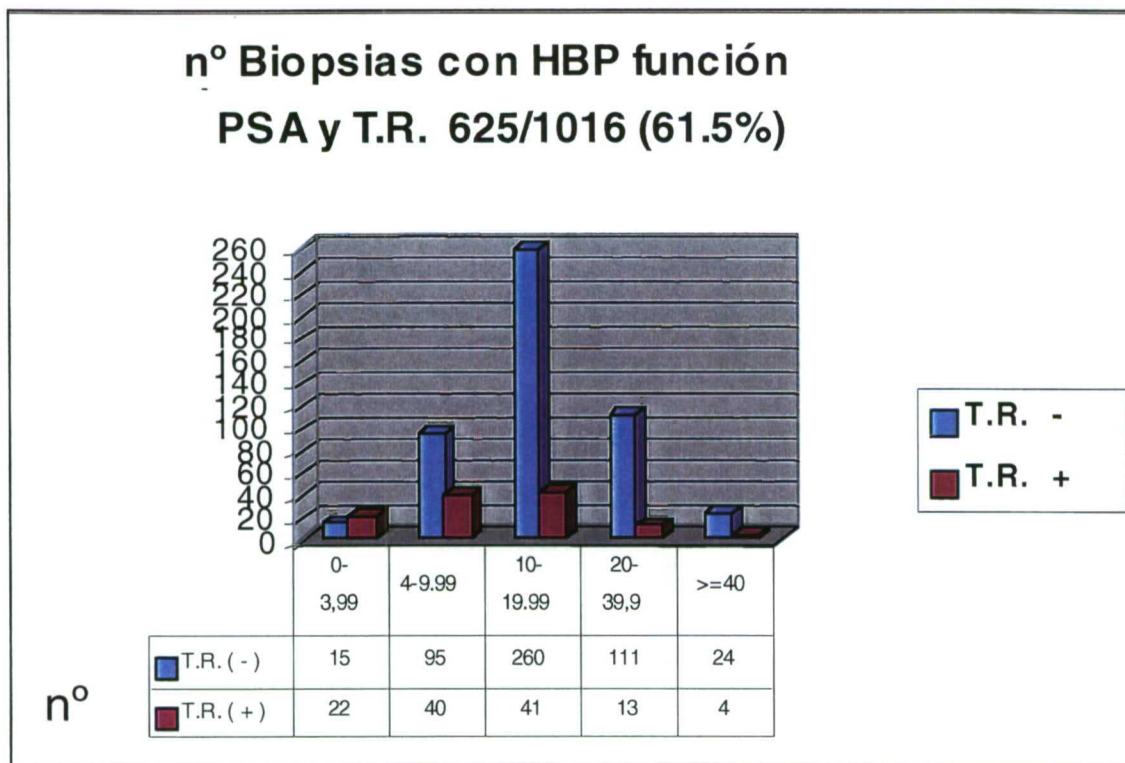


Figura 39.- Histograma que muestra el porcentaje de biopsias negativas (No CP) en función del TR y de los niveles de PSA

La anterior tabla de contingencia (tabla 36) permiten la obtención de tablas de probabilidad condicionada para el TR positivo con independencia del PSA, con $PSA \geq 4$ ng/ml y con $PSA \geq 10$ ng/ml, así como con los diferentes intervalos de PSA (tablas 37 y 38).

Tabla 37.- Probabilidad condicionada del tacto rectal positivo en función del diferentes puntos de corte de PSA

	independ. PSA	PSA 4 ng/ml	PSA 10 ng/ml
S	74%	74%	75%
E	80%	83%	87%

VPP	70%	74%	81%
VPN	83%	83%	83%

Tabla 38.- Probabilidad condicionada del tacto rectal positivo en función de los niveles de PSA

	0-3,99	4-9,99	10-19,9	20-39,9	≥ 40
S	100%	65%	65%	73%	84%
E	40%	70%	86%	89%	85%
VPP	21%	48%	62%	81%	96%
VPN	100%	82%	87%	83%	52%

6.2.2.- TACTO RECTAL Y NIVELES DE DPSA

La relación encontrada entre la existencia de induración en el tacto rectal y los niveles de densidad de PSA se exponen en la tabla de contingencia y en el histograma que siguen (tabla 39 y fig. 40).

Con una DPSA entre 0-0,149 el 68,2% de los cánceres de próstata presenta algún grado de induración al tacto. Entre 0,15-0,199 el 47,8% de los CP obtenidos tras biopsia tienen induración. En el rango 0,2-0,399 en el 68,2% de los tumores se detectó aumento de consistencia en el tacto, similar al 70,7% encontrado entre 0,4-0,599 . Por encima de una DPSA de 0,6, el 83,6% de los CP muestran algún grado de induración.

Tabla 39. Tabla de contingencia que relaciona el TR en categorización binaria y la DPSA distribuída por niveles en relación al resultado de la biopsia

Tabla de contingencia Tacto rectal indurado * Niveles densidad PSA * AP HBP vs CP

AP HBP vs CP			Niveles densidad PSA					Total	
			0-0,149	0,15-0,199	0,2-0,399	0,4-0,599	>=0,6		
C.P.	Tacto rectal indurado	0	Recuento	7	12	28	17	31	35
		% de Tacto rectal indurado	7,4%	12,6%	29,5%	17,9%	32,6%	100,0%	
		% de Niveles densidad PSA	31,8%	52,2%	31,8%	29,3%	16,4%	25,0%	
		% del total	1,8%	3,2%	7,4%	4,5%	8,2%	25,0%	
		1	Recuento	15	11	60	41	158	235
	% de Tacto rectal indurado	5,3%	3,9%	21,1%	14,4%	55,4%	100,0%		
	% de Niveles densidad PSA	68,2%	47,8%	68,2%	70,7%	83,6%	75,0%		
	% del total	3,9%	2,9%	15,8%	10,8%	41,6%	75,0%		
	Total	Recuento	22	23	88	58	189	330	
	% de Tacto rectal indurado	5,8%	6,1%	23,2%	15,3%	49,7%	100,0%		
% de Niveles densidad PSA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			
% del total	5,8%	6,1%	23,2%	15,3%	49,7%	100,0%			
No C.P.	Tacto rectal indurado	0	Recuento	90	105	189	64	44	432
		% de Tacto rectal indurado	18,3%	21,3%	38,4%	13,0%	8,9%	100,0%	
		% de Niveles densidad PSA	68,2%	87,5%	84,4%	79,0%	83,0%	80,7%	
		% del total	14,8%	17,2%	31,0%	10,5%	7,2%	80,7%	
		1	Recuento	42	15	35	17	9	118
	% de Tacto rectal indurado	35,6%	12,7%	29,7%	14,4%	7,6%	100,0%		
	% de Niveles densidad PSA	31,8%	12,5%	15,6%	21,0%	17,0%	19,3%		
	% del total	6,9%	2,5%	5,7%	2,8%	1,5%	19,3%		
	Total	Recuento	132	120	224	81	53	610	
	% de Tacto rectal indurado	21,6%	19,7%	36,7%	13,3%	8,7%	100,0%		
% de Niveles densidad PSA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			
% del total	21,6%	19,7%	36,7%	13,3%	8,7%	100,0%			

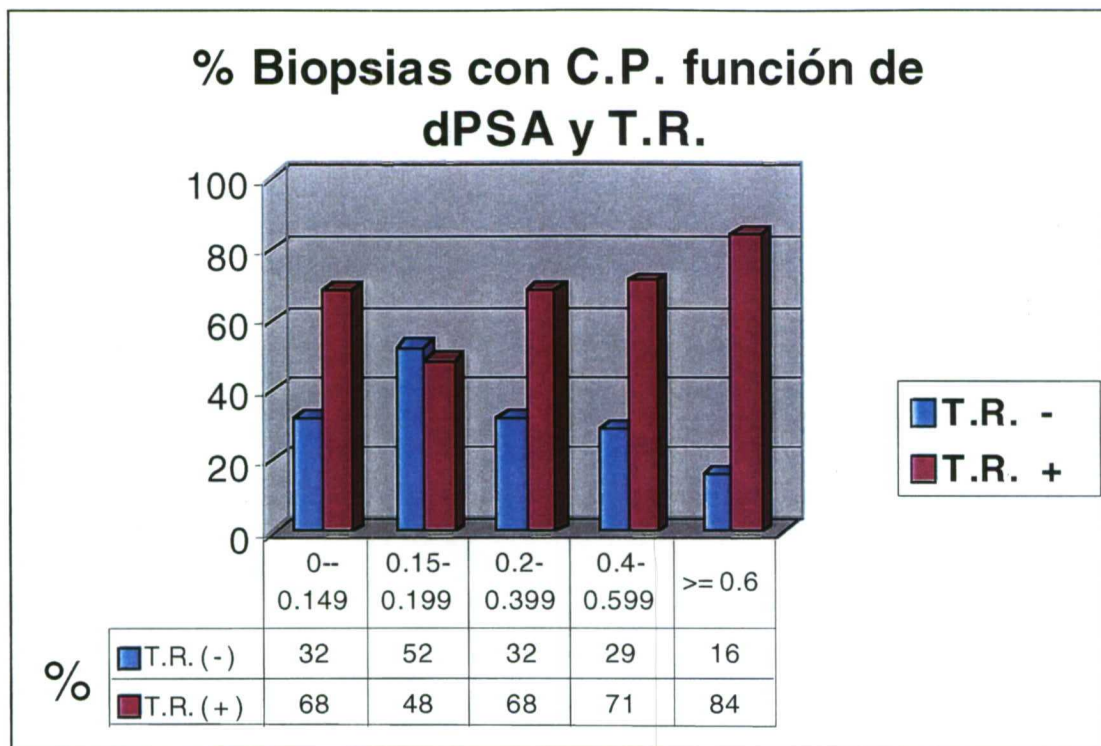


Figura 40.- Histograma que muestra el porcentaje de biopsias positivas en función del TR y de los niveles de DPSA

La tabla de probabilidad condicional obtenida del TR + en función de los distintos intervalos de DPSA es la siguiente (tabla 40).

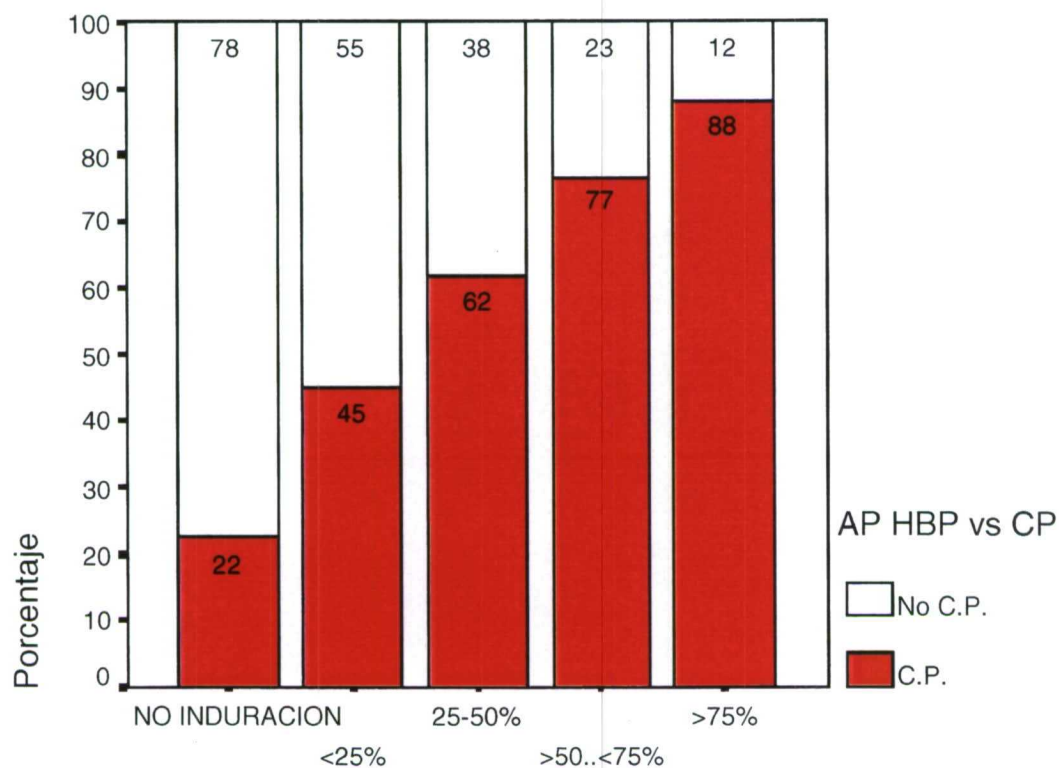
Tabla 40.- Probabilidad condicional del tacto rectal positivo en función de los niveles de DPSA

	0-0,149	0,15-0,19	0,20-0,39	0,40-0,59	≥ 0,60
S	68%	47%	68%	70%	75%
E	68%	87%	84%	79%	83%
VPP	26%	42%	63%	70%	94%
VPN	92%	89%	87%	79%	58%

6.2.3.- RESULTADO DE LA BIOPSIA EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE INDURACIÓN DEL TACTO RECTAL

En los siguientes histogramas (fig. 41-42) se refleja la probabilidad de CP en función de la extensión de la induración en el tacto rectal, primeramente en toda la serie histórica (con y sin PSA), y en segundo lugar de la serie con los 1016 casos con PSA disponible.

Gráfico (toda la serie histórica: con y sin PSA)



Nivel de induración en T.R.

Figura 41.- Histograma que muestra el porcentaje de CP en función de los diferentes niveles de induración en toda la serie con y sin PSA

Gráfico (serie de pacientes con PSA = 1016)

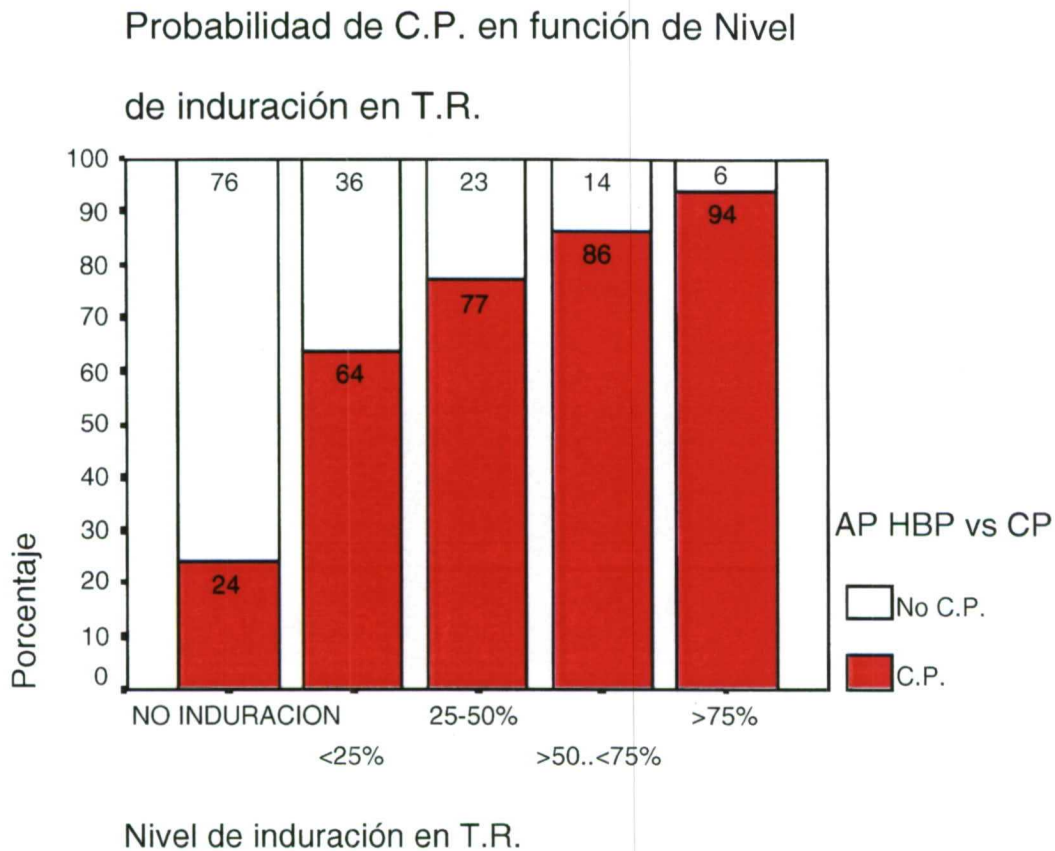


Figura 42.- Histograma que muestra el porcentaje de CP en función de los diferentes niveles de induración en la serie final con PSA

En la serie objeto del presente trabajo, puede verse que **el 24% de los CP se ha diagnosticado en ausencia de induración en el TR.**

Los porcentajes de CP aumentan de forma progresiva según se incrementa la extensión de la induración, siendo del 64% cuando es inferior al 25%, del 77% entre el 25%-50%, del 86% entre el 50%-75% y situándose en el 94% cuando la induración es prácticamente global (fig. 42).

7.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL (ETR)

7.1. ECOGRAFÍA TRANSRECTAL Y RESULTADO DE AP

7.1.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Del total de 1016 Ecografías Transrectales (ETR) evaluables para análisis, en 545 (el **53,6%** de las mismas) no hay hallazgos sospechosos de CP, frente a 471 casos (**46,4%**) en donde se aprecia algún signo de sospecha tumoral (ver sección de material y métodos).

La existencia de una ETR no sospechosa para CP en el 80% de los casos se corresponde con ausencia de malignidad en la biopsia. Existe un 20% de cánceres ciegos a la ecografía que se diagnostican en las biopsias sextantes o en las biopsias dirigidas con tacto rectal (1-VPN).

Por contra, la presencia de una ETR positiva para CP en el 60% de los casos predecirá la existencia de tumor (VPP).

El desarrollo de estos hallazgos se visualiza en la siguiente tabla de contingencia de la que se desprenden los indicadores de probabilidad Bayesiana (tablas 41-42).

Tabla 41.- Tabla de contingencia que resume la relación de la ETR con el diagnóstico final de la biopsia

Tabla de contingencia Hallazgos etr * ap

			ap		Total
			No CP	CP	
Hallazgos etr	etr normal	Recuento	436	109	545
		% de ap	69,8%	27,9%	53,6%
	etr positiva	Recuento	189	282	471
		% de ap	30,2%	72,1%	46,4%
Total		Recuento	625	391	1016
		% de ap	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 42.- Probabilidad condicional de la ETR

	ETR POSITIVA
S	72%
E	69,7%
VPP	59,8%
VPN	80%

7.1.2.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Realizada prueba de Chi-cuadrado que relacione los hallazgos de la ETR con el resultado final de AP se obtien significación estadística ($p=0,000$) - tabla43-.

Tabla 43.- Prueba de Chi-cuadrado que relaciona ETR y A.P final

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	169,669 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad	167,989	1	,000		
Razón de verosimilitud	174,195	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	169,502	1	,000		
N de casos válidos	1016				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 181,26.

7.2.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL Y TACTO RECTAL

Se ha examinado la relación entre los hallazgos ecográficos y la induración en el tacto rectal dividido por categorías. Es interesante comprobar que de los casos en los que no existe induración, en el 71% la ETR es normal.

La proporción de ecografías positivas aumenta de manera progresiva en función de la extensión de la induración, de tal forma que con induraciones inferiores al 50% del total de la glándula, las ETR positivas se sitúan en torno al 60% de las mismas y **con induraciones \geq 50% la positividad de la ecografía supera el 90%.**

Estos hallazgos alcanzan significación estadística ($p= 0,000$) cuando se aplica la prueba de chi-cuadrado (tabla 44).

Tabla 44.- Prueba de Chi-cuadrado que relaciona ETR y Tacto Rectal

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	230,979 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	254,686	4	,000
Asociación lineal por lineal	220,298	1	,000
N de casos válidos	1016		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,23.

7.3.- ETR, TACTO RECTAL Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Más interesante es comparar los datos anteriores con el resultado final de anatomía patológica en función del resultado CP/NoCP con el fin de valorar la interrelación de ambos tests.

Así por ejemplo, cuando existe una induración superior al 50% de la próstata, la ETR es positiva en casi el 100% de los casos de CP, siéndolo sólo en el 45% de las ocasiones en las que el resultado final es no cáncer. En ausencia de induración, la existencia de una ETR normal predice la existencia de NoCP en el 74% de las ocasiones; esta probabilidad decrece hasta el 57% en caso de CP subyacente.

La interrelación entre ETR y TR se hace más patente en el hecho de que el VPP de la ecografía es tan sólo del 24% cuando el tacto es normal y del 80% cuando existe algún grado de induración prostática; si ésta supera el 75% de la glándula el VPP alcanza el 94%.

Por otro lado, el valor predictivo negativo de la ETR con tacto rectal normal es del 86,7% lo que implica una tasa cercana al 14% de tumores en áreas isoecoicas que se definirían como estadio T1c (tablas 45 y 47).

Realizada prueba de chi-cuadrado estos hallazgos muestran significación estadística evidente ($p = 0,000$) (tabla 46).

Tabla 45.- Tabla de contingencia que relaciona la ETR con la induración del tacto rectal y el resultado final de la biopsia

Tabla de contingencia Hallazgos etr * Induración en T.R.-categorías * ap

ap	Hallazgos etr	Categoría	Recuento	Induración en T.R.-categorías					Total
				NO INDURACION	<25%	25-50%	>50..<75%	>75%	
NO CP	etr normal	Recuento	375	28	25	3	5	436	
		% de induración en T.R.-categorías	74,3%	48,3%	56,8%	42,9%	45,5%	69,8%	
	etr positiva	Recuento	130	30	19	4	6	189	
		% de induración en T.R.-categorías	25,7%	51,7%	43,2%	57,1%	54,5%	30,2%	
	Total	Recuento	505	58	44	7	11	625	
		% de induración en T.R.-categorías	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
CP	etr normal	Recuento	57	22	27		3	109	
		% de induración en T.R.-categorías	57,0%	34,4%	29,7%		2,8%	27,9%	
	etr positiva	Recuento	43	42	64	28	105	282	
		% de induración en T.R.-categorías	43,0%	65,6%	70,3%	100,0%	97,2%	72,1%	
	Total	Recuento	100	64	91	28	108	391	
		% de induración en T.R.-categorías	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 46.- Prueba de Chi-cuadrado entre ETR- TR y AP final

Pruebas de chi-cuadrado

ap		Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
No CP	Chi-cuadrado de Pearson	26,508 ^a	4	,000
	Razón de verosimilitud	24,823	4	,000
	Asociación lineal por lineal	19,031	1	,000
	N de casos válidos	625		
CP	Chi-cuadrado de Pearson	88,336 ^b	4	,000
	Razón de verosimilitud	105,669	4	,000
	Asociación lineal por lineal	83,212	1	,000
	N de casos válidos	391		

a. 3 casillas (30,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,12.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,81.

Tabla 47.- Probabilidad condicional de la ETR en función del tacto rectal

	NO INDURACIÓN	INDURACIÓN
S	43%	82%
E	74%	50%
VPP	24%	80%
VPN	86%	53%

7.4.- ETR , PSA Y RESULTADO DE LA BIOPSIA

7.4.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El procesamiento de casos con PSA en cuanto al comportamiento ecográfico en función de la existencia de CP/No CP es el siguiente (tabla 48).

Tabla 48.- Procesamiento de casos del comportamiento de la ETR en relación al PSA en función de la AP final

Resumen del procesamiento de los casos

			Casos					
			Válidos		Perdidos		Total	
			N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PSA previa a ETR	C.P.	etr normal	109	100,0%	0	,0%	109	100,0%
		etr positiva	282	100,0%	0	,0%	282	100,0%
	No C.P.	etr normal	436	100,0%	0	,0%	436	100,0%
		etr positiva	189	100,0%	0	,0%	189	100,0%

Mayor interés supone la valoración de los hallazgos de la ETR distribuidos por niveles de PSA en función del resultado final de AP. Es interesante comprobar como en ausencia de CP las ETR positivas van disminuyendo porcentualmente según asciende el PSA, mientras que ante la existencia de CP el porcentaje de ETR normales disminuye de manera paulatina según se eleva el marcador. Por encima de 20 ng/ml de PSA la ETR es normal por encima del 75% de los casos en que no hay cáncer pero sólo es normal en el 30% de los tumores.

Por debajo de 10 ng/ml la existencia de una ETR positiva predice la existencia de CP en el 38% de los casos. Este porcentaje se eleva al 66,8% cuando el marcador se sitúa por encima de 10 ng/ml.

La siguiente tablas de contingencia y de probabilidad Bayesiana para distintos punto de corte de PSA recogen estos datos en profundidad (tablas 49-50).

Tabla 49.- Tabla de contingencia que relaciona la ETR con el PSA distribuido por niveles y el resultado final de la biopsia

Tabla de contingencia Hallazgos etr * Nivel PSA * ap

ap				Nivel PSA					Total
				psa...0.01-3.9	psa...4-9.9	psa...10-19.9	psa...20-39.9	psa...>40	
No CP	Hallazgos etr normal	Recuento	15	86	218	94	23	436	
		% de Nivel PSA	40,5%	63,7%	72,4%	75,8%	82,1%	69,8%	
	etr positiva	Recuento	22	49	83	30	5	189	
		% de Nivel PSA	59,5%	36,3%	27,6%	24,2%	17,9%	30,2%	
	Total	Recuento	37	135	301	124	28	625	
		% de Nivel PSA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
CP	Hallazgos etr normal	Recuento		20	37	24	28	109	
		% de Nivel PSA		34,5%	34,9%	30,0%	19,9%	27,9%	
	etr positiva	Recuento	6	38	69	56	113	282	
		% de Nivel PSA	100,0%	65,5%	65,1%	70,0%	80,1%	72,1%	
	Total	Recuento	6	58	106	80	141	391	
		% de Nivel PSA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 50.- Probabilidad condicionada de la ETR en función del PSA en ng/ml

	<4	4-10	10-20	≥4	<10	≥10	≥20
S	100%	65%	65%	71%	68%	72%	76%
E	40%	63%	72%	71%	58%	73%	76%
VPP	21%	43%	45%	62%	38%	66%	82%
VPN	100%	81%	85%	79%	83%	83%	69%

La figura 43 muestra de manera gráfica la relación entre el PSA en valores absolutos, y la anatomía patológica en función de la ETR. Es interesante comprobar que en el grupo de NoCP tanto la amplitud del intervalo intercuartil como las medianas son muy similares en caso de ETR normal y ETR positiva. Sin embargo, en el grupo de CP tanto el intervalo, y sobre todo la mediana, son bastante superiores cuando la ETR es sospechosa. Es

decir, la ETR se muestra notablemente más discriminativa en los casos de CP.

BoxPlot PSA /A.P. en función de hallazgos etr

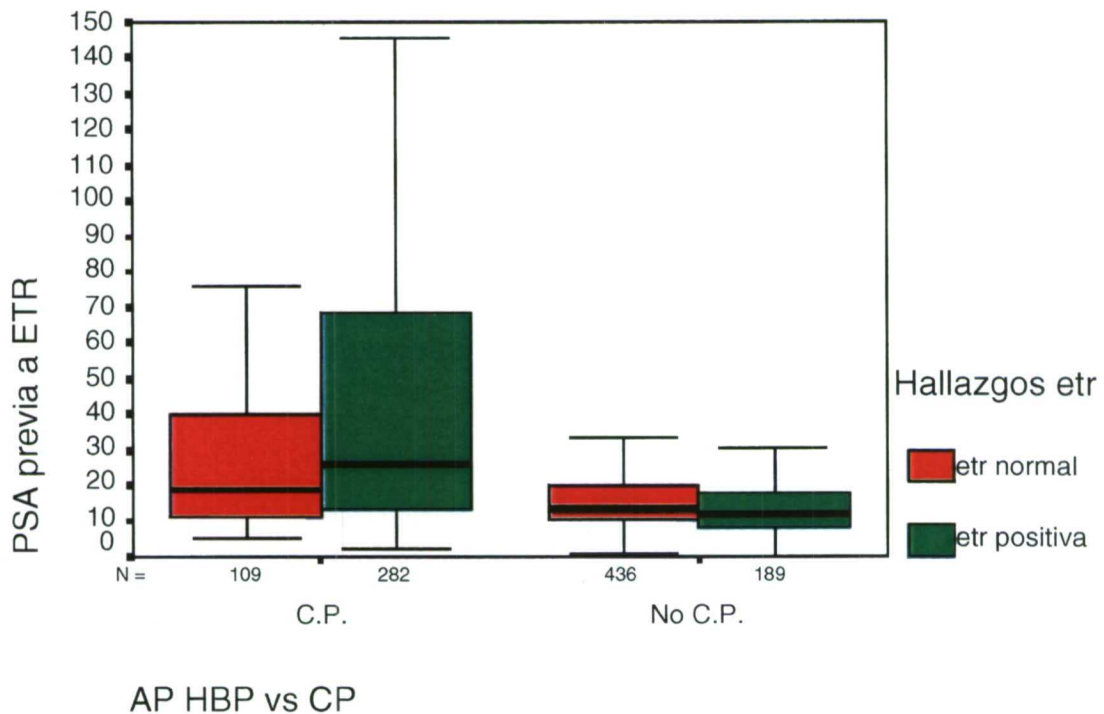


Figura 43.- Box Plot que relaciona el PSA con el resultado de la biopsia en función de los hallazgos de la ETR

La representación de Box-Plot del PSA/ETR en función del resultado de la biopsia se representa a continuación (fig. 44). Es interesante comprobar que los intervalos intercuartiles y medianas son muy similares en ausencia de malignidad entre ETR normal y ETR positiva. Sin embargo, en presencia de

CP el intervalo intercuartil en caso de ETR positiva es mucho más amplio y la mediana de PSA es notablemente superior.

BoxPlot PSA/etr en función de resultado biopsia

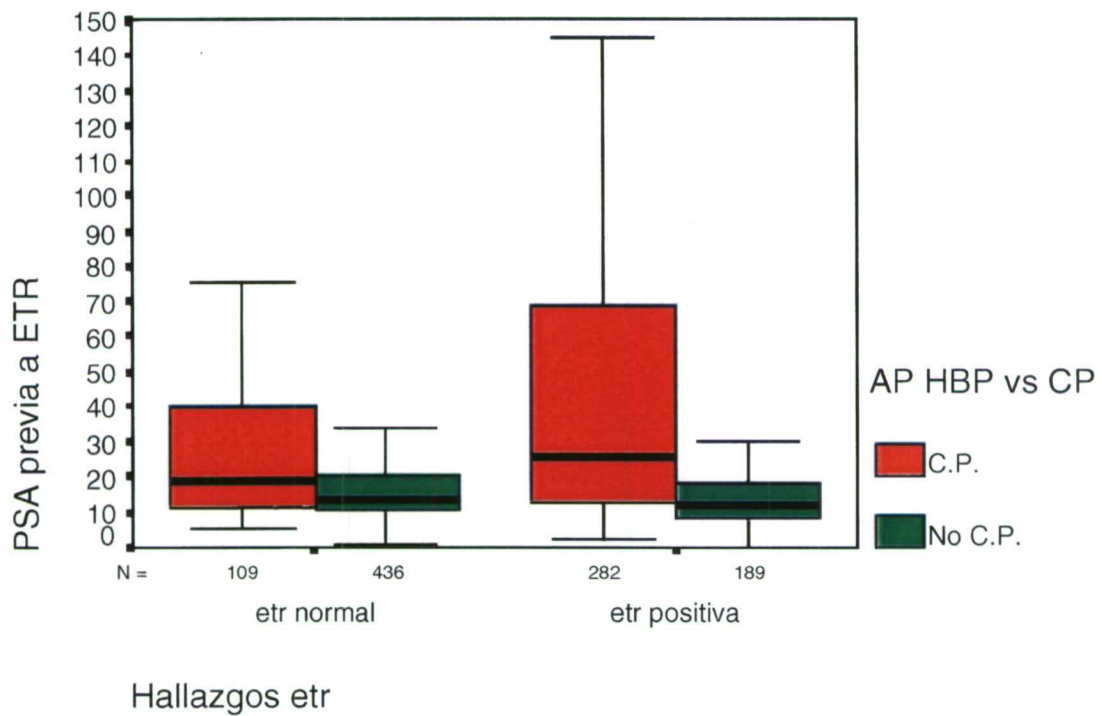


Figura 44.- Box Plot que representa los hallazgos de la ETR con el PSA en función del resultado final de la biopsia

7.4.2.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

La **diferencia de medias de PSA** obtenidas en función de los hallazgos de la ETR es de **58,19 ng/ml** (32,27 con ETR normal y 90,46 para ETR positiva). La aplicación de T-test para la igualdad de medias muestra significación estadística positiva como se aprecia en la tabla inferior (tabla 51).

Tabla 51.- Comparación de medias y T-test del PSA en función de la ETR

Estadísticos del grupo

Hallazgos etr	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA previa a ETR etr normal	545	32,2723	151,7406	6,4999
etr positiva	471	90,4649	380,3357	17,5249

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA previa a ETR	Se han asumido varianzas iguales	28,750	,000	-3,283	1014	,001	-58,1926	17,7278	-92,9799	-23,4053
	No se han asumido varianzas iguales			-3,113	598,417	,002	-58,1926	18,6915	-94,9015	-21,4837

Realizado sin embargo T-test del PSA en función de los hallazgos ecográficos para **No CP**, con una **diferencia de medias de 12,72 ng/ml** no se alcanza significación estadística ($p = 0,170$) como se refleja en la tabla 52.

Tabla 52.- Comparación de medias y T-test del PSA en función de la ETR para los casos de biopsias negativas

Estadísticos del grupo

Hallazgos etr	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA previa a ETR etr normal	444	26,0485	150,7979	7,1566
etr positiva	196	13,3322	9,3431	,6674

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA previa a ETR	Se han asumido varianzas iguales	1,890	,170	1,179	638	,239	12,7163	10,7851	-8,4622	33,8949
	No se han asumido varianzas iguales			1,769	450,661	,078	12,7163	7,1876	-1,4090	26,8417

La aplicación igualmente de T-test en función de los hallazgos ecográficos para **CP** con una **diferencia de medias de 84,07 ng/ml** sí obtiene sin embargo significación estadística ($p = 0,006$)- (tabla 53)-.

Tabla 53.- Comparación de medias y T-test del PSA en función de la ETR para los casos de cáncer de próstata

Estadísticos del grupo

Hallazgos etr	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA previa a ETR etr normal	109	57,9391	148,1775	14,1928
etr positiva	282	142,0035	485,0240	28,8828

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA previa a ETR	Se han asumido varianzas iguales	7,521	,006	-1,777	389	,076	-84,0644	47,3201	177,0994	8,9707
	No se han asumido varianzas iguales			-2,612	376,042	,009	-84,0644	32,1815	147,3427	-20,7861

8.- GLEASON DE LA BIOPSIA

8.1.- PROCESAMIENTO DE CASOS

Se recogen datos acerca del Gleason de la biopsia en 362 protocolos con datos de PSA y en 351 con datos de DPSA (tabla 54).

Tabla 54. Procesamiento de casos del Gleason (normal y categorizado) en la serie con PSA

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Gleason * Nivel PSA	362	22,4%	1251	77,6%	1613	100,0%

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Gleason * Niveles densidad PSA	351	21,8%	1262	78,2%	1613	100,0%

Resumen del procesamiento de los casos

	Gleason por rangos	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PSA previa a ETR	Gleason 1 a 3	26	100,0%	0	,0%	26	100,0%
	Gleason 4 a 6	174	100,0%	0	,0%	174	100,0%
	Gleason >=7	160	100,0%	0	,0%	160	100,0%

8.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

8.2.1.- RELACIÓN DEL GLEASON CON EL NIVEL DE PSA

La siguiente tabla de contingencia (tabla 55) y el histograma correspondiente (fig. 45) recogen los datos del Gleason obtenido de la biopsia en relación a los diferentes niveles de PSA.

Como se deduce de los datos expuestos, en la serie analizada, **las puntuaciones elevadas de Gleason en la biopsia se corresponden con niveles elevados de PSA**. Así por ejemplo, con un Gleason de 4 la distribución entre los diferentes niveles de PSA es bastante homogénea con un 7% con menos de 4 ng/ml, un 29% entre 4-9,9 ng/ml, un 34% entre 10-19,9 ng/ml, un 17% entre 20-39,9 ng/ml, y un 14% por encima de 40 ng/ml. Por contra, con un Gleason de 8 el 44% tiene más de 40 ng/ml de PSA, siendo el porcentaje del 76% para un Gleason de 9 y un 100% para una puntuación de 10.

Tabla 55.- Tabla de contingencia que relaciona el Gleason con diferentes niveles de PSA

Tabla de contingencia Gleason * Nivel PSA

		Nivel PSA					Total
		psa...0.01-3.9	psa...4-9.9	psa...10-19.9	psa...20-39.9	psa...>40	
Gleason 2	Recuento		3	3	2	3	11
	% de Gleason		27,3%	27,3%	18,2%	27,3%	100,0%
	% del total		,8%	,8%	,6%	,8%	3,0%
3	Recuento		1	6	5	3	15
	% de Gleason		6,7%	40,0%	33,3%	20,0%	100,0%
	% del total		,3%	1,7%	1,4%	,8%	4,1%
4	Recuento	4	10	16	17	9	56
	% de Gleason	7,1%	17,9%	28,6%	30,4%	16,1%	100,0%
	% del total	1,1%	2,8%	4,4%	4,7%	2,5%	15,5%
5	Recuento	2	12	14	7	6	41
	% de Gleason	4,9%	29,3%	34,1%	17,1%	14,6%	100,0%
	% del total	,6%	3,3%	3,9%	1,9%	1,7%	11,3%
6	Recuento		8	27	19	24	78
	% de Gleason		10,3%	34,6%	24,4%	30,8%	100,0%
	% del total		2,2%	7,5%	5,2%	6,6%	21,5%
7	Recuento		11	22	13	30	76
	% de Gleason		14,5%	28,9%	17,1%	39,5%	100,0%
	% del total		3,0%	6,1%	3,6%	8,3%	21,0%
8	Recuento		4	9	11	19	43
	% de Gleason		9,3%	20,9%	25,6%	44,2%	100,0%
	% del total		1,1%	2,5%	3,0%	5,2%	11,9%
9	Recuento		2	3	3	26	34
	% de Gleason		5,9%	8,8%	8,8%	76,5%	100,0%
	% del total		,6%	,8%	,8%	7,2%	9,4%
10	Recuento					8	8
	% de Gleason					100,0%	100,0%
	% del total					2,2%	2,2%
Total	Recuento	6	51	100	77	128	362
	% de Gleason	1,7%	14,1%	27,6%	21,3%	35,4%	100,0%
	% del total	1,7%	14,1%	27,6%	21,3%	35,4%	100,0%

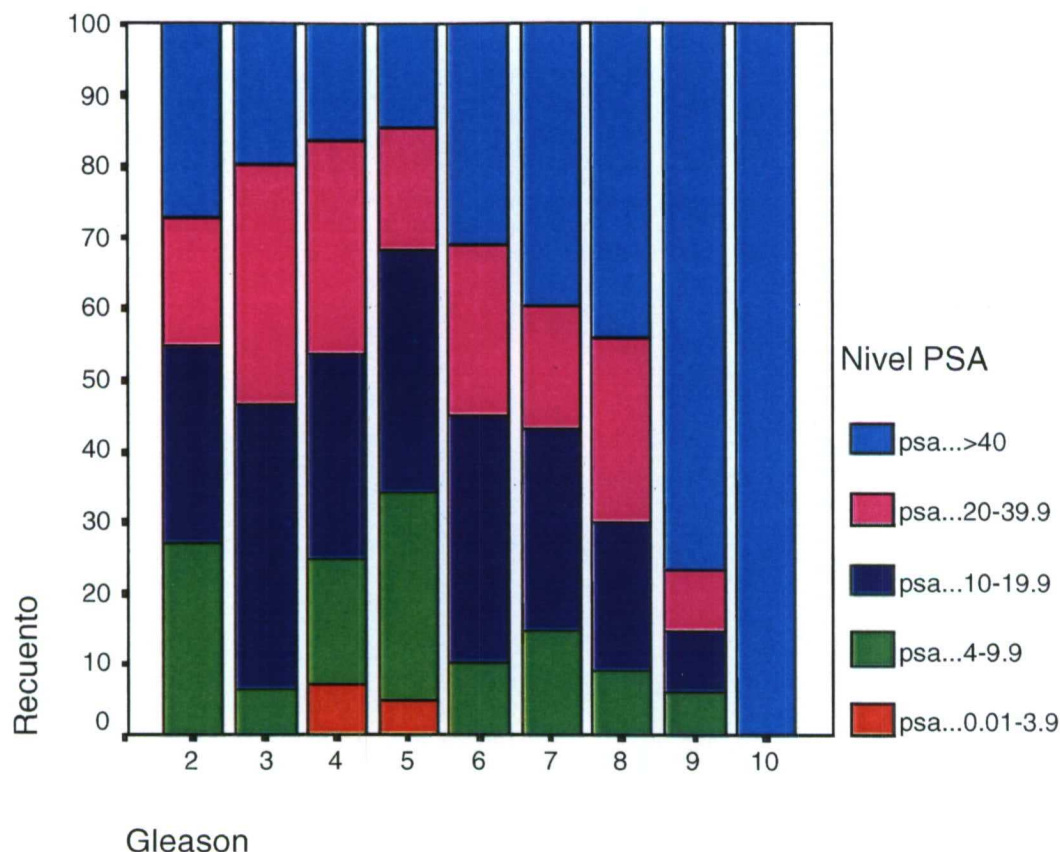


Figura 45.- Histograma que muestra la distribución del PSA por niveles en función del Gleason de la biopsia

8.2.2.- RELACIÓN DEL GLEASON POR RANGOS CON EL PSA

El comportamiento del PSA en función de los diferentes rangos de Gleason también es explorado. La media de PSA en los Gleason 2 y 3 es de 41,24 ng/ml (IC 95% 13,5-68,9), de 56,93 ng/ml para los Gleason 4 a 6 (IC 95% 35,5-78,3) y 188,46 ng/ml para los Gleason ≥ 7 (IC 95% 70,5-157,9).

La tabla 56 y la fig. 46 reflejan estos datos de manera más completa.

Tabla 56.- Estadística descriptiva con el PSA en función de rangos de Gleason

Descriptivos

PSA previa a ETR

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Gleason 1 a 3	26	41,2465	68,4853	13,4311	13,5847	68,9083	5,80	344
Gleason 4 a 6	174	56,9347	142,8671	10,8307	35,5573	78,3121	1,90	1032
Gleason >=7	160	188,4866	607,2597	48,0081	93,6708	283,3024	5,60	6000
Total	360	114,2692	421,8074	22,2312	70,5494	157,9889	1,90	6000

Distribución de PSA

en función de Gleason (3 niveles)

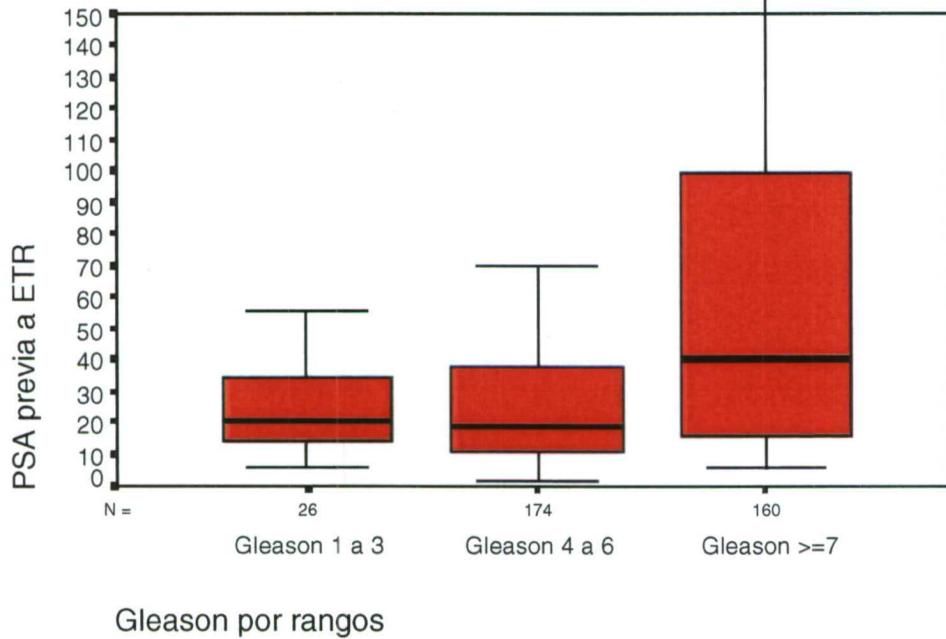


Figura 46.- Gráfico en Box Plot que muestra el comportamiento del PSA en función de los diferentes niveles de Gleason

8.2.3.- RELACIÓN DEL GLEASON CON EL NIVEL DE DPSA

La relación entre el Gleason de la biopsia y la dPSA ha sido también explorada (tabla 57).

Tabla 57.- Tabla de contingencia que relaciona el Gleason con los diferentes niveles de DPSA

Tabla de contingencia Gleason * Niveles densidad PSA

		Niveles densidad PSA					Total
		0-0,149	0,15-0,199	0,2-0,399	0,4-0,599	>=0,6	
Gleason 2	Recuento			5	4	2	11
	% de Gleason			45,5%	36,4%	18,2%	100,0%
	% del total			1,4%	1,1%	,6%	3,1%
3	Recuento			3	3	9	15
	% de Gleason			20,0%	20,0%	60,0%	100,0%
	% del total			,9%	,9%	2,6%	4,3%
4	Recuento	6	4	13	11	18	52
	% de Gleason	11,5%	7,7%	25,0%	21,2%	34,6%	100,0%
	% del total	1,7%	1,1%	3,7%	3,1%	5,1%	14,8%
5	Recuento	3	6	16	4	11	40
	% de Gleason	7,5%	15,0%	40,0%	10,0%	27,5%	100,0%
	% del total	,9%	1,7%	4,6%	1,1%	3,1%	11,4%
6	Recuento	2	6	15	14	37	74
	% de Gleason	2,7%	8,1%	20,3%	18,9%	50,0%	100,0%
	% del total	,6%	1,7%	4,3%	4,0%	10,5%	21,1%
7	Recuento	6	3	15	12	39	75
	% de Gleason	8,0%	4,0%	20,0%	16,0%	52,0%	100,0%
	% del total	1,7%	,9%	4,3%	3,4%	11,1%	21,4%
8	Recuento	1	2	10	6	23	42
	% de Gleason	2,4%	4,8%	23,8%	14,3%	54,8%	100,0%
	% del total	,3%	,6%	2,8%	1,7%	6,6%	12,0%
9	Recuento	2		4	2	26	34
	% de Gleason	5,9%		11,8%	5,9%	76,5%	100,0%
	% del total	,6%		1,1%	,6%	7,4%	9,7%
10	Recuento					8	3
	% de Gleason					100,0%	100,0%
	% del total					2,3%	2,3%
Total	Recuento	20	21	81	56	173	351
	% de Gleason	5,7%	6,0%	23,1%	16,0%	49,3%	100,0%
	% del total	5,7%	6,0%	23,1%	16,0%	49,3%	100,0%

A semejanza de lo que ocurre con el PSA, los Gleason elevados (≥ 7) están íntimamente relacionados con densidades altas de PSA. Con un Gleason de 7 el 52% presenta una dPSA $> 0,6$, haciéndolo el 54% con Gleason 8, el 76% para un Gleason de 9, y el 100% con 10, para el mismo punto de corte.

La siguiente figura muestra la diferente distribución de las densidades de PSA en función de los Gleason de la biopsia.

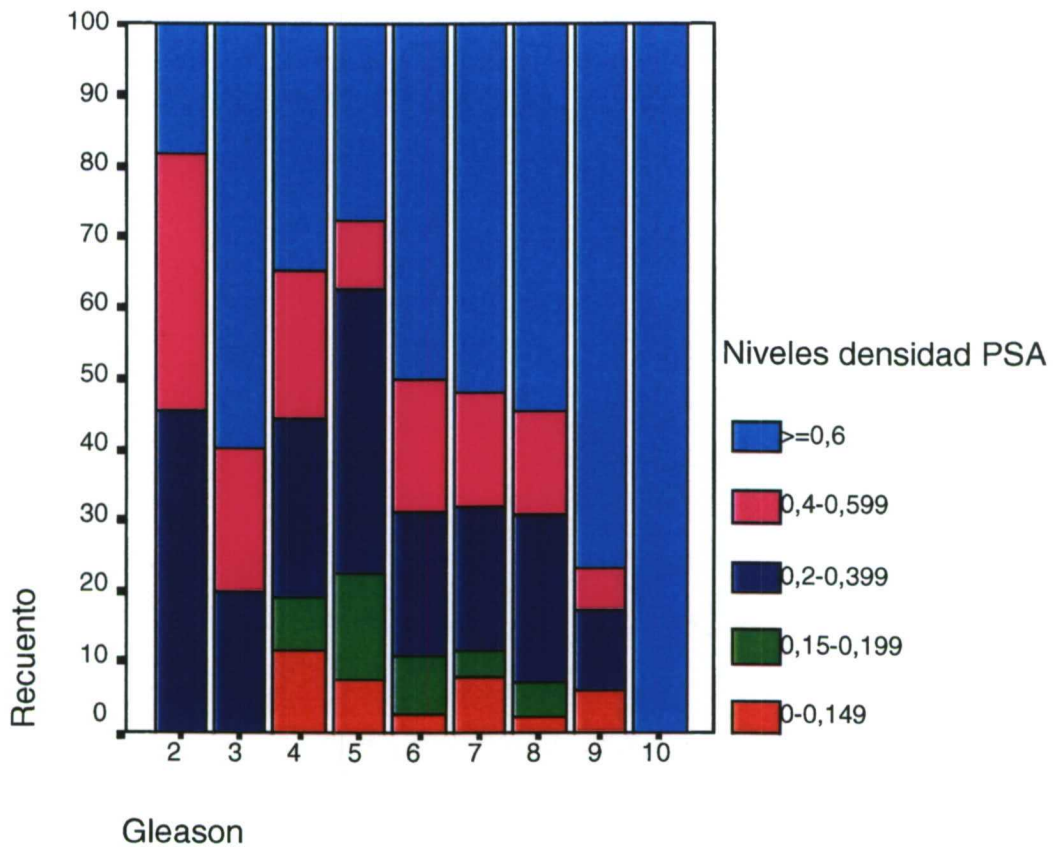


Figura 47.- Histograma que muestra la distribución de la DPSA por niveles en función del Gleason de la biopsia

8.3.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Explorada la relación entre Gleason y PSA, los resultados de la aplicación de un test de **ANOVA**, que se reflejan en la tabla siguiente (58), demuestran significación estadística ($p= 0,000$), siendo más acusadas las diferencias a partir de un Gleason de 6.

Tabla 58.- Test ANOVA que explora la relación entre PSA y Gleason

ANOVA PSA para Gleason

PSA previa a ETR

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
2	11	50,4773	98,5119	29,7024	-15,7039	116,6585	7,50	344
3	15	34,4773	36,4353	9,4075	14,3002	54,6545	5,80	145
4	56	62,3845	165,3094	22,0904	18,1143	106,6546	1,90	894
5	41	29,2100	57,5628	8,9898	11,0409	47,3791	3,50	350
6	77	67,7338	156,1633	17,7965	32,2891	103,1785	5,33	1032
7	75	134,7764	446,1206	51,5136	32,1334	237,4194	5,60	3500
8	43	100,4540	187,5734	28,6047	42,7274	158,1805	6,50	903
9	34	398,9294	1092,3774	187,3412	17,7809	780,0779	7,70	6000
10	8	270,8125	366,4495	129,5595	-35,5469	577,1719	40,0	1162
Total	360	114,2692	421,8074	22,2312	70,5494	157,9889	1,90	6000

Prueba de homogeneidad de varianzas

PSA previa a ETR

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
6,594	8	351	,000

El test ANOVA aplicado sobre los rangos de Gleason demuestra así mismo una significación patológica positiva (tabla 59).

Tabla 59.- Test ANOVA que explora la relación entre PSA y Gleason por rangos

ANOVA

PSA previa a ETR

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1591935,1	2	795967,549	4,562	,011
Intra-grupos	62281888	357	174459,069		
Total	63873823	359			

ANOVA PSA para Gleason

PSA previa a ETR

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	3745266,1	8	468158,266	2,733	,006
Intra-grupos	60128557	351	171306,429		
Total	63873823	359			

9.- ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

9.1.- MODELOS LOGÍSTICOS PREDICTIVOS

Se obtienen 16 modelos predictivos tras la aplicación de las variables explicitadas. Siete corresponden a modelos univariantes y el resto a modelos que incluyen dos o más variables en el análisis. Las variables a análisis son:

- 1.- "psa1" (PSA)
- 2.- "planim 1" (Planimetría (AP*T*L)/2)
- 3.- "edad" (Edad)
- 4.- "niv indu" (Induración prostática categorizada-4-)
- 5.- "tacto" sin categorizar
- 6.- "etr" (Hallazgos ecográficos en etr categorizada-2-)
- 7.- "nivpsa" (PSA categorizado en 5 en base a niveles: 0-3.99; 4-9.99; 10-19.9; 20-39.9 y ≥ 40).

La relación de los 16 modelos predictivos uni, bi y multivariantes se expone a continuación.

MODELO 1

-2 Log Likelihood 1354,0945
 Variable(s) Entered on Step Number
 1.. PSAT1 PSA previa a ETR
 -2 Log Likelihood 1280,102
 Goodness of Fit 3,708E+11

----- Variables in the Equation -----							
Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PSAT1	,0087	,0017	25,6444	1	,0000	,1321	1,0087
Constant	-,7730	,0808	91,4300	1	,0000		

MODELO 2

-2 Log Likelihood 1324,2912
 Variable(s) Entered on Step Number
 1.. PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
 -2 Log Likelihood 1265,587
 Goodness of Fit 1313,400

----- Variables in the Equation -----							
Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PLANIM_1	-,0192	,0028	47,2853	1	,0000	-,1849	,9810
Constant	,5576	,1583	12,4046	1	,0004		

MODELO 3

-2 Log Likelihood 1282,908
 Variable(s) Entered on Step Number
 1.. EDAD Edad
 -2 Log Likelihood 1258,963
 Goodness of Fit 965,198

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
EDAD	,0430	,0089	23,1145	1	,0000	,1283	1,0440
Constant	-3,4489	,6240	30,5463	1	,0000		

MODELO 4

	Value	Parameter Freq	Coding (1)
T_R			
No induración	0	605	,000
Induración	1	411	1,000
-2 Log Likelihood	1038,900		
Goodness of Fit	1015,930		

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
T_R(1)	2,5050	,1541	264,2374	1	,0000	,4401	12,2441
Constant	-1,6192	,1094	218,8747	1	,0000		

MODELO 5

	Value	Freq	Parameter Coding			
			(1)	(2)	(3)	(4)
NIV_INDU						
NO INDURACION	0	605	,000	,000	,000	,000
<25%	1	122	1,000	,000	,000	,000
25-50%	2	135	,000	1,000	,000	,000
>50..<75%	3	35	,000	,000	1,000	,000
>75%	4	119	,000	,000	,000	1,000

-2 Log Likelihood 1354,0945
 Variable(s) Entered on Step Number
 1.. NIV_INDU induración en T.R.-categorias
 -2 Log Likelihood 990,126
 Goodness of Fit 1015,998

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
NIV_INDU			257,4306	4	,0000	,4292	
NIV_INDU(1)	1,7178	,2118	65,8007	1	,0000	,2171	5,5724
NIV_INDU(2)	2,3461	,2138	120,4467	1	,0000	,2958	10,4443
NIV_INDU(3)	3,0057	,4365	47,4104	1	,0000	,1831	20,2000
NIV_INDU(4)	3,9036	,3349	135,8764	1	,0000	,3144	49,5809
Constant	-1,6194	,1095	218,8961	1	,0000		

MODELO 6

	Value	Parameter				
		Freq	Coding (1)	(2)	(3)	(4)
NIVPSA						
psa...0.01-3.9	1	43	,000	,000	,000	,000
psa...4-9.9	2	193	1,000	,000	,000	,000
psa...10-19.9	3	407	,000	1,000	,000	,000
psa...20-39.9	4	204	,000	,000	1,000	,000
psa...>40	5	169	,000	,000	,000	1,000

-2 Log Likelihood 1354,0945
 Variable(s) Entered on Step Number
 1.. NIVPSA Nivel PSA
 -2 Log Likelihood 1162,552
 Goodness of Fit 1015,961

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
NIVPSA			141,1942	4	,0000	,3136	
NIVPSA(1)	,9737	,4672	4,3438	1	,0371	,0416	2,6477
NIVPSA(2)	,7748	,4543	2,9094	1	,0881	,0259	2,1702
NIVPSA(3)	1,3803	,4628	8,8954	1	,0029	,0714	3,9759
NIVPSA(4)	3,4349	,4862	49,9081	1	,0000	,1881	31,0281
Constant	-1,8185	,4400	17,0812	1	,0000		

MODELO 7

Parameter	Value	Freq	Coding
			(1)
ETR			
etr normal	0	545	,000
etr positiva	1	471	1,000

-
-2 Log Likelihood 1354,0945
Variable(s) Entered on Step Number
1.. ETR Hallazgos etr
-2 Log Likelihood 1179,899
Goodness of Fit 1015,991

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
ETR(1)	1,7864	,1425	157,1709	1	,0000	,3385	5,9681
Constant	-1,3863	,1071	167,5783	1	,0000		

MODELO 8

-2 Log Likelihood 1324,2912
Variable(s) Entered on Step Number
1.. PSAT1 PSA previa a ETR
PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
-2 Log Likelihood 1183,686
Goodness of Fit 9,481E+13

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PSAT1	,0104	,0020	27,2667	1	,0000	,1381	1,0104
PLANIM_1	-,0213	,0029	52,1821	1	,0000	-,1947	,9790
Constant	,3162	,1679	3,5463	1	,0597		

MODELO 9

-2 Log Likelihood 1324,2912

Variable(s) Entered on Step Number

1.. NIVPSA Nivel PSA
PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2

-2 Log Likelihood 1027,195
Goodness of Fit 1286,027

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
NIVPSA			150,3062	4	,0000	,3278	
NIVPSA(1)	1,3582	,4766	8,1209	1	,0044	,0680	3,8891
NIVPSA(2)	1,3615	,4659	8,5398	1	,0035	,0703	3,9022
NIVPSA(3)	2,0565	,4786	18,4598	1	,0000	,1115	7,8183
NIVPSA(4)	4,6124	,5301	75,7077	1	,0000	,2359	100,7227
PLANIM_1	-,0288	,0034	72,2861	1	,0000	-,2304	,9717
Constant	-,8909	,4558	3,8203	1	,0506		

MODELO 10

-2 Log Likelihood 1255,9383

Variable(s) Entered on Step Number

1.. PSAT1 PSA previa a ETR
PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
EDAD Edad

-2 Log Likelihood 1107,125
Goodness of Fit 5,489E+12

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PSAT1	,0093	,0019	23,9412	1	,0000	,1322	1,0093
PLANIM_1	-,0220	,0030	52,0496	1	,0000	-,1996	,9783
EDAD	,0485	,0098	24,3419	1	,0000	,1334	1,0497
Constant	-2,9569	,6792	18,9547	1	,0000		

MODELO 11

-2 Log Likelihood 1255,9383

Variable(s) Entered on Step Number
1.. PSAT1 PSA previa a ETR
PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
EDAD Edad
TR Tacto rectal indurado

-2 Log Likelihood 898,164
Goodness of Fit 1818591,98

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PSAT1	,0049	,0016	9,7313	1	,0018	,0785	1,0049
PLANIM_1	-,0143	,0033	19,1457	1	,0000	-,1168	,9858
EDAD	,0398	,0112	12,6774	1	,0004	,0922	1,0406
TR(1)	2,2962	,1684	186,0299	1	,0000	,3828	9,9361
Constant	-3,6794	,7774	22,4018	1	,0000		

MODELO 12

	Value	Freq	Parameter Coding (1)
TR	0	590	,000
	1	405	1,000

-2 Log Likelihood 1324,2912

Variable(s) Entered on Step Number
1.. PSAT1 PSA previa a ETR
PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
TR Tacto rectal indurado

-2 Log Likelihood 969,545
 Goodness of Fit 22874014,8

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PSAT1	,0059	,0016	12,8314	1	,0003	,0904	1,0059
PLANIM_1	-,0138	,0032	19,1485	1	,0000	-,1138	,9863
TR(1)	2,2313	,1614	191,2399	1	,0000	,3780	9,3120
Constant	-,9785	,2046	22,8708	1	,0000		

MODELO 13

-2 Log Likelihood 1255,9383

Variable(s) Entered on Step Number

1.. PSAT1 PSA previa a ETR
 PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
 EDAD Edad
 NIV_INDU induración en T.R.-categorias

-2 Log Likelihood 867,271
 Goodness of Fit 1860,101

----- Variables in the Equation -----
 --

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PSAT1	,0025	,0015	2,6901	1	,1010	,0234	1,0025
PLANIM_1	-,0134	,0033	16,0860	1	,0001	-,1059	,9867
EDAD	,0405	,0114	12,6581	1	,0004	,0921	1,0414
NIV_INDU			187,1862	4	,0000	,3777	
NIV_INDU(1)	1,6554	,2283	52,6018	1	,0000	,2007	5,2354
NIV_INDU(2)	2,2226	,2296	93,7167	1	,0000	,2702	9,2312
NIV_INDU(3)	2,7486	,4797	32,8260	1	,0000	,1567	15,6212
NIV_INDU(4)	3,6902	,3828	92,9450	1	,0000	,2691	40,0522
Constant	-3,7223	,7944	21,9584	1	,0000		

MODELO 14

	Value	Parameter				
		Freq	Coding	(1)	(2)	(3)
NIV_INDU						
NO INDURACION	0	571	,000	,000	,000	,000
<25%	1	109	1,000	,000	,000	,000
25-50%	2	126	,000	1,000	,000	,000
>50..<75%	3	33	,000	,000	1,000	,000
>75%	4	107	,000	,000	,000	1,000
NIVPSA						
psa...0.01-3.9	1	39	,000	,000	,000	,000
psa...4-9.9	2	183	1,000	,000	,000	,000
psa...10-19.9	3	381	,000	1,000	,000	,000
psa...20-39.9	4	187	,000	,000	,000	,000
psa...>40	5	156	,000	,000	,000	1,000

-

-2 Log Likelihood 1255,9383

Variable(s) Entered on Step Number

1.. NIVPSA Nivel PSA
 PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
 EDAD Edad
 NIV_INDU induración en T.R.-categorias

-2 Log Likelihood 765,819

Goodness of Fit 955,852

----- Variables in the Equation -----
 --

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
NIVPSA			84,3195	4	,0000	,2465	
NIVPSA(1)	1,9537	,5214	14,0406	1	,0002	,0979	7,0544
NIVPSA(2)	2,1100	,5119	16,9914	1	,0000	,1093	8,2479
NIVPSA(3)	2,5803	,5331	23,4244	1	,0000	,1306	13,2006
NIVPSA(4)	4,6638	,5892	62,6481	1	,0000	,2197	106,0372
PLANIM_1	-,0220	,0038	33,6305	1	,0000	-,1587	,9782
EDAD	,0373	,0122	9,3169	1	,0023	,0763	1,0380
NIV_INDU			157,8543	4	,0000	,3454	
NIV_INDU(1)	1,8650	,2490	56,0953	1	,0000	,2075	6,4559
NIV_INDU(2)	2,4663	,2588	90,7947	1	,0000	,2659	11,7793
NIV_INDU(3)	2,3358	,5255	19,7546	1	,0000	,1189	10,3377
NIV_INDU(4)	3,1207	,3962	62,0425	1	,0000	,2186	22,6618
Constant	-5,3959	,9730	30,7566	1	,0000		

MODELO 15

-2 Log Likelihood 1255,9383

Variable(s) Entered on Step Number
1.. PSAT1 PSA previa a ETR
PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
EDAD Edad
TR Tacto rectal indurado
ETR Hallazgos etr

-2 Log Likelihood 863,431
Goodness of Fit 293263,790

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PSAT1	,0044	,0016	7,6315	1	,0057	,0670	1,0044
PLANIM_1	-,0126	,0033	14,3024	1	,0002	-,0990	,9875
EDAD	,0398	,0115	12,0087	1	,0005	,0893	1,0406
TR(1)	2,0068	,1751	131,4198	1	,0000	,3210	7,4395
ETR(1)	1,0329	,1743	35,1248	1	,0000	,1624	2,8092
Constant	-4,1439	,8082	26,2915	1	,0000		

MODELO 16

-2 Log Likelihood 1255,9383

Variable(s) Entered on Step Number
1.. NIVPSA Nivel PSA
PLANIM_1 Planimetría (A-P*T*L)/2
EDAD Edad
NIV_INDU induración en T.R.-categorías
ETR Hallazgos etr

-2 Log Likelihood 738,598
Goodness of Fit 974,982

----- Variables in the Equation -----

--

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
NIVPSA			85,1024	4	,0000	,2478	
NIVPSA(1)	2,1211	,5320	15,8970	1	,0001	,1092	8,3404
NIVPSA(2)	2,2755	,5227	18,9497	1	,0000	,1162	9,7327
NIVPSA(3)	2,7953	,5473	26,0887	1	,0000	,1385	16,366
NIVPSA(4)	4,8750	,6049	64,9563	1	,0000	,2239	130,9744
PLANIM_1	-,0209	,0039	29,1277	1	,0000	-,1470	,9793
EDAD	,0364	,0125	8,5439	1	,0035	,0722	1,0371
NIV_INDU			116,0178	4	,0000	,2933	
NIV_INDU(1)	1,6746	,2559	42,8376	1	,0000	,1803	5,3367
NIV_INDU(2)	2,2683	,2649	73,3173	1	,0000	,2383	9,6629
NIV_INDU(3)	1,8864	,5408	12,1697	1	,0005	,0900	6,5959
NIV_INDU(4)	2,6365	,4069	41,9759	1	,0000	,1784	13,9640
ETR(1)	1,0097	,1933	27,2741	1	,0000	,1419	2,7448
Constant	-5,9461	1,0042	35,0612	1	,0000		

9.2.- ANÁLISIS DE REGRESIÓN UNIVARIANTE

En las tablas correspondientes a los siete primeros modelos se muestran los coeficientes, significación y efectos correspondientes a modelos univariantes de las variables numéricas, cualitativas y categorizadas.

Se observa una significación estadística para todas ellas excepto para la variable “nivpsa” entre 10 y 19.9 ng/ml ($p=0,0881$) como se puede ver en el modelo 6.

En relación con los efectos de los diferentes modelos univariantes destaca la **mejor significación de la categorización de la variable “niv indu”**. Además la categorización de la primera variable (“psa”) refleja una adecuada adaptación a los rangos de PSA que se manejan en la práctica clínica. Basándose en el modelo 6 (“nivpsa”) observamos unos odds ratio respecto a la categoría de referencia (PSA= 0-0.399) de 2,64 para un PSA

entre 4-9.99, 2,17 para PSA entre 10-19.9 ($p=0,0881$), 3,97 para PSA 20-39.9 y 31 para PSA ≥ 40 con un -2 Log Likelihood de 1162.

El modelo univariante que permite una mayor verosimilitud es el correspondiente al tacto rectal visible en el modelo 5 (-2 Log Likelihood = 990,126). En el mismo se obtienen unos odds ratio de 5,57; 10,44; 20,20; y 49,58 respecto a la categoría de referencia (tacto sin induración). Cuando se categoriza dicha variable de forma binaria (induración / no induración) el odd ratio obtenido es de 12,24 (modelo 4). **Para la ecografía transrectal (normal o positiva) visible en el modelo 7 el odd ratio es de 5,96.**

El resto de modelos oscila entre la edad - modelo 3- que presenta la menor verosimilitud (-2 Log Likelihood de 1258) y el ya referido tacto rectal con la mayor.

9.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

9.3.1.- CONSIDERACIONES GENERALES

En el analisis multivariante se modeliza introduciendo las variables paso a paso investigando posibles fenómenos de confusión e interacción.

El ajuste obtenido en los **modelos bivariantes** indican:

1.- Mejoría en los odds ratio para el PSA - modelo 8- de 0,8% a 1% por cada unidad de PSA cuando se ajusta por volumen prostático, con una mayor verosimilitud (1265 vs 1183).

2.- Cuando se considera el modelo bivariante estableciendo el PSA en niveles de significación clínica - modelo 9- obtenemos una mejora de ajuste

respecto al modelo anterior -modelo 8- (-2 Log Likelihood de 1027 vs 1183) obteniéndose en este caso una $P < 0,05$ para todos los niveles de PSA incluido el nivel 10-19.9 que como se constató en el modelo univariante 6 no alcanzaba significación estadística ($p=0,088$).

Modelos multivariantes

El modelo 8 ("PSA y planimetría") no mejora de forma considerable al ajustar por edad obteniéndose unos coeficientes similares - modelo 10-.

La inclusión en el modelo anterior del tacto rectal en categorización binaria -modelo 11- mejora de manera importante la verosimilitud del mismo (-2 Log Likelihood 1107 vs 898) siendo estadísticamente significativas todas las categorías.

La introducción al modelo "PSA-Planimetría-Edad" de la variable Nivel de induración - modelo 13 - mejora ostensiblemente la verosimilitud del mismo (-2 Log Likelihood de 1107 a 867) a costa de disminuir el efecto del PSA por el ajuste correspondiente ($p=0,10$), reduciéndose ligeramente el efecto del tacto rectal respecto al modelo univariante - modelo 5-.

La consideración del PSA de forma categorizada del modelo anterior - modelo 14 - consigue un mejor ajuste (-2 Log Likelihood de 867 a 765) resultando estadísticamente significativas todas y cada una de las variables así como sus correspondientes niveles de clasificación.

El efecto de todas las variables en la forma menos compleja (numéricas y categorización binaria) - modelo 15 - obtiene un ajuste peor que el anterior (-2 Log Likelihood de 863 vs 765).

Finalmente este último modelo considerado en su máxima categorización - modelo 16 - obtiene la máxima verosimilitud de cualquier combinación multivariante posible (-2 Log Likelihood= 738) siendo estadísticamente significativas todas y cada una de las variables así como sus correspondientes niveles de categorización, a costa de disminuir el efecto del tacto rectal (especialmente en las categorías superiores) y mantener en rangos similares las demás variables, con un importante aumento del efecto del PSA categorizado.

A efectos de simplificar el análisis con el menor número de variables posibles se incluye nuevo modelo **-modelo 12-** con las variables **PSA, Planimetría y Tacto rectal sin categorizar**, obteniéndose una buena verosimilitud (-2 Log Likelihood = 969). Es interesante destacar el excelente rendimiento diagnóstico de este modelo con un **área bajo curva de 0,850** muy próximo al mayor área obtenido por el modelo más complejo (16) donde están incluidas todas las variables en su forma categorizada (0,889).

9.3.2.- CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS MODELOS MULTIVARIANTES

El rendimiento de los modelos de regresión más interesantes se ha analizado mediante curvas de rendimiento diagnóstico (curvas COR). Las áreas obtenidas se exponen en la tabla 60. El desarrollo completo se expone posteriormente.

*Tabla 60.- Areas bajo curva e IC 95% de los modelos predictivos más importantes.
Destacar el rendimiento del modelo 12*

modelo	área	IC 95%
1-psa	0,700	0,665-0,735
8- psa-planimetría	0,766	0,736-0,797
10-psa-planimetría-edad	0,770	0,730-0,801
11-psa-planim-edad-tacto rectal	0,852	0,827-0,877
12-psa-planimetria-tacto rectal	0,850	0,825-0,875
13-psa-planim-edad-tacto categoriz.	0,855	0,829-0,880
15-psa-planim-edad-tact-etr	0,858	0,833-0,883
16-psa categ-planim-edad-etr-t.r categor	0,889	0,867-0,911

Curva COR MODELO 1 (psa)

Resumen del proceso de caso:

ap ^b	N válido (según lista)
Positivo ^a	391
Negativo	625

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

- El estado real positivo es CP.
- La variable (o variables) de resultado de contraste: Predicted Value tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

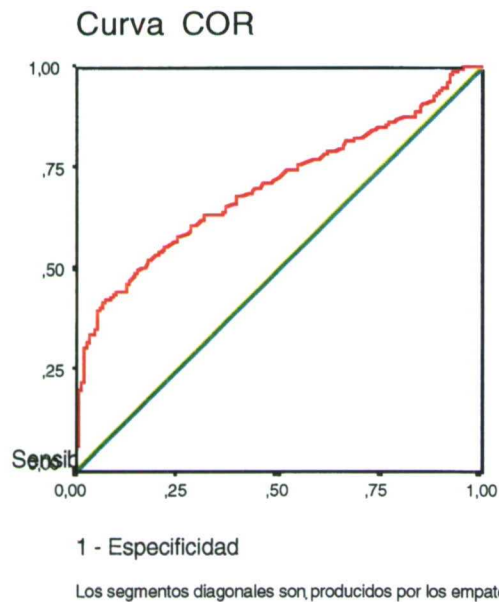


Figura 48.- Curva de Rendimiento Diagnóstico del modelo univariante 1 ("psa")

Tabla 61.- Area bajo la curva del modelo logístico univariante con PSA

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted Value

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,700	,018	,000	,665	,735

La variable (o variables) de resultado de contraste: Predicted Value tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Curva COR MODELO 8 (psa-plamimetría)

Resumen del proceso de caso:

ap	N válido (según lista)
Positivo ^a	381
Negativo	614
Perdido	21

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

- a. El estado real positivo es CP.

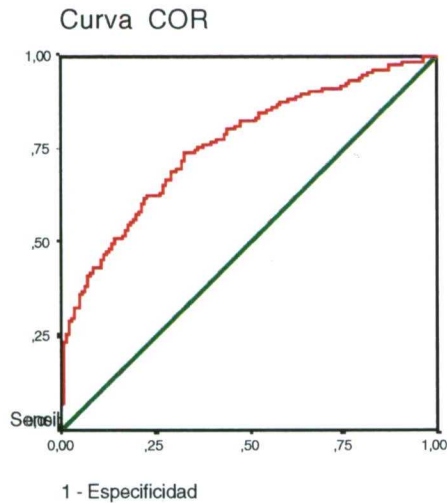


Figura 49.- Curva de Rendimiento Diagnóstico del modelo logístico 8 (“psa-planimetría”)

Tabla 61.- Área bajo la curva del modelo logístico 8

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted Value

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,766	,016	,000	,736	,797

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Curva COR MODELO 10 (psa-planimetría-edad)

Resumen del proceso de caso:

ap	N válido (según lista)
Positivo ^a	359
Negativo	587
Perdido	70

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

- a. El estado real positivo es CP.

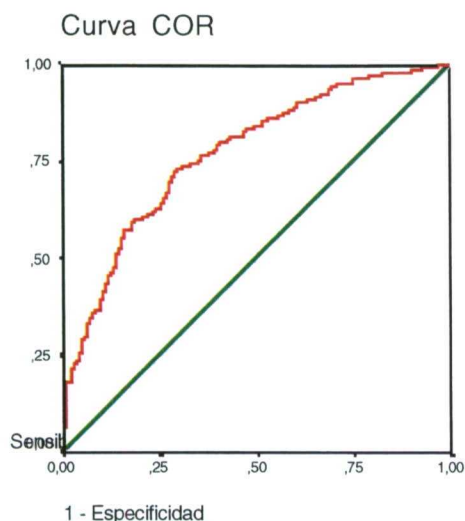


Figura 50.- Curva de Rendimiento diagnóstico del modelo logístico 10 (“psa”- “planimetría” - “edad”)

Tabla 62.- Área bajo la curva del modelo logístico 10

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted Value

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,770	,016	,000	,739	,801

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Curva COR MODELO 11 (psa-planimetría-edad-tacto rectal)

Resumen del proceso de casos:

ap	N válido (según lista)
Positivo ^a	359
Negativo	587
Perdido	70

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es CP.

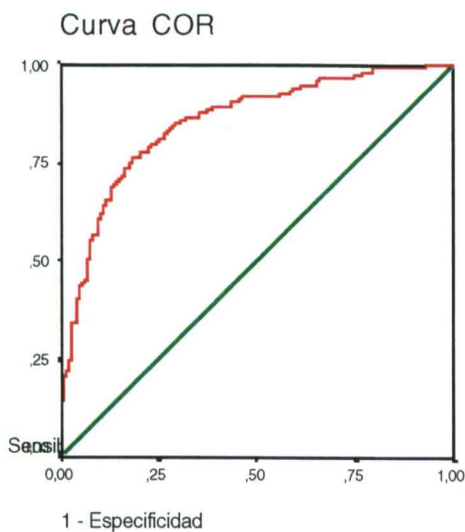


Figura 51.- Curva de Rendimiento diagnóstico del modelo logístico 11 ("psa"-
"planimetría"- "edad"- "tacto rectal")

Tabla 63.- Área bajo la curva del modelo logístico 11

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted Value

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,852	,013	,000	,827	,877

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Curva COR MODELO 12 (psa-planimetría-tacto rectal)

Resumen del proceso de caso:

ap	N válido (según lista)
Positivo ^a	381
Negativo	614
Perdido	21

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es CP.

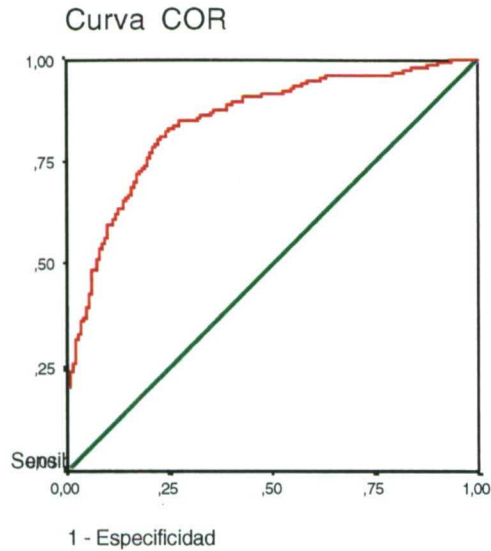


Figura 52.- Curva de Rendimiento diagnóstico del modelo logístico 12 ("psa"-
"planimetría"- "tacto rectal")

Tabla 64.- Área bajo la curva del modelo logístico 12

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted Value

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,850	,013	,000	,825	,875

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Curva COR 13 (psa-planimetría-edad-tacto rectal catégorizado)

Resumen del proceso de caso:

ap	N válido (según lista)
Positivo ^a	359
Negativo	587
Perdido	70

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es CP.

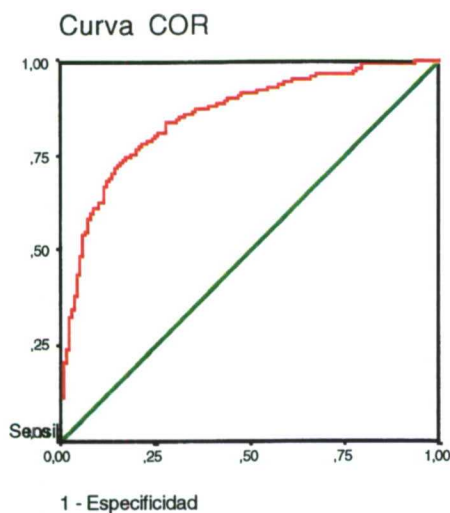


Figura 53.- Curva de Rendimiento diagnóstico del modelo logístico 13 ("psa"- "planimetría"- "edad"- "nivel de induración")

Tabla 65.- Área bajo la curva del modelo logístico 13

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted Value

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,855	,013	,000	,829	,880

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Curva COR MODELO 15 (psa-planimetría-edad-tacto rectal-etr)

Resumen del proceso de casos:

ap	N válido (según lista)
Positivo ^a	359
Negativo	587
Perdido	70

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es CP.

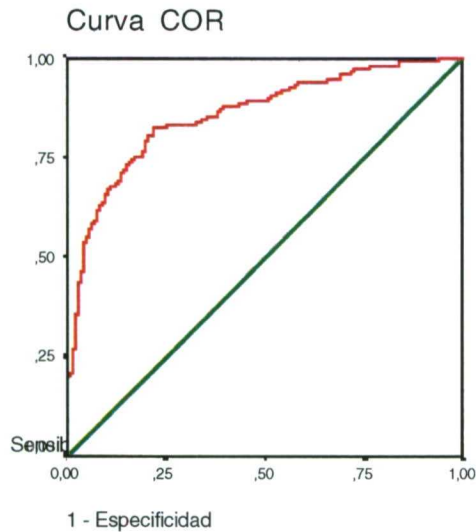


Figura 54.- Curva de Rendimiento diagn3stico del modelo log3stico 15 ("psa"- "edad"- "planimetr3a"- "tacto rectal"- "etr")

Tabla 66.- 3rea bajo la curva del modelo log3stico 15

3rea bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted Value

3rea	Error t3p. ^a	Sig. asint3tica ^b	Intervalo de confianza asint3tico al 95%	
			L3mite inferior	L3mite superior
,858	,013	,000	,833	,883

a. Bajo el supuesto no param3trico

b. Hip3tesis nula: 3rea verdadera = 0,5

Curva COR MODELO 16 (psa categorizada-planimetr3a-edad-tacto rectal categorizada-etr)

Resumen del proceso de caso:

ap	N v3lido (seg3n lista)
Positivo ^a	359
Negativo	587
Perdido	70

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es CP.

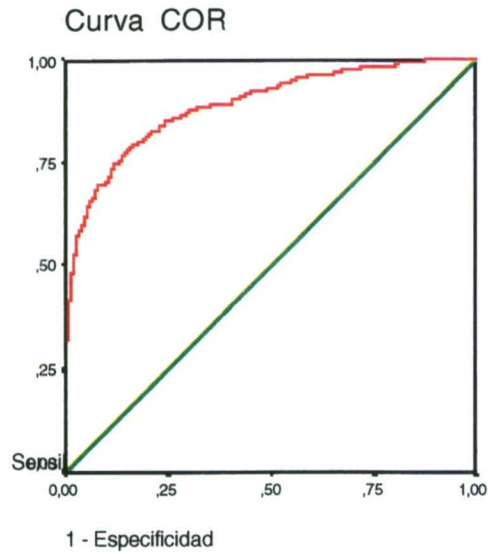


Figura 55.- Curva de Rendimiento diagnóstico del modelo logístico 16 (“psa categorizado”- “edad”- “planimetría”- “nivel de induración”- “etr”)

Tabla 67.- Área bajo la curva del modelo logístico 16

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted Value

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,889	,011	,000	,867	,911

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata (CP) raramente causa síntomas en su etapa precoz dada su localización preferente en la zona periférica de la glándula, alejada de la uretra. Habitualmente la manifestación del cáncer de próstata suele implicar la existencia de tumor localmente avanzado o metastásico.

Hasta prácticamente finales de los años ochenta, el diagnóstico de CP se ha basado en las alteraciones de la glándula al tacto rectal (induración, firmeza, asimetría), realizándose el mismo mediante biopsia. El valor predictivo positivo del tacto rectal (TR) oscila entre el 21%-73%^{49,68,83,137,262}, dependiendo del grado de sospecha y del tipo de población, estimándose entre el 22%-29% en líneas generales en la más exhaustiva revisión correspondiente a 432 artículos publicada recientemente²⁶⁹.

Por otra parte, entre el 23%-45% de los CP quedan ocultos al TR^{49,68}; este dato unido al hecho de que más del 50% de los cánceres detectados con TR están avanzados en el momento del diagnóstico⁹⁰ y que el riesgo de extensión extracapsular está incrementado entre 3 y 9 veces cuando es positivo⁶⁴ hacen del TR un test que de manera aislada proporciona un limitado rendimiento diagnóstico.

El PSA (cuyas primeras aportaciones en nuestro país datan de 1984²⁰⁷) se ha convertido en el marcador tumoral más útil en esta neoplasia, tratándose, al contrario de las otras modalidades diagnósticas, de un test objetivo. Sin embargo, entre un 20% y hasta un 48%¹⁶⁶ de tumores órganoconfinados muestran valores inferiores a 4 ng/ml, y se han encontrado niveles séricos por encima de lo normal que van del 21% al 53% en varones con HBP confirmada histológicamente^{12,92,142,219}. A pesar de este moderado

rendimiento diagnóstico, el VPP aislado del test es superior al del TR y al de la Ecografía Transrectal (ETR) para muchos autores^{49,83,287}, mostrándose así mismo superior en la detección de cánceres organoconfinados^{36,49}, siendo recomendada su realización rutinaria por la American Urological Association y la American Cancer Society²³².

La introducción en la práctica clínica de la Ecografía Transrectal en la década de los 80, ha revolucionado la capacidad de examinar la glándula prostática. Quizás en mayor grado que cualquier otra modalidad de imagen en urología, la ETR ha servido para extender las posibilidades del examen físico en un órgano tradicionalmente oculto a los medios de imagen. Si bien existen numerosas indicaciones de la técnica, su principal valor reside en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata, unido a la biopsia precisa de la glándula. Este procedimiento rápido, relativamente bien tolerado, y con muy baja morbilidad se ha convertido en los últimos años en el test definitivo para el diagnóstico del CP.

No obstante, la ETR utilizada como test aislado presenta una endeble fiabilidad diagnóstica, si bien con un comportamiento superior a la biopsia clásica dirigida por tacto⁸⁴.

Aceptado desde 1986 el carácter hipoecoico de la mayoría de los cánceres¹⁶⁹, la ETR se comporta como una técnica más sensible que específica. Entre el 20%-42% de los tumores son isoecoicos e invisibles por tanto a la ETR^{42,84}, sin embargo el VPP en la mayoría de las series se sitúa entre el 30-37%^{36,49,68,137,172, 262}.

La verdadera utilidad de la ETR viene dada por la capacidad de vehicular las biopsias de la glándula con gran exactitud diagnóstica. La biopsia prostática ecodirigida es hoy día el “*gold standard*” en el diagnóstico del CP.

Si inicialmente sólo se biopsiaban las áreas hipoecoicas⁶⁷, la introducción en 1989 del concepto de biopsia sextante¹⁴¹ que incluía biopsias de áreas isoecoicas, supuso un cambio importante en los hábitos de biopsia. Desde entonces la mayoría de autores ha empleado, al igual que en nuestro caso, la toma de biopsias sextantes, y adicionales de las áreas hipoecoicas de ZP y ZC^{26,83,122,137, 262, 305}, si bien otros autores han utilizado las biopsias por cuadrantes (2 en ápex y 2 en base)^{49,100,279}. Recientemente algunos autores han apuntado que las biopsias sextantes no proporcionan un óptimo muestreo en todos los casos, recomendando incrementar el número de cilindros^{93,154,289,304}, al menos en próstatas voluminosas. No debemos olvidar a tal efecto que la biopsia ecodirigida en muchas ocasiones se reduce a un muestreo aleatorizado de la glándula y que obviamente el rendimiento de la prueba se incrementa con el aumento del número de muestras.

Es de todas formas indudable que PSA y TR deben ir siempre asociados, dado el incremento diagnóstico que proporciona su agregación, como ha sido ampliamente demostrado⁴⁹. Ambos tests deben ser considerados de primera línea, mientras que la ETR y biopsia debe ser considerado un test de segunda línea, indicada su realización ante las alteraciones de uno o de ambos métodos de diagnóstico previos.

No obstante, como se ha comentado, la determinación de PSA (al igual que la realización de TR o la ETR rutinarias) no ha demostrado hasta la fecha impacto alguno en la modificación de la supervivencia de los pacientes⁶⁴. Esto, unido a la baja especificidad del conjunto de los tests, que obliga a un elevado porcentaje de biopsias, hace que para algunos autores su empleo no deba ser aconsejable de manera rutinaria en estudios de screening.

El análisis en profundidad de la literatura en cuanto al rendimiento diagnóstico de los tests utilizados en el diagnóstico del cáncer de próstata, choca invariablemente con algunas variaciones metodológicas empleadas que hacen difícil la homogenización de las series. Las diferencias se contemplan en el tipo de población estudiada, diferenciando entre screening de masa en población asintomática y población referida, el método de PSA empleado, en la diferente técnica biopsica, y en los distintos criterios de biopsia, fundamentalmente en cuanto a los diferentes niveles de corte de PSA.

En cuanto a los **criterios de biopsia**, nuestra serie ha contemplado la elevación de PSA por encima de 10 ng/ml, el TR sospechoso independientemente de las otras variables, la presencia de nódulo hipoecoico en ZP o ZC o una DPSA $\geq 0,15$ (tabla 9). Siempre en población referida. Estos mismos criterios son los empleados en nuestro país por Herranz Amo¹³⁷ del Hospital Gregorio Marañón, por Fdez Glez en Getafe⁹⁹, y por el grupo del

Hospital de La Princesa de Madrid⁹⁷. El grupo del Hospital Miguel Servet de Zaragoza²⁶² biopsia de manera sistemática por encima de 4 ng/ml, al igual que el grupo del Hospital del Mar, si bien en este caso la población no es referida como en las mencionadas previamente, si no que se trata de un cribado oportunístico¹⁰⁹. El grupo de Navarra biopsia por encima de 5 ng/ml¹⁴⁴. El único estudio en nuestro país de screening de masas, y no población referida, es el publicado por el grupo de Getafe¹⁹⁷, con biopsia por encima de 4 ng/ml.

Las principales series foráneas incluyen población de screening^{36,49,100,169,203} y referida^{26,67,83,122,296} con similares criterios, si bien es frecuente encontrar un PSA por encima de 4 ng/ml como criterio de biopsia directa en la práctica totalidad de las series^{49, 67, 83, 203}.

Nuestra serie incluye el mayor número de biopsias realizadas entre las publicaciones nacionales consultadas. Sobre 1.016 biopsias realizadas la tasa de detección de cáncer de próstata resultó ser del **38,84%**, lo que supone realizar **2,57 biopsias** por tumor diagnosticado. En las series nacionales con idénticos criterios de biopsia, la incidencia de CP resultó del 24,3% (Fdez. González)⁹⁹, 38% (Fdez. Arjona)⁹⁷ y 42% en la de Herranz¹³⁷, más próxima a la nuestra por el número de biopsias efectuadas, 427 en total.

La serie de Hospital Miguel Servet²⁶² obtuvo una incidencia similar, de un 42,5%, si bien se efectuó biopsia por encima de 4 ng/ml sistemáticamente.

De características parecidas son las otras dos series restantes (Isa Kroon¹⁴⁴, Gelabert¹⁰⁹) con un porcentaje de CP del 31% y 51%, ésta última procedente de un cribaje oportunístico como se ha comentado.

La tabla 68 resume los datos de las series nacionales publicadas.

Tabla 68.- Incidencia de cáncer de próstata en series nacionales de población referida

Autor	Porcentaje
Mtnez. Hurtado ²⁰⁰	56%
Gelabert Mas * ¹⁰⁹	51%
Sanz Vélez ²⁶²	42,5%
Herranz Amo ¹³⁷	42%
serie propia	38,84%
Fdez. Arjona ⁹⁷	38%
Isa Kroon ¹⁴⁴	31%
Fdez. González ⁹⁹	24,3%

* cribaje oportunístico

Las series extranjeras muestran una gran variabilidad en el porcentaje de cáncer obtenido en función del tipo de población y de la metodología empleada. En población de screening la incidencia varía entre el 16%⁸² y el 30,5%³⁶ mientras que el rango es más amplio en población referida oscilando entre el 6,7%¹⁷⁴ y el 54% en la serie de la Universidad de Stanford²⁹⁶ sobre 816 biopsias.

La tabla 69, que se expone a continuación, muestra la incidencia de CP en las series internacionales publicadas de mayor relevancia.

Tabla 69. - Incidencia de cáncer de próstata en series internacionales de población referida y de screening

Autor	Porcentaje
Lepor ¹⁷⁴	6,7%
Vallancien * ³⁰⁵	14%
Cooner + ⁶⁸	14,5%
Gohji ¹¹⁴	14,6%
Egawa (screening) ⁸²	16%
Oesterling ²¹⁹	20%
Catalona (screening) ⁴⁹	22%
Gil (Gr. Coop. Eur.) ⁶⁹	22,3%
Shinohara * ²⁷³	25%
Ellis ⁸³	25,3%
Brawer (screening) ³⁶	30,5%
Rommel ²⁵⁸	31%
Billebaud ²⁶	32,3%
Hammerer ¹²²	45%
Babaian ¹⁶	45,2%
Terris ²⁹⁶	54%

* con tacto rectal negativo

+ biopsia sólo de nódulos hipoecoicos

La incidencia de CP en nuestra serie, como vemos, se sitúa en un rango similar a las publicadas. Frente a las 2,57 biopsias necesarias para diagnosticar un cáncer en nuestra serie, Herranz Amo¹³⁷ y el grupo del Miguel

Servet²⁶² necesitan 2,4 biopsias. En el resto de trabajos esta frecuentación diagnóstica oscila entre 1,75²⁹⁶ y 14,9¹⁷⁴ , si bien como se ha explicado, las diferencias metodológicas son muy importantes. En población referida, las cifras medias más habituales en las series más amplias consultada se sitúan entre 2,4 y 3,95^{83,99,122,137, 262} .

El **PSA** es para muchos autores el test aislado con mayor VPP en el diagnóstico del CP^{36,49,83} , si bien adolece de algunas limitaciones como ya ha quedado reseñado. Al margen de la relativa falta de sensibilidad y especificidad referida de forma generalizada en todas las series, existe alguna aportación en la literatura acerca de las posibles diferencias cuantitativas en el marcador en función de la distribución geográfica de la población, habiendo sido referido el menor valor de PSA en la población japonesa¹¹⁵ , sin olvidar las variaciones intraindividuales del marcador como ya han sido descritas^{181, 257} .

En nuestra serie, los valores de PSA son llamativamente elevados, fundamentalmente en el grupo de pacientes sin cáncer. En este grupo de "No CP" la media obtenida fue de 22,13 ng/ml (IC 95% 12,14-32,13) mientras que la mediana fue de 13 ng/ml. Para el grupo de CP la media obtenida fue de 118 ng/ml (IC 95% 76,73-160,39), con una mediana de 23,66 ng/ml.

Estos valores en el grupo de No CP son claramente superiores a algunas aportaciones de la literatura, fundamentalmente anglosajona. Un trabajo nacional, la serie del Hospital Miguel Servet²⁶² por ejemplo, tiene unos valores similares en grupo de CP (media de 133 y mediana de 22,60), pero

se diferencia en el grupo de No CP con una media de 11 ng/ml y una mediana de 8,75²⁶². El PSA medio en una serie europea³⁰⁵ fue de 30 ng/ml para CP y 7,6 ng/ml en No CP.

Es interesante observar el comportamiento del resultado de la biopsia por intervalos de PSA, lo que tiene una más relevante aplicación práctica.

Entre 0-3,99 ng/ml (4,2% del total de la serie), se han diagnosticado 6 cánceres de próstata frente a 37 biopsias negativas, lo que supone un 14% de CP, frente a 86% de No CP. Todos los casos fueron diagnosticados en base a una alteración del tacto rectal dado que en nuestro protocolo no se contempla la biopsia por debajo de 4 ng/ml. Las series nacionales analizadas muestran un porcentaje de tumores en este intervalo entre 4,76%⁹⁹ y 15,82%²⁶². Nuestro porcentaje de CP es similar a este último, referido por Sanz Vélez²⁶², que destaca en su artículo la trascendencia de efectuar el TR.

Las tablas 70-71 recogen la incidencia de cáncer de próstata hallada en el intervalo 0-4 ng/ml en series de nuestro medio y fuera del mismo, fundamentadas de forma primordial en las alteraciones del TR y en mucha menor medida en las alteraciones ecográficas.

Tabla 70.- Incidencia de cancer de próstata entre 0-4 ng/ml de PSA en series de referencia nacionales

Autor	Porcentaje
Fdez. González ⁹⁹	4,76%
Isa Kroon * ¹⁴⁴	7%
Fdez. Arjona ⁹⁷	10%
Gil (Gr. Coop. Eur) ⁶⁹	12%
serie propia	14%
Sanz Vélez ²⁶²	15,82%

* PSA \geq 5 ng/ml

Tabla 71.- Incidencia de cancer de próstata entre 0-4 ng/ml de PSA en series de referencia internacionales

Autor	Porcentaje
Cooner * ⁶⁷	4,3%
Gohji ¹¹⁴	6,3%
Ellis ⁸³	11,7%
Hammerer ¹²²	12,3%
Carvahall (screening) ⁴⁹	13%
Rommel ²⁵⁸	14,1%
Babaian ¹⁶	17,5%

* biopsia sólo de nódulos hipoeoicos

De nuestro trabajo se desprende que para un punto de corte de 4 ng/ml la sensibilidad es excelente (98%), pero la especificidad es muy baja (solamente del 5,99%), con un VPP del 39,5% y un VPN del 86%. La serie del H. Gregorio Marañón¹³⁷ con idénticos criterios de biopsia a la nuestra, refleja unos valores muy similares, con una sensibilidad del 97%, especificidad del 6%, VPP 43% y VPN del 75%. En la serie del H. Miguel Servet²⁶² la sensibilidad y el VPP son similares (94,82% y 46,8%), pero la especificidad es superior (20,34%). La especificidad de las otras dos series nacionales, con mucho menor número de pacientes, es del 27%²⁰⁰ y 35%¹⁴⁴ (punto de corte 5 ng/ml). La sensibilidad muestra parecidos valores (84% y 94%).

En las series foráneas, el VPP de un PSA para un valor de corte de 4 ng/ml oscila entre el 31%⁴⁹ y el 60%^{68,83,122}, dependiendo de manera importante del tipo de población. La serie de Vallancien no tiene ningún CP por debajo de 10 ng/ml³⁰⁵.

En el controvertido intervalo comprendido entre 4-9,99 ng/ml, que en nuestro trabajo ha supuesto el 19% del total de la serie, el porcentaje de CP obtenido ha sido del 30%. Es decir, 7 de cada 10 varones entre 4-10 ng/ml de PSA no presentan cáncer en la biopsia. Es preciso recordar que en este intervalo solamente fueron biopsiados los pacientes con TR positivo, con DPSA $\geq 0,15$ o con nódulos ecográficos visibles en zona periférica o central, lo que sin duda alguna introduce un sesgo importante ya que desconocemos el comportamiento de muchos casos que no llegaron a biopsiarse. Parece lógico pensar que la proporción de tumores disminuiría de manera apreciable si se hubiesen biopsiado a todos los pacientes.

Estas cifras son similares a las reflejadas en otras aportaciones de la literatura. Así, Sanz encuentra un 26,10% de CP²⁶², Herranz¹³⁷ un 34%, Cooner un 20%⁶⁸, Catalana en un amplio screening obtiene un 22%⁴⁹, Ellis un 26% de CP⁸³ y Brawer³⁶ un 26,4%. Es interesante valorar en este punto que salvo una de las series arriba mencionadas (la serie de Herranz ¹³⁷), el resto realiza biopsia sistemática por encima de 4 ng/ml de PSA. Existen por contra en nuestro medio porcentajes significativamente menores de CP en este intervalo^{69,99,144} si bien en su caso todos los pacientes de este intervalo fueron biopsiados.

Las tablas 72-73 muestran la incidencia de CP en el intervalo 4-10 ng/ml en las series más importantes publicadas.

Tabla 72.- Incidencia de cáncer de próstata entre 4-10 ng/ml de PSA en series nacionales

Autor	Porcentaje
Fdez. González ⁹⁹	5,12%
Gil (Gr. Coop. Eur) ⁶⁹	8,2%
Isa Kroon* ¹⁴⁴	15%
Fdez. Arjona ⁹⁷	23%
Sanz Vélez ²⁶²	26,10%
Morote+ ²¹⁰	29,7%
serie propia	30,1%
Herranz Amo ¹³⁷	34%

* PSA ≥ 5 ng/ml. + sólo con TR negativo

Tabla 73.- Incidencia de cáncer de próstata entre 4-10 ng/ml de PSA en series internacionales

Autor	Porcentaje
Gohji ¹¹⁴	10,5%
Cooner* ⁶⁸	20%
Catalona (Screening) ⁴⁹	22%
Ellis ⁸³	26%
Brawer (screening) ³⁶	27%
Rommel ²⁵⁸	30,7%
Bare ¹⁹	32%
Babaian ¹⁶	36%

* biopsia sólo nódulos hipoecoicos.

Si consideramos un punto de corte de 10 ng/ml la sensibilidad en nuestra serie se mantiene en un buen nivel (83%) , la especificidad sigue siendo baja (27%) , el VPP es solamente del 41% y el VPN del 72%. Los falsos negativos suponen el 17% y los falsos positivos el 73%. Los datos de S, E, VPP y VPN en la serie de Herranz Amo¹³⁷ son 75%, 32%, 46% y 68% respectivamente. El trabajo de Sanz Vélez²⁶² arroja una E superior (58,2%), siendo similares el resto de valores (56,7% y 57,5%).

Si se hubiera establecido un punto de corte para biopsia de 10 ng/ml, sin biopsiar en el intervalo 4-9,9 ng/ml en los pacientes con tacto rectal normal, se hubieran dejado de diagnosticar en nuestra serie 20 cánceres, un 5,06% del total de tumores con un ahorro de 115 biopsias, un 11,31% del total, lo que nos hace considerar que la efectividad de la biopsia en este punto es adecuada.

Más discordantes resultan los resultados obtenidos en el tramo de PSA entre 10-19,9 ng/ml, intervalo en el que en nuestra serie todos los pacientes fueron sometidos a biopsia. En nuestro caso este tramo supuso una elevada proporción del conjunto de la serie dadas las características de la misma (el 48,2%). El porcentaje de CP obtenido resultó ser únicamente el 26%. La revisión de la literatura no recoge una situación similar en la que el porcentaje de CP sea inferior en el intervalo 10-19,9 ng/ml que en el intervalo 4-9,9% (26% versus 30%), si bien la mayoría de trabajos engloban todos los pacientes en el grupo de >10 ng/ml no discriminando por intervalos^{36,49,83,122, 296}.

La serie del H. Miguel Servet²⁶² muestra en este sentido un comportamiento más uniforme, con un porcentaje de CP también bajo (34,18%), pero superior al del intervalo 4-10 ng/ml (26,10%). Otra de las series europeas referidas³⁰⁵ muestra un bajo porcentaje similar de CP (26%).

Otras aportaciones de la literatura ofrecen unos porcentajes en torno al 50% con PSA por encima de 10 ng/ml; Herranz¹³⁷ 46%, Catalana⁴⁹ 53%, Brawer³⁶ 50%, Ellis⁸³ 50%, Fdez. Glez.⁹⁹ 48%, Cooner⁶⁸ 60%. Una descripción más pormenorizada puede apreciarse en las tablas siguientes (74-75).

Tabla 74.-Incidencia de cáncer de próstata por encima de 10 ng/ml de PSA en series nacionales

Autor	Porcentaje
serie propia	41%
Herranz Amo ¹³⁷	46%
Gil (Gr. Coop. Eur.) ⁶⁹	46,2%
Fdez. González ⁹⁹	48%
Isa Kroon ¹⁴⁴	50%
Fdez. Arjona ⁹⁷	54%
Allepuz ⁹	57,88%

Tabla 75.- Incidencia de cáncer de próstata por encima de 10 ng/ml de PSA en series internacionales

Autor	Porcentaje
Brawer (screening) ³⁶	50%
Cooner* ⁶⁸	58%
Ellis ⁸³	60%
Babaian ¹⁶	62%
Rommel ²⁵⁸	62%
Catalona (screening) ⁴⁹	67%
Hammerer ¹²²	70%

El comportamiento "atípico" de nuestra serie en este intervalo de PSA, con menor proporción de CP que entre 4-9,99 ng/ml, en nuestra opinión probablemente sea debido a la discriminación que efectuamos en este último rango, donde sólo son biopsiados los pacientes con DPSA $\geq 0,15$. Es más

que probable que la biopsia sistemática en el intervalo 4-9,9 ng/ml obtuviera una tasa de CP sensiblemente inferior al 30% obtenido. Apoya esta reflexión el comportamiento de la serie en cuanto a la DPSA como se analizará más adelante, con una distribución porcentual más lógica en los distintos intervalos. Los datos hacen pensar que dadas las características de nuestra serie, la biopsia sistemática entre 4-9,9 ng/ml difícilmente superaría el 20% de CP obtenidos, cifra notablemente inferior a la mayoría de las publicaciones referidas. Puede pensarse, en este sentido, que nuestra población de referencia del área sanitaria 11 de Madrid pueda presentar unos valores de PSA superiores al de otras áreas geográficas; en el caso de Japón está demostrada la situación contraria¹¹⁵. No puede confirmarse este extremo de todas formas al carecer de estudios epidemiológicos del comportamiento del PSA en nuestro área.

En el intervalo de PSA 20-39,9 ng/ml el porcentaje de CP obtenido fue del 39,2%, y sólo por encima de 40 ng/ml es cuando la proporción crece de forma sobresaliente hasta el 83,4%. Es reseñable que hasta el 61% de los pacientes biopsiados entre 20-39,9 ng/ml no muestren tumor. La única serie encontrada con datos similares a la nuestra es la de Vallancien con un 40% de CP entre 20-29,9 ng/ml³⁰⁵. La serie del H. Miguel Servet, por ejemplo, en el mismo intervalo obtiene un 58,24% de CP²⁶².

La especificidad y el VPP obtenidos para un punto de corte de 20 ng/ml tienen todavía un valor bajo (75% y 59% respectivamente), siendo la sensibilidad del 56% y el 73% la probabilidad de que no exista cáncer con valores inferiores de PSA.

Si se hubiera establecido el punto de corte para biopsia en nuestra serie en 20 ng/ml en los pacientes con tacto rectal normal se hubieran dejado de diagnosticar 57 cánceres (14,57% del total), con un porcentaje de biopsias innecesarias del 40,55% (412 de 1016).

Es preciso situarse por encima de 40 ng/ml en nuestra serie para dar el salto cualitativo que suponga un incremento importante de la especificidad de la prueba. Aún así, el 16,7% tiene biopsias negativas (11,50% y 0% en las series de Sanz Vélez²⁶² y Vallancien³⁰⁵, ésta por encima de 30 ng/ml). Para un punto de corte de PSA de 40 ng/ml la especificidad es lógicamente excelente (95%), con una sensibilidad aún elevada (36%), siendo el VPP del 83% y el VPN del 70%.

El análisis global de la probabilidad condicional en los distintos puntos de corte de PSA en nuestra serie muestra un comportamiento muy limitado en cuanto a la eficiencia diagnóstica del test en los puntos clásicos de corte establecidos de 4 y 10 ng/ml. Para este último valor, por ejemplo, con una buena sensibilidad (83%) sin embargo la especificidad del test es muy débil (del 27%).

La prueba de rendimiento diagnóstico (**Curva COR**) proporciona un área bajo de la curva de **0,700 (IC 95% 0,665 - 0,735)**, que puede considerarse subóptimo en cuanto a la eficacia del test. El trabajo de Ellis⁸³ (Hybritech) asigna al PSA el mayor VPP aislado de los test empleados para el diagnóstico del CP obteniendo un área bajo la curva de 0,6464 inferior a la obtenida por nosotros. El rendimiento en la serie de Gohji¹¹⁴ es aún

más bajo (0,565). Lepor refiere un rendimiento por su parte notablemente superior de 0,88¹⁷⁴.

El nivel de corte de PSA que deba ser empleado depende de la relación entre sensibilidad y especificidad que el urólogo esté dispuesto a aceptar. Mientras que alguna aportación¹⁷⁸ con un punto de corte de 4 ng/ml consigue una sensibilidad del 67% y una especificidad del 93%, otras en nuestro país y fuera de él reportan cifras similares a las obtenidas por nosotros, buenas en cuanto a sensibilidad pero con una muy baja especificidad^{137,273}.

El análisis pormenorizado de las coordenadas de la curva de rendimiento diagnóstico para el PSA otorga a un valor de PSA de 3,995 ng/ml una S del 98,5% y una E del 5,9%. Se trata indudablemente de un magnífico punto de corte en cuanto a sensibilidad ya que diagnosticamos a la práctica totalidad de pacientes, pero con una pésima especificidad que hace enorme el número de biopsias innecesarias.

Un punto en la curva de 9,995 ng/ml de PSA asigna una S del 83,6%, que podemos considerar como aceptablemente buena, y una E del 27,5% que sigue siendo baja en nuestra opinión. No obstante, no parece oportuno disminuir más allá de este punto la sensibilidad en una enfermedad con la prevalencia del cáncer de próstata aún conociendo el riesgo de biopsiar a un elevado número de varones sanos, por lo que el punto de corte de 10 ng/ml se ajusta en nuestra opinión a una aceptable efectividad diagnóstica.

A la vista del debate actual, con autores^{55,115} que propugnan el descenso del umbral de biopsia a 2,5 ng/ml con el fin de aumentar la

sensibilidad, nuestros resultados otorgarían a este punto de corte una sensibilidad casi total (99,7%) pero a costa de un 3% de especificidad. No parece razonable aceptar un porcentaje de falsos positivos del 97% habida cuenta de las características de la prueba y el impacto psicológico de la misma en los pacientes.

El porcentaje de biopsias positivas en el intervalo 4-10 ng/ml es muy variable en la literatura oscilando entre el 5,12%⁹⁹ y el 36%¹⁶, con valores que oscilan en función fundamentalmente del tacto rectal y de la existencia de nódulos ecográficos. El porcentaje de cánceres en dicho intervalo con tacto rectal negativo alcanza 25%^{36,273}, si bien otros autores proporcionan cifras inferiores: Catalona 20%⁴⁹, Rommel 19%²⁵⁸, Ellis 18,6%⁸³, Hammerer 14,5%¹²² y en nuestro país Herranz un 13%¹³⁷, Allepuz un 10%¹⁰, y únicamente del 3,4% en la serie del H. de Getafe⁹⁹. Nuestra serie, como se comentará más adelante, tiene también un 10% de CP con TR normal en este rango de PSA.

El concepto de **densidad de PSA (DPSA)** introducido por Benson²⁴ en 1992, se corresponde a la razón entre el nivel sérico de PSA y el volumen prostático determinado mediante ultrasonografía transrectal. El objetivo es distinguir entre HBP y CP en los varones con tacto rectal normal en el rango intermedio de PSA 4-9,9 ng/ml, que como se ha explicado muestra unos

pobres niveles de especificidad. Se pretende así mismo diagnosticar tumores que en un alto porcentaje estarán localizados^{24,219}.

Algunos factores sin embargo, en un plano teórico, pueden limitar la eficacia de la DPSA, como son la tendencia a infraestimar hasta en un 10% el volumen prostático por ecografía²²⁹, la conocida variabilidad en la forma de la próstata, la variabilidad edad-dependiente del epitelio²²⁰, o la gran variabilidad de la relación estroma-epitelio¹⁸⁵.

Desde los trabajos iniciales de Benson²⁴ basados en el conocimiento de que 1 gr. de HBP produce 0,3 ng/ml de PSA frente a 3,5 ng/ml por gramo de tejido tumoral (Stamey²⁸⁰), se estableció la utilidad de un nivel de corte de DPSA de 0,15 para discriminar entre HBP y CP entre 4-10 ng/ml de PSA.

Desde entonces existen abundantes aportaciones en la literatura acerca de la validez de la DPSA para incrementar la especificidad del marcador con la finalidad de disminuir el número de biopsias sin un significativo demérito en el número de cánceres diagnosticados.

El empleo de la DPSA, sin embargo, no parece haber sido de utilidad en otras aplicaciones, como son la estadificación tumoral o en la predicción de la detectabilidad de PSA tras prostatectomía radical²⁷³.

En nuestro medio las aportaciones son escasas y de desigual resultado. Para el H. Miguel Servet²⁶² con un 8,82% de CP con $< 0,15$ y un 42,8% de CP con $DPSA \geq 0,15$ (con biopsia sistemática por encima de 4 ng/ml), su utilidad es evidente. Es de destacar que en el intervalo de 4-10 ng/ml son necesarios en su serie 10 biopsias para diagnosticar 1 CP. La serie del H. Gregorio Marañón¹³⁷ que como la nuestra sólo biopsia por encima

de una determinada DPSA encuentra un limitado valor en el intervalo 4-10 ng/ml, siendo superior su eficacia por encima de 10 ng/ml, validez escasa si tenemos en cuenta que la biopsia por encima de 10 ng/ml parece imperativa a tenor de los datos de que disponemos¹⁰. Tampoco parece de utilidad la DPSA en el trabajo del H. Universitario de Getafe⁹⁹.

Fuera de nuestro medio los trabajos que encuentran ventaja en la aplicación de esta fórmula son numerosos, destacando las series de Gohji¹¹⁵, Rommel¹²⁵⁸, Seaman²⁶⁸, Shinohara²⁷³, Littrup¹⁷⁸, Lepor¹⁷⁴, Ohori²²⁵, Meshref²⁰¹, Kalish¹⁵⁰.

Otros muchos autores no encuentran utilidad del empleo de la DPSA, o al menos su rendimiento no es superior a la determinación de PSA aislada.

Para Catalana⁵⁰ la reducción de un 75% en el número de biopsias no justifica la disminución en el 48% del número de cánceres diagnosticados considerando que por encima de 4 ng/ml la biopsia es mandatoria. En opinión de Brawer³⁷ la mejora de rentabilidad diagnóstica es ficticia, y sólo inherente a las limitaciones de la ejecución de biopsias donde a igualdad de tamaño tumoral la probabilidad de acertar en el foco tumoral está íntimamente ligada al tamaño de la próstata. Otros trabajos que no encuentran una mejora de la rentabilidad diagnóstica son los de Bare¹⁹, Cookson⁶⁶, Van-lerse³⁰⁷.

Nuestra serie al igual que algunas de las referidas^{99,137} tiene la limitación de no disponer de los resultados de anatomía patológica en todos los casos con PSA en el intervalo 4-9,9 ng/ml, por indicación de protocolo como se ha mencionado. Por debajo de una DPSA de 0,15, de no haber concurrido

alteración del tacto rectal o nódulo ecográfico, es imposible conocer el número de falsos negativos de la serie.

Con DPSA entre 0-0,149 hay 154 pacientes (15,6% de la serie) con un porcentaje de CP que alcanza el 14,3%, o lo que es lo mismo, un cáncer por cada 6 biopsias negativas. La indicación de biopsia se realizó por induración del TR en 57 casos y en el resto por anomalías ecográficas, lo que supone una elevada proporción. Con similar punto de corte, en las series nacionales, el porcentaje de CP referido es del 6,5%¹³⁷ y del 8,82%²⁶² con biopsias obtenidas en el intervalo 4-10 ng/ml. La serie de Littrup¹⁷⁸ con punto de corte de biopsia por encima de 0,12 obtiene entre un 16 y un 55% de reducción de biopsias con una pérdida de tumores no diagnosticados entre 4-25%.

La sensibilidad del test en nuestra serie para un punto de corte de 0,15 es del 94%, correspondiéndose con una menor especificidad del 21% (79% de falsos positivos), un VPP de 42,8% y un VPN del 85,7%. La S y E en la serie de Shinohara²⁷³ fue del 79% y 50% respectivamente. Para un corte de 0,18 la S y E de la serie de Gohji¹¹⁴ es del 70% y 67% con un 30% de tumores perdidos. Datos contrapuestos se deducen en otra serie⁶⁶ que con el mismo punto de corte la S es solamente del 12,5%, el VPP del 6,7% mientras que la E asciende al 61%.

Entre 0,15-0,199 de DPSA se encuentran 143 pacientes (un 14,4% de de la serie) siendo la proporción de CP del 16,1% solamente, muy similar al intervalo previo. Con 0,20 de punto de corte se obtiene un número bajo de falsos negativos (12%), y una especificidad aún débil, con un 58,7% de falsos positivos. El VPP es , del 48,3% y el VPN del 84,8%.

Si en nuestra serie se considerara un punto de corte de 0,20 para efectuar biopsia en vez de 0,15, se perderían 23 cánceres (un 6,1% del total), habiendo supuesto únicamente un ahorro del 14,4% de biopsias.

El intervalo de DPSA 0,2-0,399 es el más numeroso de la serie comprendiendo 312 biopsias, el 31,5% de la serie. La proporción de cánceres asciende a un escaso 28% frente al 71,8% todavía de biopsias negativas. Los resultados de probabilidad condicionada para un punto de corte de 0,4 son más satisfactorios con una S algo baja (65%), una buena E (78%), un VPP del 64,8% y un VPN del 78%. La serie de Shihohara²⁷³ con punto de corte 0,3 tiene unos valores de S, E, VPP, VPN del 45%, 85%, 50%, 82% respectivamente.

En el intervalo 0,4-0,599, que supone el 14,0% de la serie, la proporción de CP supera a la de No CP (58,3% versus 41,7%) por primera vez y por encima de un punto de corte de 0,6 de DPSA la proporción de cánceres asciende al 78,1% (una biopsia benigna por cada 3,56 tumores).

Como puede deducirse, la incorporación de la DPSA en el planteamiento diagnóstico en nuestra serie le proporciona un carácter más lógico en cuanto a resultados que el proporcionado por el PSA aislado. En el caso de la DPSA el ascenso en la proporción de cánceres es progresivo en los diferentes intervalos de medida, corrigiendo el desequilibrio que aparece en el intervalo de PSA 4-9,9 ng/ml donde la proporción de cánceres supera a la del intervalo 10-19,9 ng/ml, probablemente, como se ha explicado, por el

sesgo que supone el hecho de no biopsiar a todos los pacientes en ese intervalo.

La curva de rendimiento diagnóstico (**curva COR**) de la DPSA en este sentido tiene un **comportamiento superior a la curva COR del PSA aislado**. El área bajo la curva de la DPSA es de **0,789** (IC 95% 0,759 - 0,818) frente a 0,700 del PSA.

Son abundantes las aportaciones en la literatura en las que las curvas de rendimiento diagnóstico de la DPSA son superiores en significación estadísticas a las de PSA (Bazinet²², Babaian¹⁷, Rommel²⁵⁸, Shinohara²⁷³, Gohji¹¹⁵, Allepuz¹⁰, Ohori²²⁵, Grupo Cooperativo Europeo⁶⁹) para predecir el resultado de la biopsia. Por contra otras curvas (Brawer³⁷, Cookson⁶⁶) no muestran diferencia alguna. La cuestión, no obstante, no se circunscribe a un mero punto de vista estadístico donde casi todas las series encuentran un superior rendimiento diagnóstico. El problema radica, al igual que con el PSA aislado, en buscar el óptimo punto de corte con el que podamos disminuir el número de biopsias sin perder un número relevante de cánceres. En este sentido el punto de corte ideal otorgado por la curva, con frecuencia deja de diagnosticar un elevado porcentaje de pacientes. Así para el grupo del H. Miguel Servet¹⁰ el punto de corte más adecuado en el intervalo 4-10 ng/ml de PSA es 0,15, independientemente del TR. En la serie de Gohji¹¹⁵ el punto óptimo de corte se sitúa en 0,18, probablemente por el hecho de que las próstatas de los varones japoneses son de menor tamaño¹¹⁵ y la densidad es mayor. El autor considera que dicho punto de corte dejaría sin diagnosticar

un 30% de cánceres por lo que recomienda la biopsia sistemática por encima de 2 ng/ml. El grupo Cooperativo europeo⁶⁹ sitúa en 0,22 su punto de máxima rentabilidad (S= 74,2% y E= 74,7%). El grupo europeo de screening²⁶⁷ por su parte considera que un punto de corte de 0,10 deja de diagnosticar un 10% de cánceres ahorrándose un 28% de biopsias, frente al poco admisible de 0,15 que ahorra un 73,8% el número de biopsias al costo de un 43,8% de cánceres no diagnosticados. Shinohara²⁷³ recomienda un punto de corte de 0,10 que otorga una alta sensibilidad (95%) y una baja E (24%) asumiendo el elevado número de biopsias negativas. Catalona⁵⁰ por su parte encontrando un mayor número de CP entre 4-10 ng/ml con DPISA > 0,15 (41% frente a 13%), en población de screening afirma que el incremento de la especificidad proporcionada no justifica el descenso tan acusado de la sensibilidad con 48% de cánceres potencialmente curables perdidos.

Un análisis pormenorizado de las coordenadas de la curva de rendimiento diagnóstico de la DPISA otorga a un valor de 0,1498 una sensibilidad del 94,2% y una especificidad del 21% que en su conjunto, a pesar del elevado número de falsos positivos, nos parece bueno en cuanto a rendimiento diagnóstico en esta patología.

Un punto inferior de 0,1200 en las coordenadas obtiene una sensibilidad similar (96%) pero con una especificidad solamente del 13% lo que elevaría injustificadamente en nuestra opinión el número de biopsias innecesarias. Un punto superior, como 0,2000 tiene un aceptable rendimiento diagnóstico con una especificidad del 41% a costa de un descenso de la sensibilidad al 88%. En nuestra serie si se hubiera establecido el punto de

biopsia en una DPSA de 0,20 se hubieran diagnosticado 23 cánceres menos (un 6% del total), con un ahorro de 143 biopsias, un 14% del total. La cifra real de tumores perdidos en este nivel de corte hubiera sido solamente de 12 cánceres (3%) si consideramos que se hubieran desestimado para biopsia los tactos rectales normales.

El concepto de **densidad de PSA referido al adenoma, o zona de transición (ZT) o DPSAT** fue introducido por Kalish¹⁵¹ haciendo relación al cociente entre el PSA y el volumen del adenoma o ZT medido por ecografía transrectal. Dado que la HBP deriva casi exclusivamente de la ZT los cambios en el PSA sérico a causa de la HBP pueden atribuirse al volumen de dicha zona. El autor reportó que la DPSAT era superior a la DPSA para predecir la existencia de CP en el intervalo 4-10 ng/ml en pacientes con TR normal¹⁵¹.

En nuestra serie, sobre 595 casos con valores de ZT en el protocolo, el rendimiento diagnóstico obtenido de la medición de la PSADT ha sido subóptimo con **un área bajo la curva de 0,692 (IC 95% 0,642 - 0,742)** con un comportamiento claramente inferior al obtenido con la DPSA (0,789) y superponible al del PSA aislado (0,700).

La mayoría de aportaciones de la literatura no aportan un rendimiento adicional de la DPSAT sobre la DPSA. La serie de Allepuz¹⁰ asigna un punto de corte ideal de 0,30 para valores intermedios de PSA con un área bajo la curva igual que el de PSAD independientemente del tacto rectal. Para Gohji¹¹⁵ el rendimiento diagnóstico de la DPSAT no difiere tampoco del de la DPSA

(0,754 versus 0,742), superior en todo caso al área bajo curva del PSA aislado (0,565) a diferencia de nuestra serie. En la serie de screening de la European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer no se aprecian diferencias en el rendimiento diagnóstico. entre DPSA y DPSAT (0,77 y 0,79 respectivamente), en cualquier caso superior al rendimiento del PSA (área 0,65)²⁶⁷. La serie de Babaian¹⁷ por su parte, no encuentra diferencias de rendimiento entre DPSAT y PSA total.

Es difícil explicar la diferencia de resultados entre el rendimiento de la DPSA y la DPSAT, a tenor de que desde un punto de vista conceptual ambos conceptos provienen de un cociente matemático con el mismo numerador y uno de los denominadores (ZT) está implícito en el otro. La justificación en nuestro caso podría estar en relación con el bajo volumen obtenido en las planimetrías de la ZT con una mediana para el grupo de cáncer de 8,40 cc respecto a los 41 cc de la glándula total y una mediana de 11,28 cc en el grupo de No CP respecto a los 57,26 cc del global de la planimetría, situando el porcentaje de la ZT respecto al total de la próstata en torno al 20%, con lo que no parece ser el volumen de la ZT un factor diferenciador.

Durante décadas el **tacto rectal (TR)** ha sido el soporte único de sospecha del cáncer de próstata. Young a principios de siglo propone su realización regular en su institución³⁸. En la década de los 50, Jewett demuestra que sólo aproximadamente la mitad de los nódulos sospechosos son cáncer en la biopsia⁸³. Hasta la introducción del PSA la detección precoz

del CP descansaba en la exploración rectal digital, que al margen de tener escasa reproductibilidad con personal experimentado²⁷⁶, tenía la particularidad de diagnosticar cánceres cuyo examen patológico mostraba extensión extracapsular o metástasis hasta en el 50% ó 60%⁸⁸. La primera serie de diagnóstico precoz en población referida que incluye la triada diagnóstica PSA, TR y ETR, es la de Cooner en Estados Unidos en 1989⁶⁷ con una tasa global de detección de CP del 14,5% lo que supuso un notable aumento respecto al índice de detección máximo obtenido en series previas con TR y biopsias por palpación. Este trabajo, no obstante, subraya el hecho de que el índice de CP con TR sospechoso es casi seis veces superior al obtenido con TR normal (32% vs 5,4%).

El VPP del tacto rectal como test independiente es muy variable según las publicaciones oscilando entre el 18% y el 73% dependiendo fundamentalmente de si la población es sintomática o asintomática y en menor medida de la localización geográfica^{26,49,83,99,100,114,137,262}. Se ha mencionado así mismo que si basáramos el diagnóstico precoz en el PSA obviando el tacto, se perderían en torno a un 25-30% de pacientes con cáncer cuyas cifras de PSA están por debajo de los habituales puntos de corte para biopsia^{38,64}.

En nuestra serie disponemos de datos del TR en la base de datos en 946 de los 1016 casos biopsiados. El 40,4% de los pacientes sometidos a biopsia tenían algún grado de induración rectal (45% la serie nacional más próxima metodológicamente a la nuestra)¹³⁷.

El VPP del TR en nuestra serie es muy alto, del 70,8%, muy superior a la mayoría de las referencias bibliográficas (ver tabla 76) . La selección previa de pacientes mediante TR y PSA puede explicar estos aparentemente buenos resultados, si bien series foráneas con similares criterios de biopsia obtienen resultados inferiores¹²².

Existe entre las consultadas una única serie, la del H. Gregorio Marañón de Madrid¹³⁷, con un VPP similar (73%). Probablemente influya el hecho de tener los mismos criterios de inclusión que nosotros, la misma distribución geográfica y que el tacto ha sido realizado en la mayoría de los casos por un número muy limitado de urólogos. El VPP en otras series nacionales con similar metodología es algo más bajo, del 54,9%²⁶² y del 43,6%⁹⁹ . El VPP medio obtenido en series de screening con población sana es muy bajo, situándose entre el 17%-35%^{49,100,168}. Si nos atenemos a trabajos fuera de nuestro país con población referida, el VPP obtenido por nosotros es significativamente superior a muchos de ellos, que oscilan como se aprecia en la tabla entre el 29% y el 65% como máximo.

Tabla 76.- Valores predictivos positivos del TR en las principales series de población referida

serie	VPP
Herranz ¹³⁷	73%
serie propia	70,3%
Drago ⁸¹	65%
Billebaud ²⁶	57%
Sanz ²⁶²	54,9%
Grupo Europeo Coop. ⁶⁹	43,7%
Fernández ⁹⁹	43,6%
Hammerer ¹²²	41%
Cooner ⁶⁸	32%
Gohji ¹¹⁴	29,5%

Llama la atención en nuestra serie la diferencia tan importante existente entre el VPP del TR y el VPP del PSA, como tests independientes, que con un punto de corte de 4 ng/ml sólo tiene el 39,5%. Incluso con 10 y 20 ng/ml el VPP es notablemente inferior (41% y 59% respectivamente). Según se desprende de nuestro trabajo el presentar un PSA de 20 ng/ml predice menos la posibilidad de tener CP que el tener aisladamente un tacto positivo.

Sólo con un corte de 40 ng/ml el VPP del PSA supera al del TR.

Similares resultados son encontrados en la serie del H. Gregorio Maraón con un VPP muy inferior para el PSA, incluso por encima de 10 ng/ml, del 46% frente a 73 %¹³⁷. La otra gran serie nacional también tiene un menor VPP con 4 ng/ml (46,8% vs 54%) pero sin embargo con 10 ng/ml el

VPP del PSA supera, aunque débilmente (57,5% vs 54,9%), al del TR²⁶². El Grupo Europeo Cooperativo refiere también un mayor VPP para el TR con PSA de 4 ng/ml y muy similar para un PSA de 10 ng/ml⁶⁹. Otras publicaciones también están en la misma línea^{81,114}.

Por contra, para otros autores^{36,49,83,100}, con frecuencia en series de población asintomática, el VPP del PSA con 4 ng/ml de corte, supera al del TR (en el trabajo de Catalona⁴⁹: 31,5% para el PSA vs 21,4% del TR).

El excelente comportamiento global en el VPP del tacto está íntimamente relacionado con el PSA en nuestro trabajo, acorde a todas las aportaciones revisadas. Por debajo de 4 ng/ml de PSA, el 100% de los pacientes con CP tienen induración de la glándula, lógico por otra parte dadas las características del protocolo. Con menos de 4 ng/ml es donde menos probabilidad tiene un TR positivo de ser cáncer, sólo del 21,4%. Entre 4-9,9 ng/ml esta posibilidad sucede en el 48,7%, entre 10-19,9 ng/ml en el 62% y por encima de 20 ng/ml en más del 80% de las ocasiones. Es indudable que la aplicación conjunta de ambos test aumenta el valor predictivo de ambas como ha sido refrendado ampliamente en la literatura^{49, 83,137,262}.

Con independencia del nivel de PSA, en nuestra serie el 74,4% de los pacientes con cáncer tenían un TR sospechoso en alguna medida (sensibilidad), frente a un 25,6% de falsos negativos correspondiente a los tumores silentes a la exploración rectal. En otras series de nuestro país con similares características poblacionales y de metodología, la sensibilidad del TR fue del 75% (Gelabert¹⁰⁹), 79% (Herranz¹³⁷), 86% (Isa Kroon¹⁴⁴) del 86,8%

(Sanz²⁶²), 85,7% (Fdez.⁹⁹), y 94% (Mtnz. Hurtado²⁰⁰). La utilización exclusiva del TR como indicativo de biopsia no hubiera detectado en las series nacionales entre el 6% y el 25% de cánceres; en nuestro caso la cifra se hubiera elevado al 25,6%. En series foráneas el número de falsos negativos del TR como test aislado está unido al tipo de población a estudio fundamentalmente, oscilando entre el 8% y 20% en población referida^{26,114,122,174,305} y hasta el 37,5%³⁶ ó el 45%⁴⁹ en población asintomática.

Por debajo de 4 ng/ml de PSA todos los pacientes de la serie presentaban un TR positivo, lo cual es lógico dadas las características de nuestro protocolo que no somete a biopsia con los dos tests negativos. Entre 4-19,9 ng/ml la probabilidad de tener un cáncer teniendo un TR negativo es del 35%. En general, por encima de 10 ng/ml esta posibilidad (falsos negativos) se da en el 25% de los pacientes en nuestro caso. Las series nacionales consultadas oscilan entre el 13,6%-38%²⁶². Otras publicaciones muestran un número variable (Hamerer¹²²10%, Shinohara²⁷³25%, Vallancien³⁰⁵ 26% entre 10-20 ng/ml, Cooner⁶⁸ 42%, Catalona⁴⁹ 43%). Parece obvio a la vista de estos datos que el TR aisladamente puede omitir un importante número de tumores diagnosticables con la adición del PSA en el algoritmo diagnóstico, situación así mismo fuera de cualquier duda en la comunidad urológica.

El número de falsos positivos del TR en el conjunto de la serie, como test aislado, es solamente del 20%, bajo si lo comparamos con algunas series nacionales que alcanzan el 65%¹⁴⁴ y el 79%²⁰⁰. La serie del H. Gregorio

Marañón¹³⁷ al igual que en otros parámetros tiene un comportamiento idéntico a la nuestra con una especificidad del 79%. La serie del H. Miguel Servet²⁶² por su parte muestra un 53% de falsos positivos con el tacto y la del H. de Getafe⁹⁹ el 46%.

Solamente por debajo de 4 ng/ml de PSA seis de cada diez tactos positivos no se corresponde con cáncer. La especificidad aumenta de forma progresiva con el incremento de PSA de forma que entre 10 -19,9 ng/ml sólo hay 41 de 301 pacientes con tacto engañoso y a partir de un PSA > 20 ng/ml no llega al 14% el número de enfermos en los que sobreestimamos la positividad de un tacto rectal. En el intervalo 4-10 ng/ml aproximadamente uno de cada tres tactos es engañosamente positivo, si bien como se ha mencionado, este intervalo no es valorable al no haberse biopsiado todos los individuos.

La probabilidad de no tener enfermedad con un tacto rectal negativo se denomina valor predictivo negativo (VPN). En nuestra serie, el VPN global se sitúa en el 83,4%, en líneas similares con las publicaciones nacionales de población sintomática¹³⁷. Solamente en una serie⁹⁹ llega al 93%.

En el intervalo 4-10 ng/ml esta probabilidad alcanza una excelente cifra del 82,6% si bien este intervalo sufre el sesgo comentado. Es interesante remarcar que en el intervalo 10 -19,9 ng/ml la probabilidad de tener un cáncer con el tacto negativo es únicamente del 12,5%, y por encima de 10 ng/ml esta probabilidad es tan sólo del 17%. En la serie histórica de Cooner⁶⁸ se sitúa en el 5,5% entre 4-10 ng/ml y en el 31,3% por encima de 10 ng/ml. En otras

series, igualmente, este porcentaje es muy superior al obtenido por nosotros^{36,49,83,100,114}.

Es decir, si en el intervalo 10-19,9 ng/ml se optara por no biopsiar a los pacientes con TR normal perderíamos solamente un 12% de cánceres con un ahorro importante de 297 biopsias un 28,5% del total.

Se ha explorado también la interrelación entre el TR y la DPSA con el fin de obtener información adicional a la conjunción de TR y PSA. El punto de corte 0,15 desde los iniciales trabajos de Benson en 1992²⁴ ha sido utilizado por bastantes equipos con el fin de incrementar la especificidad del marcador^{99,137,201}.

En nuestra serie, por debajo de un punto de corte de DPSA de 0,15 la probabilidad de tener una biopsia negativa sextuplica a la probabilidad de cáncer como ya se ha comentado. La capacidad discriminativa del TR en este intervalo no es buena sin embargo, ya que el 32% de los pacientes con cáncer tendrá un TR negativo. La probabilidad de tener una biopsia positiva con un TR sospechoso es muy baja en este intervalo. No obstante, al igual que pasa con el intervalo de PSA 0-3,99, no todos los pacientes fueron biopsiados en este tramo por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Interés práctico presenta también el intervalo 0,15-0,199 en donde hasta el 52% de los pacientes con CP tienen un TR negativo (38% en la serie

del H. Miguel Servet⁹). La especificidad y el VPN son buenos en este intervalo (87% y 89% respectivamente) pero el VPP del tacto permanece bajo, en el 42%, y la sensibilidad es también llamativamente baja, del 47%.

Es decir, en este intervalo de DPSA el TR discrimina bien a la población sana pero no así a los enfermos. Si hubiéramos establecido un punto de corte para efectuar biopsia de 0,20 de DPSA (independientemente de las alteraciones ecográficas) se hubieran perdido en nuestro caso 12 cánceres, que supone solamente el 3,15% del total de la serie, con un ahorro de 117 biopsias, el 11,75% del total. Sin duda en este planteamiento es básico el número total de pacientes que se posea en dicho intervalo, ya que un enfermo de cada dos con tacto no sospechoso tendrá cáncer en la biopsia entre 0,15 - 0,199 de DPSA.

En general, por encima de 0,15 de DPSA el VPP del TR en nuestra serie (78%) puede considerarse excelente así como un VPN del 82% superiores en todo caso a las referencias publicadas del VPP del 57,5% para la serie del H. Miguel Servet⁹ y 67% de VPN en la amplia serie de la Universidad de Akashi en Japón¹¹⁵.

Se ha explorado también la probabilidad de CP en función del nivel de induración de la glándula prostática en relación a su extensión. Nos parece interesante este apartado, que incluimos desde un inicio en la hoja de recogida de datos, habida cuenta que la extensión de la induración ha sido durante décadas el único medio de estadificación clínica en el CP, con unos

aceptables resultados en relación al volumen tumoral y estadio patológico en casos de induración bilateral y malos con induración unilateral²⁸¹.

Esta diferenciación sólo es contemplada no obstante en algunas de las series analizadas^{26,36,83,100,122,200} y omitido en muchas otras^{115,137,262}. En algunas publicaciones^{36,83} el tacto rectal se diferencia en 4 categorías (normal, asimetría, induración leve y alta sospecha). Es de interés en este sentido el hallazgo de que la presencia de una asimetría sin induración en el TR no incrementaba el VPP para cáncer^{36,83}. Otros trabajos^{26,122,200} diferencian el TR en categorías distinguiendo entre "firmeza" e induración nodular dividiendo ésta por estadios acorde con la clasificación TNM. En otros casos la diferenciación se efectúa por el número de cuadrantes indurados en la glándula^{49,100}. Nuestra serie es la única entre las analizadas que distribuye los hallazgos del TR en 5 categorías porcentuales según la extensión de la induración.

Nuestros resultados en cuanto a la probabilidad de obtener un cáncer en función de la extensión de la induración son acordes a los encontrados en la literatura. En nuestro caso en ausencia de induración se obtiene un 24% de CP. Esta proporción aumenta de forma armónica y escalonada desde un 64% de CP con un 25% de induración glandular, hasta el 94% cuando la extensión de la induración supera el 75%.

La única serie nacional donde hemos encontrado una similar diferenciación en la extensión del tacto, asigna un VPP para el TR del 51% en estadio B y del 100% en estadio C²⁰⁰. Es interesante remarcar que no existía diferenciación, en cuanto al VPP, entre el estadio B1 y B2. Otra serie²⁶, a semejanza de la nuestra, asignaba un VPP del 37,5% al estadio clínico T2a

frente al 87,5% del T2b. La serie de la Universidad de Hamburgo¹²² distingue por su parte entre un TR firme pero no nodular con un VPP del 41% y un TR claramente nodular con un VPP del 72%. Los hallazgos clásicos de la Universidad de Stanford¹⁴⁰ asignan un VPP solamente del 36% a las próstatas firmes no nodulares.

Los análisis de la literatura en cuanto a la capacidad predictiva del estadio patológico final del PSA como tests aislado son inconsistentes. Si bien numerosos autores han reportado una correlación directa entre PSA y estadio patológico^{48,219,231,280} en muchos casos el marcador tumoral no es predictivo entre estadios, desde una base individual, dado el solapamiento que se produce entre los mismos^{142,166,324} encontrando cifras de PSA superponibles que no discriminan la afectación tumoral capsular. La razón puede estar en que el PSA si bien está relacionado fundamentalmente con el volumen tumoral como demostró Stamey²⁸⁰, otras variables como la cantidad de HBP existente o el grado tumoral pueden influir de manera importante²²⁹.

En este sentido algunos autores han propuesto la utilización de algoritmos diagnósticos que unen PSA y **Gleason de la biopsia** con fines pronósticos³²⁵.

El grado tumoral sí se ha comportado como uno de los más fuertes y útiles predictores del estadio patológico final (incluida EEC, invasión de vesículas y afectación ganglionar), de la progresión tras cirugía radical y de la supervivencia según un buen número de estudios uni y multivariantes^{20,32,88}.

^{231,236}. Desafortunadamente el Gleason de la biopsia subestima el grado tumoral entre el 33% y el 50% de los casos, sobreestimándolo en el 4% a 32% tanto con agujas 14G como 18 G^{32,48,80,108,163,166,231}. Hay aportaciones incluso que encuentran un 46% de áreas multifocales de alto grado en piezas de prostatectomía radical donde la biopsia sólo diagnosticó tumor de bajo grado, lo cual haría reconsiderar el hecho de la abstención terapéutica en las neoplasias de bajo grado⁸⁶.

En general el adenocarcinoma de próstata asociado a un elevado PSA es más probable que presente un grado elevado y un mayor volumen tumoral^{27,32}. Si bien las células de los cánceres mal diferenciados producen menor cantidad de PSA, el incremento celular es tan grande por el mayor volumen tumoral que el valor final de PSA es elevado³². Esta asociación positiva, que ha sido demostrada por algunos autores^{27,32}, no es compartida por otros grupos^{229, 324}.

La existencia de trabajos que valoraban la importancia del PSA y de la DPSA como predictores de la subestimación del grado tumoral de la biopsia nos llevó a explorar también la relación existente entre PSA DPSA y el Gleason de la biopsia, asociación no evaluada en series nacionales. Las aportaciones de la literatura son contradictorias; en algunos trabajos el PSA y la DPSA se comportan como buenos predictores de la infravaloración del grado de la biopsia respecto al grado de la pieza^{163,324}, mientras que en otros^{80,86} el PSA preoperatorio fracasa en este intento.

En nuestra serie se observa una importante relación entre el PSA y el Gleason de la biopsia pero solamente en los grados tumorales elevados (Gleason de 8, 9 y 10).

Los tumores poco diferenciados (2,3,4 de Gleason) muestran una distribución muy uniforme por niveles de PSA con un 17% de ellos entre 4 y 10 ng/ml, un 30% entre 10-20 ng/ml, un 29% entre 20-40 ng/ml, y hasta un 18,2% por encima de 40 ng/ml. Los 6 únicos tumores por debajo de 4 ng/ml se encuadraron en este grupo. Los tumores moderadamente diferenciados (5,6,7 de Gleason) son los más numerosos de la serie suponiendo el 53,86%.

La distribución es también muy homogénea por intervalos de PSA con similar cifra de pacientes entre 10-20 ng/ml y con más de 40 ng/ml (32,3% vs 30,7%) si bien existe mayor tendencia a cifras de PSA algo más elevadas que en los tumores bien diferenciados; el 83% de la serie tiene >10 ng/ml de PSA. El 62% de los cánceres con Gleason 8, 9 y 10 tienen > 40 ng/ml de PSA y el 16% entre 20 y 40 ng/ml. Es sin duda el intervalo donde la correlación Gleason / PSA es más patente.

La aplicación de un ANOVA test en la evaluación del PSA en función del Gleason por niveles otorga una consistencia estadística firme a estos hallazgos.

El análisis de la DPSA en relación al Gleason de la biopsia muestra una distribución similar a la del PSA. Sólomente los tumores más indiferenciados (Gleason 8, 9, 10) presentan un sesgo significativo con una

DPSA superior a 0,60 en el 67,8% de los casos, y únicamente un 5,8% de cánceres con DPSA inferior a 0,20. Las neoplasias bien y moderadamente diferenciadas muestran una similar distribución por intervalos de DPSA. Es llamativo que tanto Gleason bajos como moderados tengan su mayor porcentaje por encima de una DPSA > 0,60, un 37% en bien y un 46% en moderadamente diferenciados.

La Ecografía Transrectal (ETR) ha demostrado en nuestra serie un buen rendimiento diagnóstico. Aporta como test independiente una sensibilidad del 72%, una especificidad del 69,7% un valor predictivo positivo del 59,8% y un valor predictivo negativo del 80%. Es decir, en nuestras manos la ETR se comporta como un test tan sensible como específico, lo que equivale a decir que el número de falsos positivos es similar al de falsos negativos, en torno al 30%.

La ETR en nuestra serie se sitúa en una posición intermedia respecto a los otros dos tests diagnósticos en cuanto a VPP se refiere: tiene un VPP superior al PSA (59,8% vs 39% ó 41% si tomamos 4 ó 10 como punto de corte) e inferior al VPP del TR que es del 70,8%. La ETR es prácticamente igual de sensible que el TR y menos sensible que el PSA a valores tradicionales de corte de 4 y 10 ng/ml (98% y 83% respectivamente).

Es interesante comprobar que los trabajos pioneros de ETR atribuyeron una sensibilidad de la ETR del doble respecto al TR¹⁶⁹. Se comporta la ETR como algo menos específica (E) que el TR (70% vs 80%) pero muy superior

a la E del PSA que como se ha comentado es muy débil en nuestra serie (27% con PSA \geq 10 ng/ml). Contrasta con el trabajo de screening del NCAP de Mettlin donde la E de la ETR era inferior a la de TR y PSA²⁰³.

Comparada nuestra serie con las otras dos nacionales de relevancia, en nuestro caso al igual que el grupo del H. Gregorio Marañón¹³⁷ **los tests clasificados de mayor a menor VPP son : 1º TR, 2º ETR y 3º PSA**; el grupo del H. Miguel Servet²⁶² obtiene el mayor VPP con la ecografía (63%), seguido del TR (55%) y en 3º lugar el PSA (46,8%). Son diversas las aportaciones de la literatura, fundamentalmente americana donde se hace constar la superioridad del PSA como test aislado en cuanto a VPP^{36,49,83,100}, si bien con frecuencia son estudios en población asintomática^{36,49,100}.

La siguiente tabla (77) refleja la S y E de la ETR en algunas de las series más importantes.

Tabla 77.- Sensibilidad y Especificidad de la ETR en series de referencia

serie	S	E
Allepuz ¹⁰	82%	66%
Carter ⁴²	52%	68%
Chodak ⁵⁹	90%	40-60%
Ellis ⁸³	62%	65%
Herranz ¹³⁷	78%	55%
Mtnez. Hurtado ²⁰⁰	80%	31%
Terris ²⁹⁶	53%	75%
Sánchez Chapado ²⁶¹	80%	
serie propia	72%	70%

La mayoría de las series consultadas muestran un menor VPP de la ETR como test aislado que el obtenido por nosotros^{82,83,100,172,270,302,305}. En nuestro caso la existencia de una ecografía positiva para cáncer predice la enfermedad en seis de cada 10 casos (VPP del 60%), cifra que debe considerarse elevada a tenor de la importancia en el diagnóstico precoz del CP tradicionalmente atribuída a la ETR. Es interesante comprobar que valores predictivos altos sólo se encuentran en las series nacionales con cifras muy aproximadas a las de nuestro trabajo, mientras que la mayoría de las series extranjeras examinadas muestran un VPP inferior al 40%^{82,83,100,114,302,305}.

En líneas generales la ETR se comporta como una técnica con alto valor predictivo negativo. El concepto de valor predictivo negativo está lógicamente relacionado con la existencia de tumor en áreas “ciegas” a la ecografía, lo que es lo mismo que el concepto de carcinoma isoecoico. La introducción a finales de la década de los 80¹⁴¹ de las biopsias sistemáticas de la glándula y no circunscritas a las áreas sospechosas incrementó de manera notable la proporción de cánceres diagnosticados^{73,83,122,141,260,305}.

En nuestra serie uno de cada cinco tumores se ha detectado en áreas silentes a la ecografía. Cifras similares se encuentran en la literatura nacional (Sanz Vélez²⁶² 20%, Herranz¹³⁷ 23%, Isa Kroon¹⁴⁴ 16%, Fdez. Glez⁹⁹ 25%) y en muchas series internacionales (Ellis⁸³ 6%, Flanigan¹⁰⁰ 17%, Shapiro²⁷⁰ 12%, Salo²⁶⁰ 24%, Dahnert⁷³ 30%, Hammerer¹²² 16%). Otras series, por contra muestran un descretísimo VPN, como la de Vallancien³⁰⁵ con hallazgo de cáncer en áreas isoecoicas en el 85% de los casos.

Es interesante destacar que si bien el VPN de la ecografía es del 80%, la ausencia de induración eleva este valor al 86%, lo que quiere decir que el 14% de los tumores se ha encontrado en áreas isoecoicas ciegas donde el tacto rectal no era sospechoso. Este concepto es el equivalente al estadio T1c. Otro 6% de tumores se encuentra en áreas silentes a la ecografía pero con exploración rectal subyacente positiva, llegándose al diagnóstico a través de las biopsias dígito-dirigidas.

La siguiente tabla recoge los porcentajes de tumores en áreas isoecoicas (1-VPN) en alguna de las series de mayor relevancia.

Tabla 78.- Valor predictivo negativo de la ETR en series de referencia

serie	VPN
Vallancien ³⁰⁵	15%
Dahnert ⁷³	70%
Salo ²⁶⁰	76%
Herranz ¹³⁷	77%
serie propia	80%
Sanz ²⁶²	80%
Flanigan ¹⁰⁰	83%
Hammerer ¹²²	84%
Isa Kroon ¹⁴⁴	84%
Shapiro ²⁷⁰	88%
Ellis	94%

La asociación entre los hallazgos de la ETR y la induración en el TR dividido por categorías, ha demostrado en este trabajo una significativa correlación estadística ($p=0,000$). Es interesante comprobar como la proporción de ETR positivas aumenta desde el 28% en ausencia de induración hasta el 93,3% cuando la misma supera el 75% de la glándula. La situación inversa ocurre con ETR normales que suponen el 8% si hay > 50% de induración frente al 71% en ausencia de la misma.

Esta correlación asociada al diagnóstico final de CP/No CP, es así mismo significativa ($p=0,000$).

El TR se comporta, al igual que sucedía con el PSA, como un test de enorme influencia en el resultado final. En ausencia de induración la S=43%, la E=74%, el VPP=24%, y el VPN=86%. Con algún grado de induración la ETR pasa a convertirse en un test más sensible que específico, con una S=82%, una E=50%, un VPP=80% y un VPN=53%. Es decir, la probabilidad de que un nódulo ecográfico sospechoso se corresponda con cáncer se multiplica por 3.33 en presencia de induración, mientras que la presencia de tumor con ecografía normal es 3.32 veces superior en presencia de induración. Estos datos son acordes con los de la literatura que arroja unas cifras de VPP entre 4,8%-36% en ausencia de induración sospechosa y entre 36%-76% en presencia de la misma^{68,141,172, 255}.

Es explorada así mismo la asociación de los hallazgos ecográficos en función de los niveles de PSA con el resultado AP final. Al igual que sucede con el TR el incremento de PSA, evaluado por niveles, incrementa el rendimiento diagnóstico de la ETR si bien en menor cuantía que lo hace el TR.

La diferencia de medias obtenidas en la serie global es elevada, de 58,19 ng/ml, confiriéndole significación estadística. No obstante, si analizamos la relación entre PSA y ETR en función de la biopsia, para el grupo de No CP (a pesar de una diferencia de medias de 12.72 ng/ml entre el grupo de ETR positiva y el de ETR normal), dicha diferencia no alcanza significado estadístico ($p=0,170$).

El VPP de una ETR sospechosa por debajo de 4 ng/ml de PSA es solamente del 21% y del 38,2% si el PSA es inferior a 10 ng/ml. Por encima de 10 ng/ml el VPP asciende al 66,8% (la probabilidad se multiplica por 1.74) y por encima de 20 ng/ml es del 82%. En el “oscuro” intervalo 4-10 ng/ml la existencia de una ETR positiva solamente predice la existencia de cáncer subyacente en el 43% de las ocasiones. Es interesante comprobar que si tomamos el intervalo 10-20 ng/ml el VPP es prácticamente idéntico, del 45% (el VPP en el intervalo 4-20 ng/ml es del 44,7%). El VPN como es lógico disminuye a medida que incrementamos los niveles de PSA. Entre 4-10 ng/ml es del 81%, y del 85% entre 4-20 ng/ml, si bien esta aparente contradicción como se ha comentado pueda deberse al sesgo del protocolo al no haberse biopsiado todos los casos entre 4-10 ng/ml en nuestra serie. En la serie clásica de Cooner⁶⁸ al igual que en otros trabajos^{83,122,137,262} se obtienen unos valores similares con un VPP del 11,7% si PSA <4ng/ml, 42,6% entre 4-10 y 76,2% por encima de 10 ng/ml.

En el **análisis de regresión logística** efectuada se incluyeron como variables los diferentes test diagnósticos efectuados (PSA, ecografía transrectal y tacto rectal), la edad y la planimetría con el fin de investigar la significación y el valor predictivo de cada una de las mismas y su comportamiento en los diferentes modelos predictivos de cáncer de próstata.

En nuestra serie el modelo univariante que presenta la mayor verosimilitud, con diferencia, es el tacto rectal. El odd ratio (OR) del TR es de 12,24. Es decir, la probabilidad de tener CP se multiplica por 12 ante la presencia de un tacto sospechoso, cifra muy superior al odd ratio de la serie de screening de Catalana⁴⁹ que es 2,82. Esta cifra se eleva de manera notable si consideramos niveles de induración, llegando la probabilidad de cáncer a un 2000% si la induración se sitúa entre el 50-75% y a 4900% si supera el 75% de la glándula.

El siguiente test diagnóstico en nuestra serie en cuanto a verosimilitud es la ecografía transrectal con un importante OR que casi multiplica por 6 la probabilidad de cáncer ante la existencia de una exploración ecográfica sospechosa (OR =5,96). La mencionada serie de Catalana sólo tiene un odd ratio de 1,73⁴⁹. Como se ha comentado, la importancia de la ETR en nuestra serie supera ampliamente la de la gran mayoría de series foráneas ^{8,4983,86,100,172,270,302,305} y es relativamente próxima a las dos series nacionales más relevantes en número de pacientes^{137,262}.

El **PSA** al igual que los otros test diagnósticos alcanza significación estadística ($p=0,0000$), pero con un OR claramente menor (1,0087) lo que contrasta con el OR de 8,36 de la serie de Catalana⁴⁹. Supone un 0,8% de probabilidad de CP por cada unidad de incremento de PSA. El área bajo curva del modelo univariante con PSA aislado es de 0,700 que puede considerarse subóptimo, si bien en la línea de otros trabajos de referencia^{83, 114}.

La categorización del PSA por niveles en el modelo univariante (modelo 6) alcanza significación estadística en todos los niveles a excepción del intervalo de 10-19,9 ng/ml con una significación insuficiente ($p=0,0881$).

Sólamente por encima de 40 ng/ml la probabilidad de cáncer se destaca sustancialmente hasta multiplicarse por más de 30. En el resto de intervalos esa probabilidad sólo se multiplica por 2 ó por 3. Como ya se comentó previamente el comportamiento de nuestra serie en el intervalo 10-19,9 ng/ml es un tanto atípico, en relación a la literatura, con sólo un 26% de cánceres frente al 74% de biopsias negativas, cifra menor que el 30% de CP entre 4-9,9 ng/ml, si bien ya se ha hecho mención al sesgo que introduce nuestro protocolo. Es de todas maneras indudable que nuestros valores de PSA en el conjunto de la serie son llamativamente elevados y que como test aislado ofrece un pobre rendimiento diagnóstico, a diferencia de numerosas series^{39,49,83,100,174}.

La tabla 79 muestra por orden decreciente, y de manera simplificada, las diferentes verosimilitudes y odd ratios de los modelos analíticos univariantes no categorizados. Todos ellos, como se ha comentado, logran significación estadística. La tabla 80 es una comparativa entre los odd ratios de nuestra serie y otra de referencia como es la de Catalona⁴⁹ en población asintomática.

Tabla 79. Modelos univariantes no categorizados por orden decreciente de verosimilitud

modelo	-2 Log Likelihood	Exp(B)
4. "TR"	1038	12,24
7. "ETR"	1179	5,96
3. "EDAD"	1258	1,0440
2. "PLANIM"	1265	0,9810
1. "PSA"	1280	1,0087

Tabla 80. Comparación de odd ratios y significación estadística en los modelos univariantes con la serie de Catalona ⁴⁹

variable	Serie Catalona ⁴⁹		serie propia	
	Exp (B)	p	Exp(B)	p
"PSA"	8,36	p=0,0001	1,0087	p=0,0000
"TACTO"	2,82	p=0,0001	12,24	p=0,0000
"ETR"	1,73	p=0,0004	5,96	p=0,0000
"EDAD"	1,02	p=0,1687	1,0440	p=0,0000

Es conocido el hecho de que el PSA se incrementa con la **edad**, fenómeno en general relacionado con el aumento de volumen glandular^{17,160, 208,220} y que se ha llegado a estimar en un aumento del 20% por década¹⁷.

Para algunos autores este hecho ha impulsado el desarrollo de diferentes puntos de corte de PSA en función del ajuste etario^{167,220,252} con el fin de incrementar la especificidad del test. Otros autores consideran que la

merma en la especificidad no compensa la consiguiente disminución de la sensibilidad obtenida^{9,51,74,202}.

Algunas aportaciones de la literatura, sin embargo, asignan una correlación positiva entre la edad y el PSA independientemente del volumen prostático^{167,220}, en ocasiones sólo en algunos rangos de edad¹⁶⁰.

Se ha investigado en nuestra serie, en la que no hay diferencias apreciables entre la edad en CP y en NoCP (mediana de 71 vs 68 años), al igual que sucede en la mayoría de series nacionales y foráneas, el efecto de la edad como variable independiente y unida a otras variables en los distintos modelos predictivos.

En nuestra serie el modelo univariante con la edad obtiene una débil verosimilitud, si bien ligeramente superior a la obtenida por PSA y por Planimetría, alcanzando no obstante significación estadística ($p=0,0000$).

Según se desprende del modelo, la probabilidad de cáncer aumenta en un 4,4% con cada incremento unitario de la edad. La inclusión de la edad junto con las variables PSA y Planimetría en modelos multivariantes, con el fin de analizar fenómenos de confusión e interacción, demuestra que la edad sigue manteniendo significación con unos OR en todos los casos prácticamente idénticos al del modelo aislado. Es decir, aunque débilmente, el aumento de la edad incrementa la probabilidad de cáncer aún después de ajustar el volumen prostático y el PSA.

Al igual que sucede con la edad, se ha descrito tradicionalmente la asociación entre PSA y **volumen prostático** que se ha llegado a establecer en un aumento de PSA del 32% por cada 10 cc de incremento volumétrico¹⁷.

Según se desprende de los resultados de nuestro trabajo, las próstatas tumorales son de un tamaño significativamente menor que las hiperplásicas como se comprueba en el T-test realizado. La Planimetría media obtenida en nuestra serie para los casos de CP ha sido de 47,63 cc, con una mediana de 41,07 cc. En los casos con No CP los valores son significativamente superiores con una media de 62,35 cc y una mediana de 57,26 cc. Esta diferencia de medias y medianas (8,55 y 16,19 cc en nuestro caso), es similar a la encontrada en la serie de Herranz¹³⁷ con una diferencia de medias de 12,9 cc ó de 20,3 cc de diferencia de medianas en la serie de Sanz Vélez²⁶². También fuera de nuestro medio la incidencia tumoral está estrechamente vinculada a la planimetría prostática. Karakiewitz¹⁵³ encuentra un 39,6% de CP en próstatas < 20cc y sólo el 10% con glándulas entre 80-89 cc Uzzo³⁰⁴ encuentra un 38% de CP en próstatas menores de 50cc y un 23% en las mayores de esta cifra, parecido a lo que sucede en la serie de Catalona con un VPP entre 35-51% para CP por debajo de 50cc y de un 15% por encima⁵⁰.

La planimetría, analizada en un modelo univariante, al igual que la edad, muestra una débil verosimilitud (-2 Log Likelihood= 1265) con un OR de 0,9810 que supone disminuir la probabilidad de CP un 1,9% por cada incremento volumétrico, si bien, al igual que el resto de modelos, alcanza significación estadística. Analizada la planimetría junto con el PSA en un

modelo bivalente, (lo que equivale al concepto de Densidad de PSA), se mejora de manera notable la verosimilitud respecto al PSA aisladamente y el rendimiento diagnóstico es superior con un área bajo curva de 0,766 vs 0,700 que obtiene el PSA aisladamente. Como ya se refirió anteriormente en este apartado, el ajuste del PSA al peso de la próstata muestra una rentabilidad diagnóstica superior al PSA en sintonía con numerosos trabajos^{9,17,24,201,225,258} y en disonancia con otros que no encuentran ventaja en la aplicación de este concepto^{19,37,49,66,137,307}.

En todos los modelos en los que se ha incluido la variable “planimetría”, ésta mantiene su significación y similares OR, comportándose como una variable con una débil pero significativa capacidad predictiva (en este caso negativa) independientemente del resto de variables consideradas, incluída el PSA.

Si bien existen aportaciones en la literatura acerca del desarrollo de modelos de regresión para la predicción del estadiaje tumoral patológico del CP^{18,231} no existe información publicada destacada sobre **modelos predictivos diagnósticos** de la presencia de cáncer de próstata en función de los tests diagnósticos básicos universalmente utilizados. En nuestros país no hemos encontrado referencias en este sentido.

El desarrollo de estos modelos estadísticos tratan de explicar o predecir un resultado final con una variable dependiente, y, (generalmente binaria, 0 ó 1, verdadero o falso en los modelos logísticos) que depende de otras

variables randomizadas, $x_1, x_2, x_3 \dots x_j$, que hipotéticamente pueden explicar o predecir el resultado final. Lo que hace el modelo es proporcionar una función, f , de tal manera que:

$$y = f (x_1, x_2, \dots, x_j)^{311}$$

Lo que el modelo logístico nos proporciona es la probabilidad de un resultado final positivo $p(y = 1)$, no el resultado final en sí, y la probabilidad es un fenómeno continuo que va de 0 a 1, siendo arbitrarios todos los puntos de corte probabilísticos. Dado que las decisiones binarias se establecen en unos determinados puntos de corte nosotros podemos basar la decisión en nuestra estimación de $p(y=1)$. En este sentido el paciente puede ayudar en su decisión de aceptar la biopsia conociendo que su probabilidad de cáncer es 0,20 (1 de 5) o de 0,05 (1 de 20), por lo que creemos que el modelo logístico puede ser especialmente útil.

Se han desarrollado sobre la serie objeto de estudio nueve modelos multivariantes, dos de ellos bivariantes. En la tabla 81 se reflejan todos los modelos multivariantes en orden creciente de mayor a menor verosimilitud con las consiguientes áreas bajo curva obtenidas.

Los niveles con mayor verosimilitud y por tanto mejor rendimiento diagnóstico son los que incluyen, como es lógico, el mayor número de variables en el análisis, sobre todo si éstas están categorizadas. Así por ejemplo, el modelo 15 que incluye todas las variables en su forma numérica o

binaria obtiene un rendimiento algo inferior al modelo 14 que no incluye una de las variables (la ETR) pero el resto de variables están categorizadas.

El modelo más completo -número 16- que incluye “niv PSA”, “planimetría”, “edad”, “etr” y “nivel de induración” obtiene una verosimilitud muy buena (-2 Log Likelihood = 738) con un área bajo curva de 0,889.

Tabla 81. Modelos logísticos multivariantes por orden decreciente de verosimilitud

modelo	-2Log Likelihood	area COR
8. "psa" + "palnimetría"	1183	0,766
10. "psa" + "planimetría" + "edad"	1107	0,770
9. "nivpsa" + "planimetría"	1027	
12. "psa" + "planimetría" + "tacto"	969	0,850
11. "psa" + "planim" + "tacto" + "edad"	898	0,852
13. "psa" + "planim" + "edad" + "nivindur"	867	0,855
15. "psa" + "plan" + "edad" + "tacto" + "etr"	863	0,858
14.- "nivpsa" + "plan" + "edad" + "nivind"	765	
16. "nivpsa" + "plan" + "edad" + "etr" + "nivind"	738	0,889

Uno de nuestros objetivos, no obstante, consistía en encontrar un modelo logístico con el menor número de variables posible sin demérito importante de la verosimilitud, a efectos de simplificar el manejo en la práctica clínica cotidiana. Consideramos que **el modelo predictivo número 12** que incluye las variables que podemos considerar ejes en el diagnóstico básico

del cáncer de próstata, “PSA”, “ planimetría” y “ tacto rectal sin categorizar”, obtiene una buena verosimilitud (-2 Log Likelihood = 969) con un rendimiento diagnóstico analizado con curva COR que proporciona un excelente **área bajo curva de 0,850**.

Obviamente es sensiblemente inferior a otros modelos más complejos, pero en nuestra opinión el ajuste obtenido entre complejidad y rendimiento diagnóstico es el mejor posible. Todas las variables del modelo tienen significación estadística y los OR no difieren de los modelos univariantes con la excepción de una ligera disminución del efecto del tacto rectal.

Como se ha mencionado, la creación de un modelo de estas características permite conocer ante un paciente concreto, no la presencia o ausencia de cáncer de próstata, si no la probabilidad que tiene de padecerlo en función de las pruebas que presenta, en este caso el PSA, la planimetría y la presencia o ausencia de induración en el tacto.

La fórmula matemática a utilizar es:

$$\text{logit}(X_1, X_2, X_3) = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3$$

$$\text{OR} = e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3}$$

correspondiendo X_1 al valor del PSA en ng/ml, X_2 al valor de la planimetría en cc, X_3 al valor del tacto rectal (en este caso 0 ó 1 en función de la presencia o ausencia de induración), β_1 al coeficiente para PSA (,0059), β_2 al coeficiente de la planimetría (-,0138), β_3 el correspondiente al tacto rectal (2,2313), siendo β_0 la constante (0,9875). El valor de la planimetría es negativo al tratarse de

un factor predictivo negativo, es decir con el incremento volumétrico se disminuye la probabilidad de cáncer.

La aplicación de la fórmula descrita determinará la obtención de un valor (expresado en una cifra concreta entre 0 y 1) que se corresponde con la probabilidad buscada ante unos parámetros concretos.

A tenor del buen comportamiento del modelo en la curva de rendimiento diagnóstico podemos presumir que el valor probabilístico obtenido para cada caso en concreto tendrá una fiabilidad del 85%.

Es indudable que la creación de un modelo logístico de estas características permite la involucración del paciente en la decisión a tomar en cuanto al diagnóstico precoz del cáncer de próstata al ser conocedor de un determinado cálculo probabilístico de padecer la enfermedad.

CONCLUSIONES

1.- La tasa de detección de cáncer de próstata en nuestro área es del 38,8%.

2.- El rendimiento diagnóstico del PSA de manera aislada debe considerarse deficiente (área bajo curva de 0,700).

3.- El punto de corte de PSA para indicación de biopsia situado en 10 ng/ml nos parece el más idóneo en cuanto a rendimiento diagnóstico como test independiente.

4.- El punto de corte de PSA para indicación de biopsia por debajo de 4 ng/ml implicaría una especificidad no admisible que provocaría un importante número de biopsias innecesarias.

5.- El ajuste del PSA a la planimetría de la próstata (concepto de densidad de PSA) mejora de manera significativa la efectividad del test (área bajo curva de 0,789). Un punto de corte de 0,15 de DPSA proporciona unos adecuados valores de sensibilidad y especificidad (S= 94% y E = 21%).

6.- En nuestra experiencia el concepto de DPSA de la Zona de Transición no mejora el rendimiento diagnóstico.

7.- El tacto rectal se comporta como el test aislado con mayor valor predictivo positivo, superior al del PSA. La Ecografía Transrectal se comporta como un test con un rendimiento menor, situándose en una posición intermedia entre el tacto rectal y el PSA en cuanto a eficacia.

8.- En nuestra serie la tasa de detección de cáncer de próstata con Ecografía Transrectal negativa es del 20%. El 14% se correspondería con estadios T1c.

9.- El modelo de regresión logística univariante con mayor verosimilitud es el del “tacto rectal”, alcanzando la mayor significación cuando es categorizado por niveles. La menor la proporciona el “PSA”. Entre ambas se encuentran la “ETR”, la “edad” y la “planimetría”.

10.- De los posibles modelos multivariantes investigados, el compuesto por “PSA” “tacto rectal” y “planimetría” es el que obtiene una mayor verosimilitud y valor predictivo destacando su simplicidad de aplicación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aarnink RG, Beerlage HP, de la Rosette JJ, Debruyne FMJ, Wijstra H.: Transrectal ultrasound of the prostate: Innivations and future applications. *J Urol*, 159: 1568-1579, 1998.
- 2.- Abad F, Zuluaga A, Espuela R.: Estado actual de la ecografía prostática. *Urol Integr Invest*, 1: 257-276, 1996.
- 3.- Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E.: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil*, 22: 573, 1970.
- 4.- Adolfsson J, Ronstrom L, Lowhagen T, et al.: Deferred treatment of clinically localized low grade prostate cancer: Experience from prospective series at Karolinska Hospital. *J Urol*, 152: 1757-60, 1994.
- 5.- Albarrán J, Motz B.: Contribution à l'étude de l'anatomie macroscopique de la prostate hipertrophié. *Ann. Des. Mal. Des. Org. Urin*, 20: 769-817, 1902.
- 6.- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF.: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA*, 274: 626-631, 1995.
- 7.- Allepuz CA, Gil MJ, Blas M, Rioja C, Rioja L.: Uretrotomía interna endoscópica dirigida por ecografía transrectal. *Actas Urol Esp*, 9: 317, 1995.
- 8.- Allepuz CA, Sanz JI, Gil Sanz MJ, Plaza L, Rioja LA.: Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol*, 154: 1407, 1995.
- 9.- Allepuz CA, Gil MJ, Ibarra A, Blas M, Sanz JI, Rioja LA.: Diagnóstico precoz del cáncer de próstata en población seleccionada. Utilidad del PSAD, PSAAD y PSA ajustado a la edad en pacientes con PSA entre 4-10 ng/ml. *Actas Urol Esp*, 21 (4): 344-353, 1997.
- 10.- Allepuz CA, Sanz JI, Carela J, Benejam J, García-Miralles R, Rioja LA.: Aportación del PSA y del PSAD en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*, 21: 843-851, 1997.

- 11.- Apoorva RV, Kirk JW, Gillespie B, Oesterling JE.: A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol*, 159: 920-4, 1998.
- 12.- Armitage TG, Cooper EH, Newling WW, et al.: The value of measurements of the serum prostate specific antigen in patients with HBP and untreated prostate cancer. *Br J Urol*, 62: 584, 1988.
- 13.- Arnaiz JF, Espuela R, Noguera MA, Martínez E, Pérez JA, Guinda C.: El papel de la videocisto-uretro sonografía miccional en el estudio de la anastomosis uretrovesical tras prostatectomía radical. *Arch Esp Urol*, 48: 381, 1995.
- 14.- Arrizabalaga M, García JI, Díez JM, y cols.: Indicadores epidemiológicos del adenocarcinoma de próstata. Resultados sobre 436 pacientes. *Actas Urol Esp*, 21(9):852-861, 1997.
- 15.- Ayala AG, Ro JY, Babaian R, et al.: The prostatic capsule: Does it exist ? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 13: 21-27, 1989.
- 16.- Babaian RJ, Cams JL.: The role of PSA as part of the diagnosis triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer*, 68 (9): 2060-3, 1991.
- 17.- Babaian RJ, Miyashika H, Evans RB, Ramírez EJ.: The distribution of prostate specific antigen in medical without clinical or pathological evidence of prostate cancer: relationship with gland volume and age. *J Urol*, 147(2): 837, 1992.
- 18.- Badalament RA, Miller MC, Peller PA, et al.: An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol*, 156:1375-1380, 1996.
- 19.- Bare R, Hort L, McCollough DL.: Correlation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density with outcome on prostate biopsy. *Urology*, 43(2): 191-196, 1994.
- 20.- Barzel W, Bean M, Hillarys B, et al.: Prostatic adenocarcinoma: relationship of grade and local extent to pattern of metastasis. *J Urol*, 118: 278-282, 1977.

- 21.- Bastacky SS, Walsh PC, Epstein JI.: Needle biopsy associated tumor tracking of adenocarcinoma of the prostate. J Urol, 145: 1003, 1991.
- 22.- Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al.: Prospective evaluation of prostate specific antigen density and sistematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology, 43: 44-52, 1994.
- 23.- Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, et al.: Value systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. J Urol, 155: 605-6, 1996.
- 24.- Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH.: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol, 147: 817-821, 1992.
- 25.- Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH, Olsson TA.: An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using PSA and PSA density. Worl J Urol, 11(4): 206-213, 1993.
- 26.- Billebaud T, Villers A, Astier L, et al.: Advantage of systematic random ultrasonic-guided biopsies measurement of serum PSA level and determination of prostate volume in the early diagnosis of prostate cancer. Eur Urol, 21(1): 6-14, 1992.
- 27.- Blackwell KL, Bostwick DG, Zincke H, et al.: Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathologic stage: the influence of PSA cancer density. J Urol, 151: 1565-1570, 1994.
- 28.- Blute ML, Wilson TM.: Prostatic ultrasonography. Basic anatomy and practical application in office-based urology. 91st annual meeting Orlando, 1996.
- 29.- Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S.: Cancer statistics 1993. Cancer J Clin, 43: 7-26, 1993.
- 30.- Boronat F, Llopis B, Mompó J, Moreno F, Valls F, Jiménez F.: Posibilidades de la ecografía endocavitaria en la exploración de lapróstata y vesículas seminales. Actas Urol Esp, 8 (4): 301-307, 1984.
- 31.- Bosch JL, Hopw C, Bagma CH, Kirkels WJ, Schröder FH.: Prostate specific antigen in a community patient sample of men without prostate cancer: correlation

with prostate volume, age, volume as index and symptoms of prostatism. *Prostate*, 27 (5): 241-9, 1995.

- 32.- Bostwick DG.: Grading prostate cancer.: *Am J Clin Pathol*, 102 (4) Suppl 1:38-56, 1994.
- 33.- Brawer MK, Schifman RB, Ahmann FR, et al.: The effect of digital rectal examination on serum levels of prostate specific antigen. *Arch Pathol Lab Med*, 112: 1110, 1988.
- 34.- Brawer MK, Nagle MD, Bigler SA.: Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 38: 103, 1991.
- 35.- Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*, 147: 841-5, 1992.
- 36.- Brawer MK, Beati J, Wener MH, Vessella RL, Preston SD, Lange PH.: Screening for prostate carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol*, 150: 106-110, 1993.
- 37.- Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ.: The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol*, 150: 369-373, 1993.
- 38.- Brawer MK, Chetner MP.: Ultrasonography of the prostate and biopsy. In *Campbell's Urology*. Edited by PC Walsh et al. 7th edition; W.B. Saunders Company, 1998.
- 39.- Brawley OW, Knopf K, Merrill R.: The epidemiology of prostate cancer part II: descriptive epidemiology. *Semin-Urol-Oncol*, 16 (4) :187-192, 1998.
- 40.- Brooman PJ, Griffiths GN, Roberts EE, Peeling WB, Evans KT.: Perrectal ultrasound in the investigation of prostate disease. *Clinical Radiology*, 32: 669-676, 1981.
- 41.- Cadeddu JA, Pearson JD, Partin AW, Epstein JI, Carter HB.: Relationship between changes in prostate specific antigen and prognosis of prostate cancer. *Urology*, 42: 383-9, 1993.

- 42.- Carter HB, Hamper UM, Sheth S, et al.: Evaluation of transrectal ultrasound in the detection of prostate cancer. *J Urol*, 142: 1008-1010, 1989.
- 43.- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al.: Longitudinal evaluation of prostate specific antigens levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267: 2215-9, 1992.
- 44.- Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al.: Prostate specific antigen variability in men without prostate cancer. The effect of sampling interval and number of repeat measurements on prostate-specific antigen velocity. *Urology*, 45: 591-6, 1995.
- 45.- Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos CH, Catalona WJ.: Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen of 4 ng/ml or less. *J Urol*, 161(3): 835-9, 1999.
- 46.- Castiñeiras J, López A, Cabello P, Sánchez del Pino MJ.: Abscesos de próstata: ecografía endocavitaria y drenaje ecodirigido. *Actas Urol Esp*, 15(3):293-9, 1991.
- 47.- Castiñeiras J, Varo C, Castro C, y cols.: Complicaciones de la biopsia transperineal ecodirigida de la próstata. *Actas Urol Esp*, 19(7): 544-8, 1995.
- 48.- Catalona WJ, Stein AJ, Feil WR.: Grading error in prostate cancer needle biopsies: relation to the accuracy of tumor grading predicting pelvis lymph node metastases. *J Urol*, 127: 919-922, 1982.
- 49.- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter trial of 6.630 men. *J Urol*, 151: 1283, 1994.
- 50.- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer. *J Urol*, 152: 2032-6, 1994.
- 51.- Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al.: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer. *J Urol*, 152: 2037-2042, 1994.
- 52.- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW.: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through PSA-based screening. *JAMA*, 271(3):192-3, 1994.

- 53.- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse G, Ratliff TL.: Increased specificity of PSA screening through measurement of free PSA in serum. *J Urol*, 153: 312 A, 1995.
- 54.- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al.: Evaluation of percentage of free PSA to improve specificity in a prostate cancer screening. *JAMA*, 18: 1214-1220, 1995.
- 55.- Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK.: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. *JAMA*, 277 (18): 1452-5, 1997.
- 56.- Chaabouni MN, Pfeifer P, Ferrandis Ph et al.: Place de la ponction transrectale échoguidée dans le traitement des abcès prostatiques. *Ann Urol*, 28: 24, 1994.
- 57.- Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ.: Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol*, 158 (6): 2180-1, 1997.
- 58.- Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW.: Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol*, 142: 1302-4, 1989.
- 59.- Chodak GW.: The role of watchful in the management of localized prostate cancer. *J Urol*, 152: 1766-8, 1994.
- 60.- Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *New Engl J of Med*, 330: 242-8, 1994.
- 61.- Chybowski, FM, Bergstrhal EJ, Oesterling JE.: The effect of serum specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*, 148: 83-6, 1992.
- 62.- Christensson A, Björk T, Nilsson O, et al.: Serum prostate specific antigen complexed to alfa1-antichymotrypsin is an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 150: 100-105, 1993.
- 63.- Coffield KS, Speights VO, Brawn PN, Riggs MW.: Ultrasound detection of prostate cancer in postmortem specimens with histological correlation. *J Urol*, 147:822-6, 1992.
- 64.- Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG.: Early detection on prostate cancer. Part 1: Prior probability and effectiveness of test. *Annals Int Med* 126 (5): 394-406, 1997.

- 65.- Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke RP, Hammerer PG, Huland H.: Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol*, 159:2023-9, 1998.
- 66.- Cookson MS, Floyd MK, Ballt P, Miller EK, Sarodsky MF.: The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examination and intermediate prostate specific antigen. *J Urol*, 154(3): 1070-3, 1995.
- 67.- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al.: Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J. Urol*, 139: 758-761, 1988.
- 68.- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*, 143: 1146, 1990.
- 69.- Cooperative Group for Diagnosis of Prostate Cancer.: A multicenter study on the detection of prostate cancer by digital rectal examination and PSA in men with and without urinary symptoms. *Eur Urol*, 32 (2): 133-9, 1997.
- 70.- Crawford DE, Schutz MJ, Clejan S, et al.: The effect of digital rectal examination on prostate specific antigen levels. *JAMA*, 267: 2227, 1992.
- 71.- Crawford DE, Hirano D, Werahera NP, et al.: Computer modeling of prostate biopsy: Tumor size and location - not clinical significance- determine cancer detection. *J Urol*, 159: 1260-4, 1998.
- 72.- Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE.: The volume of prostate cancer in biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. *J Urol*, 153: 1543-8, 1995.
- 73.- Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC.: Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echogenic appearance of early carcinoma. *Radiology*, 158: 97, 1986.

- 74.- Dalkin BL, Ahmann F, Kopp JB, et al.: Derivation and application of upper limits for prostate specific antigen in men aged 50-75 years with no clinical evidence of prostate carcinoma. *Br J Urol*, 76: 346-350, 1995.
- 75.- Daneshgari F, Taylor GD, Miller GJ, Crawford DE.: Computer simulation of the probability of detecting low volume carcinoma of the prostate with six random systematic core biopsies. *Urology*, 45 (4): 604-9, 1995.
- 76.- Daniels GF, McNeal JE, Stamey TA.: Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *J Urol*, 147: 870-4, 1992.
- 77.- Desmond PM, Clark J, Thompson IM, Zeidman EJ, Mueller EJ.: Morbidity with contemporary prostate biopsy. *J Urol*, 150: 1425-6, 1993.
- 78.- Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, et al.: Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Ins*, 87: 175-182, 1995.
- 79.- Dijkman GA, Debruyne FMJ.: Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol*, 30:281-295, 1996.
- 80.- Djavan B, Kadesky K, Klopukh P, Marberger M, Roebhron CG.: Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-Gauge biopsing needles poorly predict Gleason score of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*, 33 (3): 261-270, 1998.
- 81.- Drago JR, York JP.: Prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal echography in predicting probability of prostate cancer. *J Surg Oncol*, 49(3): 172-5, 1992.
- 82.- Egawa S, Suyama K, Ohori M, et al.: Early detection of prostate cancer. Results of a prostate specific antigen-based detection program in Japan. *Cancer*, 76(3): 463-472, 1995.
- 83.- Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK.: Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate antigen, digital examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*, 152: 1520-5, 1994.
- 84.- Ellis WJ, Brawer MK.: The significance of isoechoic prostate carcinoma. *J Urol*, 152: 2304-7, 1994.

- 85.- Ellis WJ, Brawer MK.: Repeat prostate needle biopsy: who needs it?. J Urol, 153: 1496-8, 1995.
- 86.- Epstein JI, Steinberg GD.: The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume and stage of the biopsied and multifocal tumor. Cancer, 66 (9): 1927- 1932, 1990.
- 87.- Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC.: Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. J Urol, 149: 1040, 1993.
- 88.- Epstein JI, Bizoh G, Walsh PC.: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer, 71: 3582-3593, 1993.
- 89.- Epstein JI, Walsh PC, Blender CB.: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer; The John Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). J Urol, 152: 1721-9, 1994.
- 90.- Epstein JI, Walsh, PC, Carmichael M, Blender CB. : Pathological and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA, 271: 368-374, 1994.
- 91.- Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB.: Use of repeat and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. J Urol, 158: 1886-1890, 1997.
- 92.- Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, et al.: Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostate cancer. J Urol, 138: 1181, 1987.
- 93.- Eskew LA, Bare RL, McCullough DL.: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol, 157: 199-203, 1997.
- 94.- Espuela R, Zuluaga A, Noguerras M, Passas J.: Papel del ultrasonido en la evaluación de la patología prostática. Revisión de la literatura. Actas Urol Esp, 6 (3): 133-142, 1982.

- 95.- Espuela R, Nogueras M, Abad F, y cols.: Ecografía transrectal de próstata: Evaluación actual. Arch Esp Urol, 12: 134-9, 1988.
- 96.- Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al.: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer- part III : quantifying the link between population PSA testing and recent declines in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst. 91(12): 1033-9, 1999.
- 97.- Fernández de Arjona M, Romero JC, Teba F, Peinado F, Rabadán M, Herrero L, Pereira I.: Índice de edad de PSA vs densidad de PSA. Dos nuevos instrumentos en la detección del carcinoma prostático. Actas Urol Esp, 19 (3): 187-191, 1995.
- 98.- Fernández I, Ruiz JL, Llorente C, y cols.: Técnica de la ecografía transrectal en la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina. Arch Esp Urol, 48: 185, 1995.
- 99.- Fernández I, Ruiz JL, Llorente C, y cols.: Rendimiento de la biopsia transrectal ecodirigida en el diagnóstico del carcinoma de próstata. Arch Esp Urol, 48 : 587-594, 1995.
- 100.- Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahman FR.: Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. J Urol, 152: 1506, 1994.
- 101.- Fleshner EN, O'Sullivan M, Fair WR.: Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. J Urol, 158: 505-9, 1997.
- 102.- Fleshner EN, Fair WR.: Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. J Urol, 157: 556-8, 1997.
- 103.- Francks LM.: Bening nodular hyperplasia of the prostate. A review. Ann R Coll Surg Engl, 14: 92, 1954.
- 104.- Franks LM.: Latent carcinoma of the prostate. J Path and Bact, 68: 603, 1954.
- 105.- Frazier HA, Humprey PA, Buchette JL, Paulson DF.: Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. J Urol, 147: 246-8, 1992.

- 106.- Fritzsche PJ, Axford PD, Ching VC, Rosenquist RW, Moore R.: Correlation of sonographic findings in patients with suspected and unsuspected prostate disease. *J Urol*, 130: 272-4, 1983.
- 107.- Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ.: A prospective evaluation of plasma prostate specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA*, 273:289-294, 1995.
- 108.- Garnett JE, Oyasu R, Grayhack JT.: The accuracy of diagnosis biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 131: 690-3, 1984.
- 109.- Gelabert A, Arango O, Galcerán JC, y cols.: Diagnóstico precoz por cribado oportunístico en cáncer de próstata. Resultados de un año de protocolo. Comparación con datos histórico. *Actas Urol Esp*, 21 (9): 835-842, 1997.
- 110.- Gerber GS, Thompson IM, Thisted R, ChodaK GW.: Disease specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *JAMA*, 269: 61, 1993.
- 111.- Gil-Vernet S.: *Patología Urogenital: Biología y Patología de la próstata*. Madrid: Paz-Montalvo, 1 (2), 1953.
- 112.- Gleason DF.: A histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*, 23: 273-9.
- 113.- Glenski WJ, Malek RS, Myrtle JF, Oesterling JE.: Sustained, substantially increased concentration of prostate specific antigen in the absence of malignant disease: an unusual clinical scenario. *Mayo Clin Pro*, 67: 249, 1992.
- 114.- Gohji K, Morisue K, Kizaki T, Fujii A.: Correlation of transrectal ultrasound imaging and the results of systematic biopsy with pathological examination of radical prostatectomy specimens. *Br J Urol*, 75: 758-765, 1995.
- 115.- Gohji K, Nomi M, Egawa S, et al.: Detection of prostate carcinoma using prostate specific antigen its density and the density of transition in japanesse men with intermediate serum prostate specific antigen concentration. *Cancer*, 79: 1969-1975, 1997.

- 116.- Goldstone LM, Egawa S, Scardino PT.: Prostate cancer: echo characteristics, tumor location and tumor size. En Resnick MI (dir): Prostatic ultrasonography. Filadelfia BC Decker Publishing Co, 55-70. 55-70,1990.
- 117.- Golz R, Shubert GE.: Prostate specific antigen: immunoreactivity in urachal remanents. J Urol 1480, 1989.
- 118.- Gómez Veiga F, García C, Cantada V, González Martín M.:Punción ecodirigida con pistola para extraccion de sondas uretrales de balón retenidas. Arch Esp Urol, 48: 79, 1995.
- 119.- Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.: Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of sistematic biopsies. J Urol, 156: 1059- 1063, 1996.
- 120.- Griffiths GJ, Clements R, Jones DR, Roberts EE, Peeling WB, Evans KT.: The ultrasound appearances of prostatic cancer with histological correlation. Clin Radiol, 38: 219-227, 1987.
- 121.- Gustafsson O, Norming U, Almgard L, et al.: Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: A study of a randomly selected population of 2.400 men. J Urol, 148:1827-1831, 1992.
- 122.- Hammerer RK, Huland H.: Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J Urol, 151: 99-102, 1994.
- 123.- Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, Holtz PM, Epstein JI.: Capsular transgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal US with pathologic correlaton. Radiology, 178: 791-5, 1991.
- 124.- Hamphrey PA, Frazier AH, Vollmer RE, et al.: Stratification of pathologic features in radical prostatectomy specimens that are predictive of elevated initial posoperative PSA levels. Cancer, 71: 1821-7, 1993.
- 125.- Hankey BF, Feuer EJ, Limin X, et al.: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer-part II: evidence of effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality and survival rates. J Nat Can Ins; 91(12): 1017-1024, 1999.

- 126.- Hanley JA, McGregor G.: Screening for cancer of the prostate: an evaluation of benefits, unwanted health effects and cost. Conseil d'évaluation des technologies de la santé de Québec. Montreal: CETS, 1995
- 127.- Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyara T.: Some physio-chemical characteristics of gamma seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretions. Jap J Legal Med, 25: 322, 1971.
- 128.- Harada K, Igari D, Tanahashi Y.: Gray scale transrectal ultrasonography of the prostate. J Clin Ultrasound, 7: 45-49, 1979.
- 129.- Hardeman SW, Causey JQ, Hickey DP, Soloway MS.: Transrectal ultrasound for staging prior to radical prostatectomy. Urology, 34(4): 175-180, 1989.
- 130.- Hasegawa Y, Sakamoto N.: Correlation between ultrasonic appearance and histology of periprostatic tissue. Eur Urol, 24: 66-71, 1993.
- 131.- Hastak S, Gammelgaard J, Holm H.: Ultrasonically guided transperineal biopsy in the diagnosis of prostatic carcinoma. J. Urol, 128: 69-71, 1982.
- 132.- Herranz F, Díez JM, Verdú F, y cols.: Rendimiento de la ecografía transrectal en el diagnóstico de cáncer de próstata en los varones con tacto rectal anormal. Arch Esp Urol, 49: 389-397, 1996.
- 133.- Herranz F, Rodríguez E, Díez JM, y cols.: Morbilidad y tolerancia de la biopsia ecodirigida de la próstata. Actas Urol Esp, 20: 858-866, 1996.
- 134.- Herranz F, Verdú F, Díez JM, y cols.: Variabilidad en el tacto rectal de la próstata entre distintos grupos de observadores. Actas Urol Esp, 20: 873-6, 1996.
- 135.- Herranz F, Verdú F, Díez JM, y cols.: Rendimiento de la ecografía transrectal en el diagnóstico de cáncer de próstata en los pacientes sintomáticos con tacto rectal normal. Actas Urol Esp, 21 (6): 565-57, 1997.
- 136.- Herranz F, Díez JM, Verdú F, y cols.: Eficacia de la Ecografía transrectal en el estadiaje local del cáncer de próstata. Actas Urol Esp, 21: 590-7, 1997.

- 137.- Herranz F, Verdú F, Díez JM, y cols.: Rendimiento de la biopsia transrectal ecodirigida en el diagnóstico del cáncer de próstata en los pacientes sintomático. Arch Esp de Urol; 50 (3): 283-8, 1997.
- 138.- Herranz F: Ecografía Transrectal de Próstata. En Ediciones Doyma S.A. 1998.
- 139.- Herrero JA, Montes MJ, Paez A, Sánchez E, Moreno JA, Berenguer A.: Screening del cáncer de próstata: estudio de una población española. Arch Esp Urol, 49: 595-606, 1996.
- 140.- Hodge RK, McNeal JE and Stamey TA.: Ultrasound- guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol, 142: 66-70, 1989.
- 141.- Hodge RK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol, 142: 71-5, 1989.
- 142.- Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ.: Clinical use of prostate specific antigen with prostate cancer. J Urol, 142: 1011, 1989.
- 143.- Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L, et al. : Magnetic resonance imaging of clinically localized prostate cancer. J Urol, 159: 915-9, 1998.
- 144.- Isa Kroon WA, Robles JE, de Castro F, Abad JI, Zudaire JJ, Berian JM.: Diagnóstico del cáncer de próstata mediante la determinación sérica de antígeno prostático específico, tacto rectal y ecografía transrectal. Actas Urol Esp, 17 (6): 341-6, 1993.
- 145.- Jiménez Cruz JF, Vera CD, Broseta E.: Antígeno prostático específico y otros marcadores. Tema monográfico LIV Congreso Nacional de Urología, 1994.
- 146.- Johansson JE.: Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. J Urol, 152: 1753-6, 1994.
- 147.- Jones DR, Griffiths GJ, Parkinson MC, Evans KT, Roberts EE, Davies RL.: The structure of prostatic disease in cadaver specimens.

- 148.- Kabalin JN, Hodge KK, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA.: Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J Urol*, 142: 326, 1989.
- 149.- Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, Freiha FS, Stamey TA.: Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology morphometric observations. *J Urol*, 141: 1091-4, 1989.
- 150.- Kalish J, Adams A, Cooner WH, Graham SD.: Comparison of PSAD and PSAT in benign and malignant prostate disease. *J Urol*, 149: 414 A, 1993.
- 151.- Kalish J, Cooner WH, Graham SD.: Serum prostate specific antigen adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume PSAD in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 43: 601-6, 1994.
- 152.- Kamoshida S, Tsutsumi Y.: Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostatic specific antigen: distribution in cloacogenic glandular epithelium. *Human Pathol*, 21: 1108, 1990.
- 153.- Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al: Outcome of sextant biopsies according to gland volume. *Urology*, 49: 55-9, 1997.
- 154.- Karakiewicz PI, Aprikian AG, Meshreff AW, Bazinet M.: Computer-assisted comparative analysis of four sector and six-sector biopsies of the prostate. *Urology*, 48: 747-750, 1996.
- 155.- Kaye KW, Ritcher L.: Ultrasonographic anatomy of normal prostate gland: reconstruction by computer graphics. *Urology*, 35 (1): 12- 17, 1990.
- 156.- Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS.: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated prostate specific antigen values. *J Urol*, 151: 1571-4, 1994.
- 157.- Keetch DW, Catalona WJ.: Prostate transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen. *J Urol*, 154: 1795-7, 1995.
- 158.- Kelly IM, Lees WR, Rickards D.: Prostate cancer and the role of doppler color US. *Radiology*, 189 (1): 153-6, 1993.

- 159.- King W, Wiljemeyer RM, Boyce WH, McKinney WM.: Current status of prostatic echography. JAMA, 226: 444, 1973.
- 160.- Kirollos MM.: Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate specific antigen and age. J Urol, 158: 143-5, 1997.
- 161.- Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE.: Ability of preoperative serum prostate specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Urology, 41: 207-216, 1993.
- 162.- Kojima M, Babaian RJ.: Algorithms for early detection of prostate cancer. Current state of the art. Cancer, 75: 1860-8, 1995.
- 163.- Kojima M, Troncoso P, Babaian RJ.: Use of prostate specific antigen and tumor volume in predicting needle biopsy grading error. Urology, 45(5): 807-812, 1995.
- 164.- Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM. : Quantitation of prostate specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res, 40: 46-58, 1980.
- 165.- Lalander H, Johansson S, Tiellet.: The histology of the dorsal, lateral and medial prostatic lobes in man. Invest Urol, 18: 479, 1981.
- 166.- Lange PH, Narayan P.: Staging and undergrading of prostate cancer. Urology, 21: 113-8, 1983.
- 167.- Lankford SP, Peters KL, Elser RC.: Potential effects of age specific reference ranges for serum prostate specific antigen. Eur Urol, 27 (3): 182-6, 1995.
- 168.- Lee F, Gray JM, McLeary RD, et al.: Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology and staging. Prostate, 7: 117-129, 1985.
- 169.- Lee F, Gray JM, McLeary RD, et al.: Prostatic evaluation by transrectal sonography: criteria for diagnosis of early carcinoma. Radiology, 158:91-5, 1986.
- 170.- Lee F, Littrup PI, Torp-Pedersen S, McLeary RD, Kumasaka GH, Borlasa GS.: Transrectal ultrasound of prostate cancer with use of transrectal guidance and an automatic biopsy system. Radiology, 165(p): 215, 1988.

- 171.- Lee F, Torp Pedersen ST, Carroll JT, et al.: Use of transrectal ultrasound and prostate specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology (Suppl)* 34: 4, 1989.
- 172.- Lee F, Torp-Pedersen S, Siders DB, Littrup P, McLeary D.: Transrectal ultrasound in the diagnosis and stage of prostate carcinoma. *Radiology*, 170: 609-615, 1989.
- 173.- Lee JY.: Technical tip: Transperineal ultrasound guided needle biopsy of the prostate in the postproctocolectomy patient. *J Endourol*, 7: 75-7, 1993.
- 174.- Lepor H, Owens RS, Rogenes V, Kuhn E.: Detection of prostate cancer in males with prostatism. *Prostate*, 25(3):132-140, 1994.
- 175.- Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H.: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol*, 159: 471-6, 1998.
- 176.- Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurel CB. Seminal vesicle secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest*, 80: 281-5, 1993.
- 177.- Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P.: Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology*, 48: 757-761, 1996.
- 178 Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, et al.: Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. *Cancer*, 74(12):3146-58, 1994.
- 179.- Lubke WL, Optenberg SA, Thompson IM.: Analysis of the first -year cost of a prostate cancer screening and treatment program in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* , 86:1790, 1994.
- 180.- Lui PD, Terris MK, McNeal JI, Stamey TA.: Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol*, 153: 1000-3, 1995.

- 181.- Lujan M, Páez A, Sánchez E, Herrero A, Martín E, Berenguer A.: Prostate specific antigen variation in patients without clinically evident prostate cancer. *J Urol*, 162 (4): 1311-4, 1999.
- 182.- Lundwall A, Lilja H.: Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett*, 214: 317-322, 1987.
- 183.- Lynn AG, Ries MS.: NCI Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programm ranking for top five cancers based on rates in 1992. *J Natl Cancer Inst*, 87:1048, 1995.
- 184.- Maeda H, Harai Y, Ishitoya S, Okuwoka, Haoki Y, Okada T.: Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 158 (6): 2193-6, 1997.
- 185.- Mandel K, Partin AW, Phil G, Epstein J, Stuz, Man R, Carter HB, Walsh PC.: PSA density in HBP: correlation with stromal epithelial ratios and influence of age. *J Urol*, 149: 943, 1993.
- 186.- Mayayo Dehesa T.: Biopsia prostática transrectal ecodirigida. *Arch Esp Urol*, 46: 849, 1993.
- 187.- McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al.: Molecular forms of prostate specific antigen and the human Kallikrein gene family: a new era. *Urology*, 45: 729-744, 1995.
- 188.- 1.-McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*, 49 : 347-357, 1968.
- 189.- McNeal JE.: Origin and developpement of carcinoma in the prostate. *Cancer*, 23:24, 1969.
- 190.- McNeal JE.: Origin and evolution of bening prostatic enlargement. *Invest Urol* 15: 340-345, 1978.
- 191.- McNeal JE.: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, 2: 35-49, 1981.
- 192.- McNeal JE. Normal histology of the prostate.: *Am J Surg Pathol*, 12(8): 619-633, 1988.

- 193.- McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA.: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 12 (12): 897-906, 1988.
- 194.- McNeal JE, Villers A, Redwine EA, et al.: Capsular penetration in prostate cancer: significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol*, 14: 240- 7, 1990.
- 195.- McNeal JE, Noldus J.: Limitations of transition zone needle biopsy findings in the prediction of transition zone cancer and tissue composition of benign prostate hyperplasia. *Urology*, 48: 751-6, 1996.
- 196.- McSherry SA, Levy F, Schiebler ML, Keefe B, Dent GA, Mohler JL.: Preoperative prediction of pathological tumor volume and stage in clinically localized prostate cancer: comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Urol*, 146: 85-9, 1991.
- 197.- Martín E, Luján M, Sánchez E, Herrero A, Páez A, Berenguer A.: Final results of a screening campaign for prostate cancer. *Euro Urol*, 35:26- 31, 1999.
- 198.- Martín JF: History of ultrasound. In : *Ultrasound in Urology*, 2nd ed. Edited by M.I Resnick and R.C. Sanders. Baltimore: the Williams and Wilkins Co, chap 1: 1-12, 1984.
- 199.- Martínez de Hurtado J, Chéchile G, Villavicencio, H.: Diagnóstico precoz del cáncer de próstata: Estado actual. *Med Clin (Barc)*, 102:708-714, 1994
- 200.- Martínez de Hurtado J, Chéchile G, Villavicencio H.: Tacto rectal, antígeno prostático específico y ecografía transrectal en el diagnóstico del cáncer prostático. *Arch Esp de Urol*, 48 (3): 247-259, 1995.
- 201.- Meshref AW, Bazinet M, Trudel C, et al.: Role of prostate specific antigen density after applying age- specific prostate specific antigen reference ranges. *Urology* , 45: 972-9, 1995.
- 202.- Mettlin CJ, Littrup PJ, Kane RA et al.: Relative sensibility and specificity of serum prostate antigen level compared with age-referred PSA, PSA density and PSA change. *Cancer*, 43:42, 1993.

- 203.- Mettlin CJ, Murphy GP, Babaian RJ, et al.: Observations on the early detection of prostate cancer from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*, 80(9): 1814-7, 1997.
- 204.- Mills SE, Fowler JE. : Gleason histologic grading of prostate carcinoma; correlations between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer*, 57: 346-9, 1986.
- 205.- Montironi R, Schulman CC.: Precursores del cáncer prostático: progresión, regresión y quimiopreención. Una revisión editorial. *Eur Urol*, 4: 101-5 (ed. española), 1997.
- 206.- Morgan TO, McLeod DG, Leifer ES, Murphy GP, Moul JW.: Prospective use of free prostate specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate specific antigen. *Urology*, 48 (6A): 76-80, 1996.
- 207.- Morote J, Ruibal A.: El antígeno prostático específico: nuevo marcador tumoral. *Med Clin*, 85: 801-804, 1985.
- 208.- Morote J, Genollar J.: Valor del antígeno prostático específico en patología urológica. *Arch Esp Urol*, 38: 562, 1985.
- 209.- Morote J, Segura RM, de Torres JA, Soler A.: Comportamiento del antígeno prostático específico en el tejido prostático: su correlación con la fosfatasa ácida. *Actas Urol Esp*, 11: 180-3, 1987.
- 210.- Morote J, Raventós CX, Lotente JA, López MA, Encabo, de Torres JA, Andreu J.: Comparison of percent free PSA and PSA density as methods to enhance specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and PSA between 4,1 and 10 ng / ml. *J Urol*, 158 (2): 502-4, 1997.
- 211.- Moul JW, Bauer JJ, Srivastava S, Colon E, Ho CK, Sesterhenn IA, McLeod DG.: Perineal seeding of prostate cancer as the only evidence of clinical recurrence 14 years after needle biopsy and radical prostatectomy: molecular correlation. *Urology*, 51: 158-160, 1998.
- 212.- Mukamel E, Hannah J, Barbarie Z, deKernion JB : The value of computerized tomography scan and magnetic resonance imaging in staging prostate carcinoma: Comparison with the clinical and histological staging. *J Urol*, 136: 590-5, 1986.

- 213.- Narayan P, Jajodia P, Stein R.: Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: superior accuracy to fine needle aspiration. *J Urol*, 145: 795-7, 1991.
- 214.- Narayan G, Gajendran V, Taylor SP et al.: The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative PSA and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*, 46: 205-212, 1995.
- 215.- Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, et al.: Prostate specific antigen and prostatitis: effect of prostatitis on serum PSA in the human and non-human primate. *Prostate*, 20: 105, 1992.
- 216.- Noguera MA, Martínez E, Arbej JA, Arnaiz F, Espuela R, Mayor V.: Ecografía transrectal y cáncer de próstata. *Urol Integr Invest*, 1: 277-287, 1997.
- 217.- Noldus J, Stamey TA.: Histological characteristics of radical prostatectomy specimens in men with a prostate specific antigen of 4 ng/ml or less. *J Urol*, 151: 441-3, 1996.
- 218.- O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE.: Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol*, 158 (3):87-698, 1997.
- 219.- Oesterling JE, Chang DW, Epstein JI, et al.: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*, 139: 766-772, 1988.
- 220.- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al.: Serum prostatic specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860, 1993.
- 221.- Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ, et al.: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community based cohort of men. *J Urol*, part 2, 149, 412 A abstract 799, 1993.
- 222.- Ohori M, Shinohara K, Wheller TM, Aihara M, Wessels EC, Cartes S, Scardino PT.: Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: a clinicopathological study. *Br J Urol*, 72: 799-808, 1993.

- 223.- Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK et al.: Pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnosis tests. *J Urol*, 152: 1714-1720, 1994.
- 224.- Ohori M, Egawa S, Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT.: Detection of microscopic extracapsular extension prior to radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Br J Urol*, 74: 72-9, 1994.
- 225.- Ohori M, Dunn JK, Scardino PT.: Is PSA density more useful than PSA levels in the diagnosis of prostate cancer ?. *Urology*, 46(5): 666-671, 1995.
- 226.- Papsidero LD, Kuriyama M, Wang MC, et al.: Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells. *J Natl Cancer Inst*, 66: 37-42, 1981.
- 227.- Parker SH, Hopper KD, Yakers W, Gibson MD, Ownbey JL, Carter TL.: Image-directed percutaneous biopsies with a biopsy gun. *Radiology*, 171: 663-9, 1988.
- 228.- Parra RO, Wolf RM, Huben RP.: The use of transrectal ultrasound in the detection and evaluation of local pelvic recurrences after a radical pelvic operation. *J Urol*, 144: 707, 1990.
- 229.- Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al.: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*, 143: 747-752, 1990.
- 230.- Partin AW, Pound CL, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC.: Serum PSA after radical anatomic prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am*, 20: 713, 1993.
- 231.- Partin AW, Yoo J, Ballentine Carter H, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. : The use of prostate specific antigen clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*, 150: 110-4, 1993.
- 232.- Partin AW, Oesterling JE.: The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol*, 152: 1358-1368, 1994.

- 233.- Passas Martínez J.: Investigación del estadio infiltrativo de los tumores intravesicales mediante ecografía intravesical. Tesis doctoral Universidad de Granada, 1989.
- 234.- Passas J, Rodríguez A, Leiva O.: Correlaciones volumétricas del adenoma prostático mediante ecografía transrectal. *Actas Urol Esp*, 18 (supl): 365-8, 1994.
- 235.- Passas J, Rodríguez A, Leiva O.: Estadíaje del cáncer prostático: biopsia extraprostática. *Urología y Docencia*, 7-19, 1998.
- 236.- Paulson D, Biserchia B, Garner W.: Predictors of lymphatic spread in prostatic carcinoma: Urooncology Research Group Study. *J Urol*, 123: 697-9, 1980.
- 237.- Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, Marsh WL, Badalament RA.: Sextant prostate biopsies: A histological correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995; 75: 530-8.
- 238.- Perachino M, Ciolo L, Babetti, et al.: Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *Eur Urol*, 32:155-9, 1997.
- 239.- Perrapato SD, Carothers GG, Maatman TJ, Soechtig CE.: Comparing clinical staging plus transrectal ultrasound with surgical-pathologic staging of prostate cancer. *Urology*, 33(2): 103-5, 1989.
- 240.- Perrotti M, Pantuck A, Farhang Rabbani, Ron S Israeli, Weiss RE.: Review of staging modalities in clinically prostate cancer. *Urology*, 54 (2): 208-214, 1999.
- 241.- Pontes JE, Eisenkraft S, Watanabe H, Ohe H, Saitoh M, Murphy GP.: Preoperative evaluation of localized prostate carcinoma by transrectal ultrasonography. *J Urol*, 134: 289-291, 1985.
- 242.- Potosky AL, Miller BA, Albersten PC, Kramer BS.: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA*, 273:548-552, 1995.
- 243.- Presti JC, Hricak H, Narayan PA, et al. : Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *Am J Roentgenol*, 166: 103-108, 1996.

- 244.- Quinn SF, Franzini DA, Demlow TA, Rosencrantz DR, Kim J, Hanna RM, Szumowwksi J.: MR imaging of prostate cancer with an endorectal surface coil technique: Correlation with whole-mount specimens. *Radiology*, 190: 323-7, 1994.
- 245.- Radge H, Aldape HC; Blasco JC.: Biopsy: an automatic needle biopsy device- its use with an 18-6 Trucut needle (Biopsy cut) in 174 consecutive prostate core biopsies. *Endosonographie*, 3-5, 1987.
- 246.- Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Meulmans A, Toublanc M, Boccon-Gibod L.: Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology*, 44: 371-6, 1994.
- 247.- Reigman PH, Vliestr RJ, Suurmeijer L, Cleutjens CB, Trapman J.: Characterization of human kallikrein locus. *Genomics*, 14: 6-11, 1992.
- 248.- Renfer LG, Kiesling VJ, Kelley J, Vaccaro JA, Belville WD.: Digitally-directed transrectal biopsy using biopsy gun versus transrectal needle aspiration: comparison of diagnostic yield and comfort. *Urology*, 38(2): 108-112, 1991.
- 249.- Renfer LG, Schow D, Thompson IM, Optenberg S.: Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy?. *J Urol*, 154: 1390, 1995.
- 250.- Resnick MI.: Endorectal sonography of the prostate: clinical implications. *AJR*, 148: 1137-1142, 1987.
- 251.- Resnick MI.: Transrectal ultrasound guided versus digitally directed prostate biopsy: a comparative study. *J Urol*, 139:754, 1987.
- 252.- Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR et al.: Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 42: 365, 1993.
- 253.- Rifkin MD, Kurtz AB, Choi HU, Goldberg AB.: Endoscopic ultrasound evaluation of the prostate using a transrectal probe: prospective evaluation and acoustic characterization. *Radiology*, 149: 265-271, 1983.

- 254.- Rifkin MD, Friedland GW, Shor Liffe L.: Prostatic evaluation by transrectal endosonography: detection of carcinoma. *Radiology*, 158: 85, 1986.
- 255.- Rifkin MD, McGlynn ET, Hong Choi.: Echogenicity of prostate carcinoma correlated with histologic grade and stromal fibrosis: endorectal ultrasound studies. *Radiology*, 170: 549-552, 1989.
- 256.- Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA et al.: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer: Results of a multiinstitutional cooperative trial. *N Engl J Med* , 323: 661-6, 1990.
- 257.- Roehrborn CG, Pickins CG, Carmody T.: Variability of repeated PSA measurements within less than 90 days in a whole defined patient population. *Urology*, 47 (1): 59-66, 1996.
- 258.- Rommel FM, Augusta VE, Bresling JA, et al.: The use of prostate specific antigen and prostate antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol*, 151: 88-93, 1994.
- 259.- Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Kaukaas S.: Transrectal ultrasonography to asses local extent of prostate cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol*, 73: 65-9, 1994.
- 260.- Salo JO, Rannikos, Makinen J, Lehtonen T.: Echogenic structure of prostate carcinoma imaged in radical prostatectomy specimens. *Prostate*, 10: 1-9, 1987.
- 261.- Sánchez-Chapado M, Angulo JC, Ibarburen C, y cols.: Comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography and multicoil magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of prostate cancer. *Eur Urol*, 32: 140-149, 1997.
- 262.- Sanz JI, Allepuz C, Gil MJ, y cols.: Diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Análisis de cinco años. *Actas Urol Esp*, 21: 837-834, 1997.
- 263.- Sattar AA, Noël J-C, Vanderhaeguen J-J, Schulman CC, Wespes E.: Prostate capsule: computerized morphometric analysis of its components. *Urology*, 46: 178, 1995.

- 264.- Scardino, PT.: Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 16: 635, 1989.
- 265.- Schröder FH, Hermanek P, Denis L, et al.: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate*, 4(suppl): 129-138, 1992.
- 266.- Schröder FS.: Prostate cancer: To screen or not to screen ?. *BMJ*, 306: 407-8, 1993.
- 267.- Schröder FH, Danwish RA, Guirkells WJ, et al.: European randomized study of screening for prostate cancer a Rotterdam pilot studies. *Int-J-Cancer* 65(2): 145-151, 1996.
- 268.- Seaman E, Whang MW, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC.: PSA density (PSAD): role in patients evaluation management. *Urol Clin North Am*, 20: 653-663, 1993.
- 269.- Selly S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillat D.: Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technology Assessment*, 1(2):1-96, 1997.
- 270.- Shapiro A, Lebensart PD, Pode D, Bloom RA.: The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol*, 67:668-671, 1994.
- 271.- Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT.: Ultrasonic detection of non palpable seminal vesicle invasion: a clinicopathological study. *J Urol*, 139: 313 A (abst 603), 1988.
- 272.- Shinohara K, Presti JC, Ingerman A.: Local recurrence after radical prostatectomy: Characteristics in size, location and PSA. *J Urol*, 151(Suppl): 256 A, 1994.
- 273.- Shinohara K, Wolf JS, Narayan P, Carrol P.: Comparison of prostate specific antigen with prostate specific antigen density for 3 clinical applications. *J Urol* 152, 120-123, 1994.
- 274.- Sinha AA, Wilson MJ, Gleason DF.: Immunoelectron microscopic localization of prostate specific antigen in human prostate by the protein A-gold complex. *Cancer*, 60: 1288-1294, 1987

- 275.- Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, et al.: Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multiinstitutional trial. *J Urol*, 157: 902-6, 1997.
- 276.- Smith DS, Catalona WJ.: Rate of changing in serum prostatic specific antigen levels as a method of prostate cancer detection. *J Urol*, 152: 1163-7, 1994.
- 277.- Smith DS, Catalona WJ.: Nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 152: 1732-6, 1994.
- 278.- Smith DS, and Catalona WJ.: Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*, 45: 70, 1995.
- 279.- Spencer JA, Alexander AA, Gomella L, Mattenucci T, Goldberg BB.: Ultrasound-guided four quadrant biopsy of the prostate: efficacy in the diagnosis of isoechoic cancer. *Clin Radiol*, 49: 711-4, 1994.
- 280.- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New Engl J Med*, 317: 909, 1987.
- 281.- Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine EA.: Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol*, 139: 1235, 1988.
- 282.- Stamey TA.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Monogr. Urol.* 10: 49, 1989.
- 283.- Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP.: Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*, 71: 933-8, 1993.
- 284.- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine VA.: Prostatic specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317: 909-916, 1993.
- 285.- Stamey TA.: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 45: 2-12, 1995.

- 286.- Stenman UH, Leinonen JL, Alfthan H, Ranniklo S, Tuhkanen K, Alfthan O.: A complex between prostate specific antigen and alfa1-antichimotrypsin is the mayor form of prostate specific antigen serum of patients with prostate cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*, 51: 222-6, 1991.
- 287.- Stone NN, Stock RG, Unger P.: Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvicymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol*, 154: 1392, 1995.
- 288.- Stone NN, Stock RG.: Prostate brachytherapy: traatment strategies.*J Urol*, 162: 421-6, 1999.
- 289.- Stricker HJ, Ruddock L, Wang J, Beleville WD.: Detection of non- palpable cancer: a mathematical and laboratory model. *Br J Urol*, 71: 43, 1993.
- 290.- Suresh MH, Gammelgaard J, Holm HH.: Transrectal ultrasonic volume determinarion of the prostate, preoperative and postoperative. *J. Urol* , 127: 1115-1118, 1982.
- 291.- Takahashi H, Ouchi T.: The ultrasonic diagnosis in the field of Urology. *Proc Jpn Soc Ultrasonics Med*; 3:7, 1963.
- 292.- Takahashi H, Ouchi T, Wagai T.: Application of ultrasounds in urology. In XIII Congrès de la Società Internationale d' Urologie, vol 11: p.470, 1965.
- 293.- Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, et al: Staging of prostate cancer: Results of Radiology Diagnostic Oncology Group Project comparison of three MR techniques. *Radiology*, 192: 47-54, 1994.
- 294.- Tepper SL, Jagirdar J, Heath D, Geller SA.: Homology between the female paraurethral (Skenes gland) and the prostate. *Arch Pathol Lab Med*, 108: 423, 1984.
- 295.- Terris MK, McNeal JE, Stamey TA.: Transrectal ultrasound imaging and ultrasound guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical stage A carcinoma of the prostatte. *J Urol*; 147: 864, 1992.
- 296.- Terris MK, McNeal JE, Stamey TA.: Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies.*J Urol*, 148: 829-832, 1992.

- 297.- Terris MK, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA.: Efficacy of transrectal ultrasound-guided seminal vesicle biopsies in the detection of seminal vesicle invasion by prostate cancer. *J Urol*, 149: 1035, 1993.
- 298.- Terris MK, Wallen EM, Stamey TA.: Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urol-Int*, 59(4): 239-242, 1997.
- 299.- Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN.: Routine transition and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol*, 157: 204-6, 1997.
- 300.- Tobolski F, Boccon-Gibod LA, Toublanc M, Hermieu JF, Delmas V, Boccon-Gibod L.: Advances in the assessment of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol*, 29(3): 257-65, 1996.
- 301.- Thompson PM, Pryor JP, Williams JP et al.: The problem of infection after prostate biopsy: The case for transperineal approach. *Br J Urol*, 54:736-740, 1982.
- 302.- Tzai TS, Lin JS, Yen YC, Chow NH.: The role of transrectal ultrasonography on the palpable and impalpable abnormal prostate. *Eur Urol*, 27(2): 142-5, 1995.
- 303.- Ukimura O, Troncoso P, Ramírez EI, Babaian RJ.: Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *J Urol*, 159: 1251-9, 1998.
- 304.- Uzzo RG, Weij T, Waltbaun MRS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan DE.: The influence of prostate size in cancer detection. *Urology*, 46: 831, 1995.
- 305.- Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, et al.: Systematic prostate biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol*, 146:1308, 1991.
- 306.- Vallancien G, Bochereau G, Wetzel O, Bretheaud D, Prapotnich D, Bougaran J.: Influence of preoperative positive seminal vesicle biopsy on the staging of prostate cancer. *J Urol*, 152: 1152, 1994.

- 307.- Van-lersel MP, Witges WP, de la Rossete JJ, Oosterkof GO.: PSA density: correlation with histological diagnosis of prostate cancer, benign prostate hyperplasia and prostatitis. *Br J Urol*, 76(1): 47-53, 1995.
- 308.- Vapnek JM, Hricak H, Shinohara K et al.: Staging accuracy of magnetic resonance imaging versus transrectal ultrasound in stages A and B prostate cancer. *Urol Int*, 53: 191-195, 1994.
- 309.- Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stame yTA.: Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*, 143: 1183-7, 1990.
- 310.- Villers A, Steg A, Boccon -Gibod L.: Anatomy of the prostate: Review of the different models. *Eur J Urol*, 20: 26, 1991.
- 311.- Vollmer RT.: Multivariate statistical analysis for pathologist: Part II, the logistic model. *Am J Clin Pathol*, 105: 115-126, 1996.
- 312.- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 17: 159-163, 1979.
- 313.- Wang X, Brannigan RE, Rademaker AW, McVary KT.: One core positive prostate biopsy is a poor predictor of cancer volume in the radical prostatectomy specimen. *J Urol*, 158 (4): 1431-5, 1997.
- 314.- Watanabe H, Kato H, Tanaka M, Terasawa Y.: Diagnostic application of the ultrasonography to the prostate. *Jap. J. Urol.*, 59: 273, 1968.
- 315.- Watanabe H, Kaiho H, Tanaka M, Terasawa Y.: Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Invest Urol*, 8: 548-549, 1971.
- 316.- Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saiton M.: Development and application of a new equipment for transrectal ultrasonography. *J Clin Ultrasound*, 2: 91-98, 1974.
- 317.- Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saiton M.: Transrectal Ultrasonography of the prostate. *J. Urol*, 114: 734-739, 1975.

- 318.- Watanabe H.: Prostate cancer diagnosis. In: Watanabe H, Holmes JH, Holm H, Goldberg BB eds. Diagnosis ultrasound in urology and nephrology. New York: Igaku-Shein: 130-5, 1981.
- 319.- Weaber RP, Noble MJ, Weigel JW.: Correlation of ultrasound guided and digitally directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. J Urol, 145: 516, 1991.
- 320.- Wendel RG, Evans AT.: Complications of punch biopsy of the prostate gland. J Urol, 97: 122, 1967.
- 321.- Wheeler TM.: Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. Urol Clin North Am, 16: 623-630, 1989.
- 322.- Wieder J, Schnidt JD, Casola G, vanSonnenberg E, Stainken BF, Parsons CL.: Transrectal ultrasound-guided transperineal cryoablation in the treatment of prostate carcinoma: preliminary results. J Urol, 154: 435, 1995.
- 323.- Wingo PA, Tong TS, Bolden S.: Cancer statistics 1995. Ca Cancer J Clin; 45: 8-30, 1995.
- 324.- Winter HI, Bretton ER, Her HW.: Preoperative PSA in predicting pathologic stage and grade after radical prostatectomy. Urology, 38 (3): 202-5, 1991.
- 325.- Wolf JS, Shinohara K, Carrol PR, Narayan P.: Combined role of transrectal ultrasonography, Gleason score, and PSA in predicting organ-confined prostate cancer. Urology, 42 (2): 131-7, 1993.
- 326.- Woodrom DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Sothwick PC.: Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. J Urol, 159 (1): 5-12, 1998.
- 327.- Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al.: Effects of rectal examination, prostate massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol, 147: 810, 1992.

