

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**CORRELACIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA ENTRE
METÁSTASIS ÓSEAS, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO
Y PUNTAJE GLEASON**

JOSÉ NERI LEMUS BERGANZA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de estudios de postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con especialidad en Cirugía Oncológica**

Octubre 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.220.2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): José Neri Lemus Berganza

Registro Académico No.: 100022957

No. de CUI : 2333038392213

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Cirugía Oncológica**, el trabajo de TESIS **CORRELACIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA ENTRE METÁSTASIS ÓSEAS, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO Y PUNTAJE GLEASON.**

Que fue asesorado por: Dr. Victor Manuel Castillo Celis, MSc.

Y revisado por: Dr. Roylan Andrés Gómez Aceytuno, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **octubre 2020.**

Guatemala, 14 de octubre de 2020.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/rdjgs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER

INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.

6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C. A.

PBX: 2417-2100 DIRECCION MEDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguate.com



Ciudad de Guatemala 22 de noviembre 2019

Dr. Roilan Andrés Gómez Aceytuno
Docente Responsable
Maestría de Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica
Instituto de Cancerología
Presente

Respetable Dr. Gómez:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **JOSE NERI LEMUS BERGANZA** *carne* 100022957, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica el cual se titula "**CORRELACION ENTRE PSA, GLEASSON Y METÁSTASIS OSEAS EN CÁNCER DE PROSTATA**".

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **Lemus Berganza**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Víctor Manuel Castillo Celis
Col. No. 5780
Cirugía Oncológica
Instituto de Cancerología

Dr. Víctor Manuel Castillo Celis, MSc.

Asesor de Tesis

EL CÁNCER SE PUEDE PREVENIR, NO LE TEMA...¡COMBATALO!



LIGA NACIONAL CONTRA EL CANCER

INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.

6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C. A.

PBX: 2417-2100 DIRECCION MEDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguate.com



Ciudad de Guatemala, 27 de marzo de 2020

Dr. José Arnoldo Sáenz Morales, MA.
Coordinador General
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Respetable Dr. Sáenz Morales:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **JOSE NERI LEMUS BERGANZA**, *carne* 100022957 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica el cual se titula "**CORRELACION ENTRE PSA, GLEASSON Y METÁSTASIS OSEAS EN CÁNCER DE PROSTATA**".

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **Lemus Berganza**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Roilan Andrés Gómez Aceytuno
Revisor de Tesis





Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.095-2020
25 de mayo 2020

Doctor

Rollán Andrés Gómez Aceituno, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica
Instituto Nacional de Cancerología -INCAN-

Doctor Gómez Aceituno:

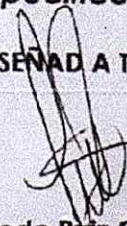
Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

José Neri Lemus Berganza

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica, registro académico 100022957. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

**"Correlación en el cáncer de Próstata entre Metástasis Óseas,
antígeno prostático específico y puntaje Gleason."**

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

cc. Archivo
LARC/karin

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ASESOR DE TESIS	II
REVISOR DE TESIS.....	III
DICTAMEN DE UNIDAD DE TESIS.....	IV
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	V
RESUMEN	IIX
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Incidencia y Mortalidad.....	3
2.2 PATOGENIA:.....	4
2.3 FACTORES DE RIESGO:.....	5
2.3.1 EDAD.....	5
2.3.2 ANTECEDENTES FAMILIARES	5
2.3.3 HORMONAS	5
2.3.4 RAZA	6
2.3.5 GRASA ALIMENTARIA	6
2.3.6 INGESTA DE LACTEOS Y CALCIO	6
2.3.7 PROSTATITIS.....	6
2.3.8 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	7
2.3.9 ACTIVIDAD SEXUAL	7
2.4 FACTORES PROTECTORES:.....	7
2.4.1 PREVENCIÓN HORMONAL.....	7
2.4.2 PREVENCIÓN POR ALIMENTACIÓN CON FRUTAS, VEGETALES Y RÉGIMENALIMENTARIO BAJO EN GRASA.....	8
2.4.3 QUÍMIO PREVENCIÓN	8
2.5 ESTADIFICACION:.....	8
2.5.1 TNM	8
2.5.2 ESCALA DE GLEASON:.....	9
2.5.3 ESTADIOS DEL CANCER DE PROSTATA:	10
2.6 CANCER DE PROSTATA RECURRENTE	11
2.7 GRUPOS DE RIESGO DEL CANCER DE PROSTATA	11
2.8 CUADRO CLINICO	11

2.9 DIAGNOSTICO	12
2.9.1 ULTRASONIDO TRANS RECTAL.....	12
2.9.2 CORRELACION PSA Y METASTASIS OSEAS.....	12
2.9.3 EXAMEN DIGITAL DE LA PROSTATA A TRAVES DEL RECTO.....	15
2.9.4 BIOPSIA PROSTATICA	15
2.9.5 CENTELLOGRAMA OSEO.....	16
2.10 FACTORES PRONOSTICOS	17
2.10.1 EXTENSION DEL TUMOR	17
2.10.2 GRADO HISTOLOGICO	17
2.10.3 EDAD Y ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE	17
2.10.4 CONCENTRACION DE PSA	17
2.11 TRATAMIENTO	17
2.11.1 CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO	17
2.11.1.1 PROSTATECTOMIA RADICAL.....	18
2.11.1.2 RADIOTERAPIA.....	18
2.11.1.2.1 RADIOTERAPIA EXTERNA	18
2.11.1.2.2 BRAQUITERAPIA	19
2.11.1.3 VIGILANCIA ESTRICTA	19
2.11.1.4 TRATAMIENTO HORMONAL	20
2.11.2 CANCER DE PROSTATA LOCALMENTE AVANZADO	20
2.11.3 CANCER DE PROSTATA METASTASICO	21
2.11.3.1 TRATAMIENTO HORMONAL DE PRIMERA LINEA	21
2.11.3.2 TRATAMIENTO HORMONAL DE SEGUNDA LINEA	21
III. OBJETIVOS.....	23
3.1 OBJETIVO GENERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	24
4.1 TIPO Y DISEÑO DE LA MUESTRA	24
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	24
4.3 TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA	24
4.4 UNIDAD DE ANÁLISIS.....	24
4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	24
4.6 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	25
4.7 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	25
4.7.1 TECNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25

4.7.2 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS	26
4.7.3 PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	26
4.7.3.1 PROCESAMIENTO	26
4.7.3.2 ANALISIS DE DATOS.....	26
4.8 ALCANCES Y LIMITES DE LA INVESTIGACIÓN.....	26
4.8.1 ALCANCES	26
4.8.2 LIMITACIONES	26
4.9 ASPECTOS ETICOS.....	27
V. RESULTADOS	28
VI. ANALISIS Y DISCUSION	32
6.1 CONCLUSIONES.....	34
6.2 RECOMENDACIONES.....	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
VIII. ANEXO	40

ÍNDICE DE TABLAS

Cuadro N° 1	8
Clasificación de la American Joint Committee on Cáncer 8va edición (Tumor clínico).	8
Cuadro N° 2.....	9
Clasificación de la American Joint Committee on Cáncer 8va edición (Tumor patológico).	9
Cuadro N° 3.....	9
Clasificación de la American Joint Committee on Cáncer 8va edición (ganglios pélvicos).	9
Cuadro N° 4.....	9
Clasificación de la American Joint Committee on Cáncer 8va edición (Metástasis).	9
Tabla N°. 1	28
Distribución según edades en pacientes con cáncer de próstata en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle	
Tabla N° 2.....	28
Distribución según el Gleason en pacientes con cáncer de próstata en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle	
Tabla N° 3.....	29
Distribución según antígeno prostático específico en pacientes con cáncer de próstata en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle	
Tabla N° 4.....	29
Distribución según el centellograma óseo en pacientes con cáncer de próstata y metastasis oseas en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle	
Tabla N° 5	30
Distribución según el centellograma óseo y el Gleason en pacientes con cáncer de próstata en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle	
Tabla N° 6.....	30
Distribución según el centellograma óseo y el valor del antígeno prostático específico en pacientes con cáncer de próstata en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle	
Tabla N° 7.....	31
Distribución según el centellograma óseo, el valor del antígeno prostático específico y el Gleason en pacientes con cáncer de próstata en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle	

RESUMEN

El principal estudio para la detección y el monitoreo de metástasis óseas es el Gammagrama óseo con tecnecio 99, el cual tiene una sensibilidad entre el 95 – 97 % y sigue siendo el método más sensible sobre la evaluación clínica, radiografías óseas o medición de fosfatasa ácida específica. La detección de metástasis ósea constituye un hallazgo importante en la estadificación, tratamiento, evolución y esperanza de vida en los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. A pesar del advenimiento y accesibilidad del antígeno prostático específico, alrededor de 22 % de los casos se presentan con enfermedad metastásica principalmente en pacientes con factores de riesgo como PSA > 20 y puntaje de Gleason > 8.

Objetivo: Determinar la relación de la Gammagrafía ósea, antígeno prostático específico y Gleason en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN durante enero 2017 a diciembre 2018.

Metodología: Estudio analítico, transversal, observacional y retrospectivo mediante la recolección de datos de los expedientes médicos de los pacientes con cáncer de próstata que se les realizó Centellografía ósea y biopsia prostática.

Resultados y conclusiones: El estudio incluyó a 83 pacientes de los cuales 48% presentaron metástasis y 52% no presento, la edad más afectada fue mayor a 71 años con el 51% de los casos, el Gleason de 8 a 10 fue el más frecuente con el 58% de los casos y un valor de PSA mayor o igual a 21 en el 68% de los casos de los cuales, los pacientes con Gleason de 8 a 10 con PSA mayor o igual a 21 hubieron 20 casos con metástasis óseas, los cuales representan el 50% de los casos con metástasis óseas. El puntaje de Gleason tuvo una sensibilidad 66 % y especificidad 51 % con valor predictivo positivo de 55% y valor predictivo negativo de 62%, mientras que el antígeno prostático específico tuvo una sensibilidad 95 % y especificidad 32 % con valor predictivo positivo de 56% y valor predictivo negativo 8%.

Palabras clave: Puntaje de Gleason, PSA, Centellografía ósea, metástasis óseas, cáncer de próstata.

I. INTRODUCCIÓN

¿Cuál es la relación del antígeno prostático específico y el puntaje de Gleason con la gammagrafía ósea para la detección de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN?

El cáncer de próstata es la segunda causa más frecuente de muerte en los hombres a nivel mundial, tras el cáncer de pulmón y uno de los más importantes y frecuentes problemas médicos en la población masculina y se presenta con mayor frecuencia en sujetos con más de 60 años (1,2).

La escala o puntuación de Gleason es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad del cáncer de próstata, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia.

PSA: Es el antígeno prostático específico la cual es una proteína que elabora la próstata y puede ser más alta en los hombres que tienen cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna o prostatitis.

La evolución natural del cáncer prostático se caracteriza por metástasis a hueso en aproximadamente 65% a 80% de los pacientes con enfermedad avanzada. En estos casos, las metástasis generan una morbilidad importante incluyendo dolor, fracturas patológicas y discapacidad. Más aún, la mitad de los pacientes con enfermedad metastásica fallecerán entre 30 y 35 meses y 85% a 100% de los casos que mueren por cáncer de próstata presentan metástasis óseas en los estudios de autopsia.

Las guías internacionales sobre el manejo de cáncer de próstata recomiendan la realización de un escrutinio para la detección de metástasis óseas: Según las guías europeas, los criterios son: Escala de Gleason >7, T3 por TNM (cuando el tumor tiene extensión extra prostática), independiente del valor del PSA y en casos con PSA < 20 mg/ml si Escala de Gleason >7, dolor óseo o fracturas patológicas.

Mientras que la AJCC: escala de Gleason >7 o PSA > 20 ng/ml previo al tratamiento y los criterios de la NCCN: Estadio clínico I y II, PSA > 20 ng/ml o suma de Gleason igual o mayor de ocho y en los casos cT3/T4 o síntomas asociados a metástasis óseas.

Las nuevas recomendaciones han presentado unas tasas de detección de metástasis óseas al momento del diagnóstico entre 79% y 81% según diferentes publicaciones; sin embargo, los estudios publicados en las guías internacionales son realizados con base en población europea y estadounidense y son muy pocos en la población latinoamericana y no existen en Guatemala.

El cáncer de próstata ha llegado a ser una de las causas de muerte por cáncer más frecuentes en varones mayores de 50, un porcentaje muy elevado de pacientes que

fallecen por esta patología presentaron metástasis ósea durante su evolución, y entonces es cuando la gammagrafía ósea desempeña un rol preponderante en el control evolutivo de estos pacientes y su respuesta a la terapia.

En Guatemala la tasa de mortalidad del cáncer de próstata es de 12.8 x 100,000 habitantes con una incidencia de 36.0 por 100000 habitantes. Los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) y el puntaje de Gleason son utilizados con la finalidad de establecer un pronóstico de metástasis ósea de pacientes con cáncer de próstata, sin embargo, estos elementos pierden su valor en estadios avanzados de la enfermedad, incluso pueden presentar valores normales. (4)

La gammagrafía ósea (GO) es el estudio de elección, para la detección de metástasis en pacientes con cáncer de próstata, aunque algunos autores en sus estudios sugieren que los niveles plasmáticos bajo de PSA y/o un puntaje de Gleason bajo, podría hacer innecesaria la realización de Gammagrafía ósea para la detección de metástasis (3).

Es importante conocer la frecuencia de metástasis óseas, para contribuir a la realización de un adecuado estadiaje, que oriente una terapéutica oportuna.

Este estudio tiene como finalidad observar cual es la relación del nivel sérico de PSA y el puntaje de Gleason con la Gammagrafía ósea en la detección de metástasis ósea, determinar el valor diagnóstico de estas pruebas en los pacientes con cáncer de próstata. Los resultados más importantes en el estudio: los niveles de PSA sigue siendo una herramienta útil para predecir la presencia de metástasis óseas con una sensibilidad del 95 % sobre todo en edades avanzadas y una especificidad del 32 % en comparación con el índice de Gleason que tuvo una sensibilidad del 66 % y una especificidad del 51 %. El conocimiento de los resultados será de interés para nuestro Hospital y hospitales públicos y concientizar que la gammagrafía ósea es esencial en el diagnóstico precoz de metástasis óseas en cáncer de próstata y así mejorar calidad de vida.

II. ANTECEDENTES

2.1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD

El carcinoma de próstata es el tumor más común en los hombres en los Estados Unidos (aparte del cáncer de piel), con un cálculo de 164 690 casos nuevos y 29 430 defunciones previstas para 2018 (4). Desde el punto de vista histológico, la enfermedad es evidente hasta en 34 % de los hombres en su quinta década y hasta en 70 % de los hombres de 80 años o más (1,2). El cálculo de la reducción de la esperanza de vida de los hombres que mueren por cáncer de próstata es de alrededor de 9 años (4).

La tasa muy alta de cáncer de próstata oculto desde el punto de vista clínico en la población general, comparada con una probabilidad 20 veces menor de muerte por la enfermedad indica que muchos de estos cánceres presentan un riesgo biológico bajo. Muchas series de pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo (es decir, tumores con puntaje de Gleason 6 y un volumen menor de tumores Gleason 7), controlados mediante vigilancia sola, con tasas de supervivencia altas a los 5 y 10 años de seguimiento se ajustan a estas observaciones (1). Los datos muestran, sin embargo, que con un seguimiento más largo, los cánceres de grado alto se relacionan con un mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata (2,5).

Dada la alta variabilidad en la diferenciación tumoral de un campo microscópico a otro, el grado de diferenciación entre las células malignas presentes en la biopsia se usa el sistema de gradación Gleason incluye cinco patrones histológicos que se distinguen por la arquitectura glandular del cáncer. Se identifican los patrones arquitectónicos y se les asigna un grado de 1 a 5; 1 es el grado más diferenciado y 5 el menos diferenciado. La suma de los grados del predominante y del próximo más prevalente oscilará entre 2 (tumores bien diferenciados) y 10 (tumores indiferenciados) (5,6).

Entre las opciones de tratamiento disponibles para el cáncer de próstata, está la prostatectomía radical, la radioterapia de haz externo, la braquiterapia, la crioterapia, la ablación focal, la privación de andrógeno con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante o anti andrógenos, la privación intermitente de andrógenos, los fármacos citotóxicos y la vigilancia activa. De todos los medios de tratamiento, solo se ha probado la prostatectomía radical en un ensayo clínico aleatorizado, a fin de evaluar sus beneficios en cuanto a la supervivencia. En este estudio, se encontró que la prostatectomía fue superior a la vigilancia en hombres con cáncer de próstata localizado, en términos de tasas reducidas de metástasis (riesgo relativo [RR], 0,63; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,41–0,96) y mortalidad general o específica de la enfermedad (RR, 0,5; IC 95 %, 0,27–0,91) (7).

No se ha abordado de forma adecuada la eficacia relativa de la prostatectomía radical en comparación con otras formas de tratamiento (8). En el tratamiento del cáncer de próstata hay factores de confusión, como los efectos secundarios del tratamiento, la incapacidad de pronosticar la evolución natural de un cáncer dado, la comorbilidad de un paciente que podría incidir en la probabilidad individual de sobrevivir lo suficiente como para estar en riesgo de presentar morbilidad o mortalidad a causa de la enfermedad, y un volumen creciente de datos probatorios que indican que con un control específico cuidadoso del PSA tras el tratamiento, una fracción sustancial de pacientes podría presentar una recidiva de la enfermedad (9).

Debido a la incertidumbre considerable relacionada con la eficacia del tratamiento y la dificultad en la selección de pacientes que tienen riesgo de progresión de la enfermedad, la opinión de la comunidad médica se encuentra dividida en lo que respecta a los exámenes de detección del carcinoma de próstata. Mientras que, tanto el examen digital de próstata a través del recto como el de detección con el PSA han mostrado características razonables de eficacia (sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo) para la detección temprana del cáncer de próstata, los resultados contradictorios de ensayos aleatorizados sobre el efecto de los exámenes de detección en la mortalidad han llevado a que algunas organizaciones estén a favor y otras en contra de los exámenes de detección

2.2 PATOGENIA:

En la próstata se encuentran varios tipos de células, pero casi todos los casos de cáncer de próstata se desarrollan a partir de las células glandulares. Las células glandulares producen el líquido de la próstata que se agrega al semen. Hay posibles afecciones precancerosas de la próstata.

Algunos creen que el cáncer de próstata comienza con una afección precancerosa, aunque esto aún no se conoce con certeza.

Neoplasia prostática intra epitelial (PIN): Es definida como acinos y conductos estructuralmente benignos pero cubiertos por células atípicas. Estas células atípicas comparten cambios genéticos, morfológicos, histológicos e inmunohistoquímicos con el cáncer de próstata, pero no hay invasión a la membrana basal. Es una lesión histológica existente entre 2.7 a 14.2% de las biopsias prostáticas el cual no eleva las cifras de PSA total ni libre ya que es secretado hacia los ductos prostáticos y las tasas asociadas a cáncer son variables.

Se clasifican de la siguiente forma:

- PIN de bajo grado: los patrones de las células de la próstata lucen casi normales, la displasia es leve.

- PIN de alto grado: los patrones de las células lucen más anormales. La displasia es moderada a severa y a veces es precursora de un adenocarcinoma

2.3 FACTORES DE RIESGO:

2.3.1 EDAD

La incidencia del cáncer de próstata aumenta vertiginosamente con la edad. Aunque es una enfermedad muy inusual en los hombres menores de 50 años, las tasas aumentan de forma exponencial de ahí en adelante. La tasa de registros por cohorte de edad en Inglaterra y Gales aumentó de 8 por cada mil hombres entre 50 y 56 años, a 68 por cada mil hombres entre 60 y 64 años; 260 por cada mil hombres entre 70 y 74 años, y llegó a su pico a los 406 por cada mil hombres entre 75 y 79 años (4). En esta misma población, la tasa de muerte por cada mil en 1992 en cohortes de hombres entre 50 y 54 años, 60 y 64 años, y 70 a 74 años fue de 4, 37 y 166, respectivamente (4).

2.3.2 ANTECEDENTES FAMILIARES

Cerca de 15 % de quienes reciben un diagnóstico de cáncer de próstata tienen un pariente de primer grado (es decir, hermano, padre) con este cáncer, en comparación con casi 8 % de la población en los Estados Unidos (3). Alrededor de 9 % de todos los cánceres de próstata son resultado de una susceptibilidad genética hereditaria (5).

Varios autores han completado análisis de segregación y aunque se ha señalado un solo gen autosómico muy poco común como el causante de cáncer en algunas de estas familias, la carga de los datos probatorios indica que la herencia es notablemente más compleja (11,12).

2.3.3 HORMONAS

El desarrollo de la próstata depende de la secreción de dihidrotestosterona (DHT) por los testículos del feto. La testosterona produce la virilización normal de las estructuras del conducto mesonéfrico y los genitales internos, sobre la que actúa la enzima 5-alfa reductasa (5AR) para formar la DHT. La DHT tiene una afinidad 4 a 50 veces mayor por el receptor de andrógeno que la testosterona. La DHT es la que permite el desarrollo normal de la próstata, hay pruebas que indican que el grado de exposición acumulada de la próstata a los andrógenos se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer de próstata:

1. No se tienen informes de que se haya presentado cáncer de próstata ni HPB en los hombres castrados antes de la pubertad (10).
2. La privación de andrógeno en casi todas sus formas conlleva la involución de la próstata, el descenso en las concentraciones del PSA, la apoptosis de las células

de cáncer de próstata y células epiteliales, y la respuesta clínica en los pacientes de cáncer de próstata(13).

3. Los resultados de dos ensayos de quimioprevención a gran escala del uso de inhibidores de la 5AR (finasterida y dutasterida) mostraron que los andrógenos intraprostáticos modulan el riesgo de cáncer de próstata. (12).

2.3.4 RAZA

El riesgo de presentar cáncer de próstata y morir por esta causa es mucho mayor entre los hombres negros; entre los hombres blancos, este riesgo es intermedio y los japoneses nativos tienen el riesgo más bajo (14,15).

2.3.5 GRASA ALIMENTICIA

En una revisión de los estudios publicados sobre la relación entre las grasas alimenticias y el riesgo de cáncer de próstata, entre los estudios descriptivos, en alrededor de la mitad se encontró que el riesgo aumenta ante el incremento de la ingesta de grasas alimenticias, grasas animales y grasas saturadas y mono insaturadas, mientras que en la otra mitad no encontró ninguna relación

La hipótesis más aceptada es que las grasas alimenticias pueden aumentar las concentraciones séricas de andrógeno, por tanto, aumentar el riesgo de cáncer de próstata. (17).

2.3.6 INGESTA DE LÁCTEOS Y CALCIO

En un metanálisis de diez estudios de cohortes (ocho estadounidenses y dos europeos), se concluyó que los hombres con ingesta más alta de productos lácteos tuvieron mayor probabilidad de presentar cáncer de próstata que los hombres con menor ingesta. La ingesta alta de productos lácteos y calcio podría relacionarse con un aumento de riesgo de cáncer de próstata, aunque el aumento podría ser pequeño (18).

2.3.7 PROSTATITIS

En varios estudios de casos y controles y de cohorte, así como en dos metanálisis, se indica un aumento importante, pero modesto, del riesgo de cáncer de próstata en hombres con prostatitis (RR, 1,6) y en aquellos con antecedentes de sífilis o gonorrea (RR, 1,4). Sin embargo, la prostatitis eleva los valores del PSA, lo que lleva a más biopsias de próstata y una mayor probabilidad de recibir un diagnóstico de cáncer. Este es un ejemplo de sesgo de verificación, y este sesgo tal vez sea muy importante para el cáncer de próstata. Se

espera que cualquier factor asociado con una elevación en el PSA sérico conduzca a que se realicen más biopsias y, en consecuencia, a un aumento artificial de diagnósticos de cáncer de próstata. A pesar de un importante cuerpo de trabajo que relaciona la inflamación con el cáncer, no se ha establecido una relación de causa y efecto entre la prostatitis y el cáncer de próstata.

2.3.8 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Está en estudios, pero según un estudio español entre el 40 y 100% de las muestras estudiadas de cáncer de próstata encontraron ADN de VPH. Aunque en otro informe concluyen que no hay relación del HPV con el cáncer de próstata, de riñón o de testículo. Sin embargo, parece que hay una relación entre la infección por HPV y el cáncer de vejiga, pero aún está con concretar su verdadero papel.

2.3.9 ACTIVIDAD SEXUAL

Oncólogos del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense estudiaron a 30.000 hombres durante ocho años. El resultado de su investigación, publicada en *JAMA*, fue que los grandes eyaculadores al menos veintiún veces al mes tenían un riesgo tres veces menor de sufrir cáncer de próstata que los que disfrutaban de entre cuatro y siete orgasmos mensuales. En este momento, no hay evidencia concluyente de que la eyaculación frecuente reduzca el riesgo de cáncer de próstata. Algunos estudios han sugerido que los hombres con mayor frecuencia de eyaculaciones pueden tener un riesgo ligeramente menor de cáncer de próstata. Sin embargo, esta diferencia parece ser muy pequeña. Otros estudios no han respaldado esta conclusión. Según otro estudio descubrieron una asociación importante entre cáncer de próstata y la actividad sexual durante los 20 años y entre la masturbación y el cáncer de próstata durante los 20 y 30 años.

2.4 FACTORES PROTECTORES:

2.4.1 PREVENCIÓN HORMONAL

El Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), un ensayo numeroso, aleatorizado, controlado con placebo, de finasterida (un inhibidor de la reductasa α), contó con la participación de 18 882 hombres de 55 años o más. A los 7 años, la incidencia del cáncer de próstata fue de 18,4 % en el grupo de finasterida, comparado con 24,4 % en el grupo de placebo, con una reducción relativa del riesgo (RRR) de 24,8 % (intervalo de confianza [IC] 95 %, 18,6-30,6 %; $P < 0,001$). El grupo de finasterida contó con más pacientes con puntaje de Gleason 7 a 10, pero la importancia clínica del puntaje de Gleason resulta incierta en condiciones de privación de andrógeno (4). Se observaron cánceres de grado alto en 6,4 %

de los pacientes del grupo de finasterida, en comparación con 5,1 % de los hombres que recibieron placebo. El aumento de tumores de grado alto se presentó en el transcurso de 1 año de exposición a la finasterida y no aumentó durante este período (5).

2.4.2 PREVENCIÓN POR ALIMENTACIÓN CON FRUTAS, VEGETALES Y RÉGIMEN ALIMENTARIO BAJO EN GRASA

La ingesta de legumbres y vegetales amarillos y anaranjados está vinculado con un riesgo menor de cáncer de próstata, pero no hay estudios que lo confirmen.

2.4.3 QUIMIO PREVENCIÓN

El tocoferol α , selenio, licopeno, difluorometilornitina, vitamina D y los isoflavonoides, han mostrado su potencial, ya sea en estudios clínicos o de laboratorio, para la quimio prevención del cáncer de próstata, la correlación de la prevención del cáncer con estas sustancias son una preocupación creciente, dado el aumento estadístico del riesgo de cáncer de próstata observado con el tocoferol α en el ensayo SELECT y su carencia de efectos preventivos (de hecho, un aumento insignificante del riesgo de cáncer de próstata) con el uso de selenio (6,11,12,14,19).

2.5 ESTADIFICACION: Si se determina el tumor por imágenes se expresa como ct y si se determina examen patológico, se expresa como pt (20).

2.5.1 TNM

Cuadro N° 1

Clasificación de la American Joint Committee on Cancer 8va edición (Tumor clínico).

T CLÍNICO	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay evidencia de cáncer en la próstata.
T1	El tumor no puede palparse durante un DRE (Examen digital de la próstata a través del recto) y no se observa durante las pruebas por imágenes.
T1a	El tumor se encuentra en el 5 % o menos del tejido prostático extirpado
T1b	El tumor se encuentra en más del 5 % del tejido prostático extirpado
T1c	El tumor se encontró durante una biopsia trucut, por nivel elevado de PSA.
T2	El tumor se encuentra en la próstata únicamente. Es lo suficientemente grande como para palparlo durante un DRE.
T2a	El tumor compromete la mitad de un lado de la próstata.
T2b	El tumor compromete más de la mitad de un lado, pero no ambos lados.
T2c	El tumor ha crecido a ambos lados de la próstata.
T3	El tumor ha crecido a través de la próstata, en uno de los lados y hacia el tejido peri prostático
T3a	El tumor ha crecido a través de la próstata, ya sea en uno o en ambos lados de la próstata hay extensión extra prostática
T3b	El tumor invadió la(s) vesícula(s) seminal(es), el (los) conductos deferentes
T4	El tumor infiltra esfínter externo, recto; la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica.

Meyer L, AJCC American Joint Committee on Cáncer

Cuadro N° 2

Clasificación de la American Joint Committee on Cáncer 8va edición (Tumor patológico).

T PATOLÓGICO	
T1	No existe clasificación en TX, T0 o T1 para el estadio patológico del cáncer de próstata.
T2	El tumor se encuentra solo en la próstata.
T3	Hay extensión extra prostática (EPE). el tumor ha crecido a través de la próstata, en uno o en ambos lados de la próstata.
T3a	Hay extensión extra prostática o el tumor ha invadido el cuello de la vejiga.
T3b	El tumor ha crecido en la(s) vesícula(s) seminal(es).
T4	El tumor infiltra esfínter externo, el recto; la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica.

Meyer L, AJCC American Joint Committee on Cáncer

Cuadro N° 3

Clasificación de la American Joint Committee on Cáncer 8va edición (ganglios pélvicos).

N GANGLIOS PELVICOS	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se diseminó a los ganglios linfáticos regionales.
N1	Se diseminó a uno o varios de los ganglios linfáticos (pélvicos) regionales.

Meyer L, AJCC American Joint Committee on Cáncer

Cuadro N° 4

Clasificación de la American Joint Committee on Cáncer 8va edición (Metástasis).

M: METÁSTASIS	
Mx	No se puede evaluar.
M0	No hay
M1	Hay metástasis a distancia.
M1a	Uno o varios de los ganglios linfáticos no regionales o distantes.
M1b	Huesos.
M1c	Se diseminó a otra parte del cuerpo, con o sin diseminación al hueso.

Meyer L, AJCC American Joint Committee on Cáncer

2.5.2 ESCALA DE GLEASON: Las puntuaciones de Gleason de 5 o menos no se usan. La puntuación de Gleason más baja es 6, que es un cáncer de grado bajo. Una puntuación de Gleason de 7 es un cáncer de grado medio, y una puntuación de 8, 9 o 10 es un cáncer de grado alto. Un cáncer de grado más bajo crece más lentamente y tiene menos probabilidades de diseminarse que un cáncer de grado alto. Los pacientes con una puntuación de Gleason más alta podrían necesitar un tratamiento más intensivo, incluso si el cáncer no es grande o no se ha diseminado.

X	La puntuación de Gleason no se puede determinar.
6 o inferior	Las células están bien diferenciadas, lo cual significa que tienen un aspecto similar a las células sanas.
7	Las células están moderadamente diferenciadas, lo cual significa que tienen un aspecto algo similar a las células sanas.
8, 9 o 10	Las células están poco diferenciadas o no diferenciadas.

Las puntuaciones de Gleason a menudo se agrupan en grupos de grados simplificados:

- Grupo de grado 1 = Gleason 6
- Grupo de grado 2 = Gleason 3 + 4 = 7
- Grupo de grado 3 = Gleason 4 + 3 = 7
- Grupo Gleason 4 = Gleason 8
- Grupo Gleason 5 = Gleason 9 o 10

2.5.3 ESTADIOS DEL CANCER DE PROSTATA:

Estadio I: (cT1a–cT1c o cT2a o pT2, N0, M0, el nivel del PSA es menor a 10, grupo de grado 1).

Estadio II:

- **Estadio IIA:** (cT1a–cT1c o cT2a, N0, M0, el nivel del PSA entre 10 y 20, grupo de grado 1) y (cT2b–cT2c, N0, M0, el nivel del PSA es < 20, grupo 1).
- **Estadio IIB:** (T1–T2, N0, M0, el nivel del PSA < 20, grupo de grado 2).
- **Estadio IIC:** (T1–T2, N0, M0, el nivel del PSA < 20, grupo de grados 3-4).

Estadio III:

- **Estadio IIIA:** (T1–T2, N0, M0, PSA es de 20 o más, grupo de grados 1-4).
- **Estadio IIIB:** (T3-T4, N0, M0, cualquier PSA, grupo de grados 1-4).
- **Estadio IIIC:** (cualquier T, N0, M0, cualquier PSA, grupo de grado 5).

Estadio IV:

- **Estadio IVA:** (cualquier T, N1, M0, cualquier PSA, cualquier grupo de grado).

- **Estadio IVB:** (cualquier T, N0, M1, cualquier PSA, cualquier grupo de grado).
-

2.6 CANCER DE PROSTATA RECURRENTE

Es aquel que reaparece después del tratamiento. Puede reaparecer en la región prostática o en otras partes del cuerpo.

2.7 GRUPOS DE RIESGO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La NCCN desarrolló 4 categorías de grupos de riesgo sobre la base del nivel de PSA, el tamaño de la próstata, los hallazgos de la biopsia trucut y el estadio del cáncer.

- **Riesgo muy bajo.** No se palpa el tumor y no se observa durante las pruebas por imágenes, pero se detectó durante una biopsia con aguja (T1c). El PSA es menor a 10 ng/ml. La puntuación de Gleason es de 6 o menos. El cáncer se detectó en menos de 3 muestras obtenidas durante una biopsia profunda. El cáncer se encontró en la mitad o menos de las biopsias profundas.
- **Riesgo bajo.** El tumor se clasifica como T1a, T1b, T1c o T2a. El PSA < 10 ng/ml. La puntuación de Gleason es de 6 o menos.
- **Riesgo intermedio.** El tumor tiene 2 o más de estas características: Se clasifica como T2b o T2c, el PSA se encuentra entre 10 y 20 ng/ml y tiene una puntuación de Gleason de 7.
- **Riesgo alto.** El tumor tiene 2 o más de estas características: Se clasifica como T3a, nivel de PSA es superior a 20 ng/ml y tiene una puntuación de Gleason de entre 8 y 10.
- **Riesgo muy alto.** El tumor se clasifica como T3b o T4. El grado histológico es 5 para el patrón principal de crecimiento celular o más de 4 biopsias profundas han indicado puntuaciones de Gleason entre 8 y 10.

2.8 CUADRO CLINICO:

No obstante, el crecimiento local del tumor a veces produce síntomas de obstrucción urinaria como los siguientes:

- Disminución del chorro miccional.
- Urgencia miccional.

- Retardo miccional.
- Nicturia.
- Vaciado vesical incompleto. Estos síntomas son inespecíficos y más indicativos de hiperplasia prostática benigna que de cáncer. El cáncer de próstata también se manifiesta con síntomas de metástasis, como dolor óseo, fracturas patológicas o síntomas de compromiso de la médula ósea; sin embargo, esto es muy infrecuente en vista de la amplia disponibilidad de exámenes de detección en la actualidad.

2. 9 DIAGNOSTICO

Los datos probatorios son insuficientes para determinar si los exámenes de detección del cáncer de próstata con la prueba del antígeno prostático específico (PSA) o el examen digital de la próstata a través del recto reducen la mortalidad por cáncer de próstata. Los exámenes de detección permiten identificar un cáncer de próstata en estadio temprano, pero no queda en claro si esta detección más precoz y el consiguiente tratamiento temprano conlleva a cambios en la evolución natural de la enfermedad o su desenlace. Los datos probatorios de estudios de observación muestran una tendencia hacia una mortalidad más baja por cáncer de próstata en algunos países, pero la relación entre estas tendencias y la intensidad de los exámenes de detección no es evidente. Las tendencias observadas tal vez se deban a los exámenes de detección o a otros factores como la mejora del tratamiento.

2.9.1 Ultrasonido transrectal: La sonda emite ondas sonoras en el recto que rebotan en la próstata y crean ecos que son captados por la sonda. Un ordenador convierte el patrón de ecos en una imagen blanca y negra de la próstata. La ecografía transrectal no se usa como prueba de detección precoz del cáncer de próstata, ya que a menudo no muestra el cáncer precoz o incipiente. Se usa con mayor frecuencia durante la biopsia prostática para guiar las agujas de la biopsia al área sospechosa de la próstata.

2.9.2 Correlación antígeno prostático específico (PSA) y metástasis óseas:

El antígeno prostático específico (Prostatic Specific Antigen - PSA) es el biomarcador más utilizado, más sensible y más importante en el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento del cáncer de próstata. Un valor de PSA por debajo de 10 o 20 ng/ml tiene una probabilidad de compromiso metastásico óseo muy baja y la realización de un estudio óseo puede no ser eficiente. Es una proteína producida exclusivamente por las células epiteliales de la próstata. Descubierta y utilizada desde fines de la década de los ochenta,

ha servido para detectar un mayor número de casos de cáncer de próstata, especialmente en pacientes asintomáticos que corresponden a estadios más tempranos de enfermedad (3-5). En la mayoría de casos el valor de PSA se eleva según progresa la enfermedad, siendo infrecuente los casos reportados con metástasis y valores bajos de PSA

Los niveles de PSA elevados se correlacionan con el riesgo de metástasis y con peor pronóstico. Existen otros determinantes de progresión de la enfermedad, así como de pronóstico, entre los que se encuentran la Fosfatasa Alcalina, el número de metástasis (>6 focos), estadio tumoral y el puntaje de diferenciación histológica o Gleason considerado como el mejor factor predictor.

La prueba del antígeno prostático específico (PSA) se ha examinado en varios entornos de observación para el diagnóstico inicial de la enfermedad, como una herramienta para vigilar la recidiva después del tratamiento inicial y para pronosticar los desenlaces posteriores al tratamiento. En muchos estudios también se evaluó su valor como intervención para la detección temprana del cáncer de próstata. La prueba parece ser valiosa por su simplicidad, objetividad, reproducibilidad, utilización de técnica no traumática y costo relativamente bajo. Las pruebas del PSA han aumentado la tasa de detección de cánceres en estadio temprano, algunos curables mediante modalidades de terapia local y otros que no requieren tratamiento. No obstante, la posibilidad de identificar un número excesivo de positivos falsos como lesiones prostáticas benignas exige que la prueba se evalúe con cautela.

Se ha postulado que la transcripción del gen del PSA es regulado positivamente por el receptor androgénico, por lo que una delección de este receptor podría ser el responsable de los bajos niveles séricos de PSA en el cáncer de próstata metastásico (9-11).

Se evidencia una relación positiva entre los niveles de PSA y la presencia de metástasis en la gammagrafía ósea. Con niveles de PSA iguales o inferiores a 10 ng/ml solo el 7.1 % (4/55) presentan gammagrafías positivas, a pesar de ser un pequeño por ciento de pacientes con lesiones secundarias óseas, y ya que el tratamiento y pronóstico depende en gran medida de estos resultados se mantiene como parte del protocolo de trabajo realizar gammagrafía ósea durante el estadiaje. Tras estudiar la relación entre la puntuación Gleason, los resultados de gammagrafía ósea y los niveles de PSA, se observa una relación significativa entre los mismos y se ha incorporado con ello valor clínico al estudio; sin poder determinar estas lesiones por biopsias ya que la gammagrafía no es la práctica más aconsejable para asegurar el diagnóstico. Según el último informe emitido por la Asociación Europea de Urología en Barcelona, las gammagrafías óseas con lesiones

dudosas deben ser exploradas mediante resonancia magnética funcional del esqueleto axial para clasificar las anomalías de etiología inflamatoria, traumática o metastásica. En algunos casos en los que el diagnóstico sigue siendo dudoso (por ejemplo, una lesión ósea aislada en un área de metástasis prostática poco habitual), es recomendable realizar una biopsia para obtener un diagnóstico histológico preciso.

El Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) es un ensayo multicéntrico aleatorizado de dos grupos, diseñado para evaluar el efecto de los exámenes de detección de cánceres de próstata, pulmón, colorrectal y de ovario en la mortalidad específica de la enfermedad. De 1993 a 2001, se asignó al azar a 76 693 hombres en 10 centros de estudio de los Estados Unidos para que se sometieran a exámenes de detección anuales (38 343 personas) o atención habitual (38 350 personas como grupo de control). A los hombres del grupo de exámenes de detección se les ofreció una prueba del PSA anual durante 6 años y un EDR durante 4 años. Los participantes y los profesionales de atención sanitaria recibieron los resultados y decidieron el tipo de evaluación para el seguimiento. La atención habitual a veces incluyó exámenes de detección, según las recomendaciones de algunas organizaciones.

En el grupo de exámenes de detección, las tasas del cumplimiento fueron de 85 % para la prueba del PSA y de 86 % para el EDR (examen digital de la próstata vía rectal). Las tasas auto notificadas de los exámenes de detección en el grupo de control aumentaron de 40 % en el primer año a 52 % en el sexto año para la prueba del PSA y de 41 a 46 % para el EDR.

No hubo ningún vínculo evidente con la edad, la comorbilidad inicial o las pruebas del PSA anteriores al ensayo, como se había formulado en una hipótesis de un análisis intermedio de subgrupos. Estos resultados concuerdan con el informe previo a los 7 a 10 años de seguimiento antes descrito. La actualización rinde cuenta de 76 685 hombres de 55 a 74 años inscritos en 10 centros de exámenes de detección entre noviembre de 1993 y julio de 2001, que se asignaron al azar a detección anual mediante prueba del PSA durante 6 años y EDR durante 4 años (38 340 hombres) o a la atención habitual (38 345 hombres) que, a veces, incluyó exámenes de detección oportunistas en comunidades locales. Se evaluaron todos los incidentes y muertes por cáncer de próstata en el transcurso de 13 años de seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2009.

En un análisis de seguimiento prolongado sobre mortalidad, con una media de seguimiento de casi 15 años (14,8 años para el grupo de intervención, 14,7 años para el grupo de atención habitual), se observó que las tasas de mortalidad por cáncer de próstata fueron

de 47,8 (255 muertes) por 100 000 años-persona en el grupo de intervención y 46,0 (244 muertes) por 100 000 años-persona en el grupo de atención habitual, lo que representa un cociente de tasas de 1,04 (IC 95 %, 0,87–1,24).

La velocidad del antígeno prostático específico en varios estudios se examinó el posible valor agregado de la velocidad del PSA (cambio en el tiempo) para la detección del cáncer de próstata, pero los resultados fueron incongruentes. En un análisis definitivo de los datos del Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) en el que se intentó una determinación plena y separada del valor del PSA, la velocidad del PSA no agregó ningún valor independiente a la predicción del cáncer de próstata después del ajuste por antecedentes familiares, edad, raza/grupo étnico, PSA y antecedentes de biopsia de próstata. Por este motivo, en el cálculo del riesgo del PCPT, no se incluye la variable de velocidad del PSA.

2.9.3 Examen digital de la próstata a través del recto

Si bien el examen digital del recto (EDR) se utiliza desde hace muchos años, aún no se ha llevado a cabo una evaluación cuidadosa de esta modalidad. El examen es de bajo costo, relativamente poco invasivo y sin complicaciones patológicas; y se puede enseñar al personal de atención sanitaria no médico. Sin embargo, la eficacia real de la técnica dependerá de la preparación y experiencia de quien realiza el examen. Queda por determinar el posible aporte de un examen de detección anual de rutina para reducir la mortalidad por el cáncer de próstata. Las lesiones por carcinoma de próstata pueden ser reconocidas durante el examen de tacto rectal dada su ubicación preferente en la zona periférica de la próstata. Sin embargo, solo el 18% de todos los pacientes con cáncer de próstata son detectados por este examen

2.9.4 BIOPSIA PROSTATICA

La biopsia con aguja es el método más común para diagnosticar el cáncer de próstata. En la actualidad, la mayoría de los urólogos hacen la biopsia transrectal con una pistola para biopsias y guía ecográfica. Con los años, surgió la tendencia a tomar 8, 10 o más muestras de biopsia en varias áreas de la próstata de manera simultánea; esto aumentó la capacidad para detectar un cáncer después de obtener concentraciones elevadas en una prueba del PSA en sangre. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado se observó que, en manos de expertos, la biopsia guiada con imágenes por resonancia magnética (IRM) multiparamétricas es más exacta que la biopsia transrectal para detectar cánceres que se consideran clínicamente importantes. En ese estudio multicéntrico, las IRM condujeron a

la detección de más lesiones con puntaje de Gleason alto (≥ 7) y menos lesiones con puntaje de Gleason bajo (< 7) y, en general, se usaron menos biopsias.

A menudo se utilizan antibióticos profilácticos, en especial las fluoroquinolonas, antes de la biopsia transrectal con aguja. Hay informes de aumento en las tasas de septicemia, en particular por *E. coli* resistente a fluoroquinolonas, y de hospitalizaciones después del procedimiento. En consecuencia, se debe indicar a los hombres sometidos a biopsia transrectal que busquen atención médica de inmediato si presentan fiebre después de la biopsia.

2.9.5 GAMMAGRAFIA OSEA:

Procedimiento de diagnóstico que consiste en la administración de un radionúclido que se acumula en el órgano o tejido que se estudia, seguida por el registro de la distribución de la radiactividad mediante una cámara externa de centelleo estacionaria o de exploración (12). En las fases avanzadas del Cáncer de Prostata, puede provocar metástasis a distintas regiones del cuerpo; desde el punto de vista práctico, la mayoría de los pacientes con cáncer diseminado de próstata tienen participación del esqueleto óseo. En la autopsia, el 84% de aquellos con cáncer de próstata tienen metástasis óseas, mientras que, en 2012, de 20.000 nuevos casos de cáncer de próstata, el 21,5% de los pacientes presentaban metástasis, generalmente asociadas con un mal pronóstico. Sólo el 23% de los pacientes sobrevivieron 5 años desde el diagnóstico inicial, y la tasa de supervivencia a los 10 años es del 10%. La determinación de las metástasis óseas se realiza por radiografías simples, gammagrafía ósea, tomografía computarizada (TC), tomografía de emisión de positrones (PET) y resonancia magnética nuclear (RMN); sin embargo, una gammagrafía ósea es una prueba funcional, lo que significa que mide un aspecto del metabolismo óseo o remodelación ósea, lo que las otras técnicas de imagen no hacen. Compite con el PET para ver el metabolismo anormal de los huesos, pero la ventaja de la gammagrafía es que es considerablemente menos costosa.

Fases de adquisición de las imágenes

Las imágenes gammagráficas se adquieren en 3 fases a distintos tiempos, donde se visualizan distintos aspectos del estado funcional óseo.

La fase angiográfica y la fase de *pool* vascular permiten valorar la perfusión sanguínea local tanto del hueso como de los tejidos blandos. En estas 2 fases se puede detectar una hipervascularización del hueso o bien detectar procesos inflamatorios de los tejidos blandos. La fase ósea indica el estado del metabolismo del hueso. Así, en los procesos patológicos en que existe un aumento del recambio óseo (como puede ser una metástasis ósea osteoblástica) se ve una imagen caliente o hipercaptante. En cambio,

en los procesos patológicos donde exista un déficit metabólico (metástasis ósea osteolítica) puede verse la imagen fría o hipocaptante. En el caso que se trate de lesiones que no alteren el metabolismo óseo, las lesiones óseas serán isocaptantes y no se podrán identificar en la imagen gammagráfica (quiste óseo simple).

El paciente se presenta al examen, sin necesidad de ayuno y es inyectado en una vena periférica, generalmente antebrazo, en dosis de 20 a 25 mCi, siendo citado entre 2 a 4 horas más tarde, para realizar el examen. Este tiempo es necesario, para permitir la fijación del Tc-99m MDP al hueso y su depuración de la actividad en partes blandas, por vía renal.

Los lugares más frecuentes para metástasis ósea son por orden de frecuencia: las vértebras, el esternón, huesos de la pelvis, las costillas y fémures. Sin embargo, los sitios más comunes de fractura son la corteza medial del fémur proximal y los cuerpos vertebrales. Porque estos sitios son necesarios para llevar cargas pesadas (19).

2.10 Factores pronósticos:

La supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata se relaciona con varios factores, como los siguientes:

2.10.1 Extensión del tumor: Los pacientes con un cáncer localmente avanzado por lo general no se curan, pero a pesar de esto, la tasa de supervivencia a 5 años es muy buena. Si el cáncer de próstata se diseminó a órganos distantes, el tratamiento actual no lo curará. La mediana de supervivencia por lo general es de 1 a 3 años, y la mayoría de los pacientes morirá por cáncer de próstata. Incluso en este grupo de pacientes, a veces se observan evoluciones clínicas de escasa malignidad que duran muchos años.

2.10.2 Grado histológico del tumor: Es más probable que los tumores pobremente diferenciados hayan producido metástasis antes del diagnóstico y acarreen un pronóstico más precario.

2.10.3 Edad y estado de salud del paciente: El tratamiento con intención curativa a menudo se reserva para hombres con una esperanza de vida suficientemente larga. Por ejemplo, la prostatectomía radical a menudo se reserva para hombres con una esperanza de vida de por lo menos 10 años.

2.10.4 Concentración del antígeno prostático específico: Cuanto más alto es el valor inicial de la concentración del PSA, mayor es el riesgo de enfermedad metastásica o progresión de la enfermedad posterior.

2.11 TRATAMIENTO

2.11.1 Cáncer de próstata localizado: Existen tres estrategias consideradas estándar para el manejo del cáncer de próstata localizado:

- Cirugía
- Radioterapia con/sin hormonoterapia
- Observación vigilada

La elección del tratamiento depende de varios factores:

- La probabilidad de que el tumor esté limitado a la glándula prostática y por lo tanto sea potencialmente curable.
- El tamaño tumoral y el grado histológico (grado de agresividad del tumor).
- Edad del paciente y estado general, así como enfermedades asociadas.
- Potenciales efectos secundarios de las diferentes formas de tratamiento

2.11.1.1 Prostatectomía radical (PR): Pacientes seleccionados con cáncer localizado de bajo grado tienen 80-85% de probabilidad de permanecer libres de enfermedad a los 15 años de la cirugía. Últimamente se está desarrollando este tipo de cirugía por vía laparoscópica y robótica.

Complicaciones más frecuentes de la PR:

- Incontinencia urinaria
- Disfunción eréctil o impotencia

La probabilidad de que aparezcan es más alta a mayor edad.

En general, no se recomienda este tipo de cirugía en tumores grandes, con Puntaje de Gleason elevado o elevados niveles de PSA. (20)

2.11.1.2 Radioterapia (RT): En pacientes tratados con RT se indica en estadios más avanzados, en tumores localizados de bajo grado, los resultados obtenidos con cirugía y con RT externa son equivalentes, con tasas de control de enfermedad a los 5 años del 80%. Se utilizan dos formas de RT para tratar el cáncer de próstata:

2.11.1.2.1 Radioterapia externa: utiliza un acelerador lineal que se mueve alrededor del paciente dirigiendo la radiación a la pelvis. Se administra a diario (5 días a la semana) durante 4 a 7 semanas. No requiere hospitalización. Con objeto de reducir los efectos secundarios de la radioterapia externa clásica, se han ido mejorando las técnicas de irradiación y existen hoy en día nuevas formas de administrar la radiación que no están disponibles en todos los centros:

- **RT conformada o tridimensional (RTC-3D):** se ha convertido en tratamiento estándar tras la publicación de numerosos estudios clínicos. Permite administrar dosis más altas en la próstata, respetando los tejidos que están alrededor, por lo tanto, disminuye la tasa de efectos secundarios, sobre todo los problemas intestinales.
- **RT de intensidad modulada (IMRT):** permite variar (escalar) la dosis de RT y la intensidad durante la terapia. Reduce los efectos secundarios y facilita el tratamiento cuando hay que incluir los ganglios linfáticos pélvicos en el campo. Permite administrar dosis muy elevadas (81 Gy) con poca toxicidad intestinal.
- **Radioterapia guiada por la imagen (IGRT):** permite también la administración de dosis más altas de radioterapia externa (incluso llegar hasta 90Gy) mediante la utilización de técnicas de imagen avanzada como la resonancia magnética con espectroscopia.

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

- Aumento de la frecuencia miccional y sensación de urgencia miccional
- Dolor al orinar
- Impotencia
- Proctitis (diarrea, dolor y sangrado)

2.11.1.2.2 Braquiterapia o RT de implantación intersticial: Consiste en administrar una fuente radiactiva dentro de la próstata guiada por ecografía. Las series publicadas parecen indicar que es un tratamiento óptimo sólo para pacientes con tumores de bajo riesgo. En tumores de riesgo intermedio y alto los resultados hasta la fecha son mejores con RT externa sola que con braquiterapia sola.

Complicaciones: síndrome urinario agudo provocado por la inflamación de la próstata que incluso puede provocar retención aguda de orina. Provoca menos incontinencia que la RT externa, menos problemas a nivel del recto. El riesgo de impotencia es similar al de los otros tratamientos.

2.11.1.3 Observación vigilada

Es una opción válida en ciertos casos como pacientes que tienen una esperanza de vida limitada debido a la edad o a enfermedades asociadas, en caso de tumores pequeños, con

bajo Gleason y lento ascenso de los niveles de PSA. No es una opción adecuada para pacientes jóvenes, con tumores grandes, Gleason alto, en los que el crecimiento tumoral es rápido y por lo tanto tienen una alta probabilidad de morir a causa de su cáncer de próstata. En caso de elegir esta opción, es obligado el seguimiento y la monitorización periódica de los niveles de PSA. Aproximadamente el 50% de los pacientes que están en observación pasan a recibir tratamiento dentro de los tres primeros años ya sea por progresión o por la ansiedad de permanecer sin tratamiento. (21)

2.11.1.4 Tratamiento hormonal: supresión androgénica

Consiste en disminuir al máximo los niveles de testosterona en el organismo, con ello disminuye el tamaño de la próstata normal como del tumor. En distintos estudios se ha comprobado que añadir tratamiento hormonal después del tratamiento local (ya sea cirugía o RT) mejora los resultados en pacientes de riesgo intermedio y alto, no así en pacientes de bajo riesgo.

2.11.2 Cáncer de próstata localmente avanzado

Aproximadamente un 15-20% de los pacientes con cáncer de próstata se presentan en el momento del diagnóstico en fase avanzada, es decir, el tumor se ha extendido más allá de la glándula invadiendo órganos vecinos por continuidad (cáncer de próstata localmente avanzado que corresponde a tumores T3, T4 de la clasificación TNM) o bien afecta a los ganglios linfáticos regionales (estadios III) e incluso invade otros órganos a distancia (cáncer de próstata metastásico o estadio IV). Por otro lado, los pacientes que en una fase inicial presentan tumores localizados, pueden presentar recurrencia o recaída de su enfermedad, tratándose entonces también de una enfermedad avanzada. (18)

Las opciones de tratamiento incluyen:

- RT externa con o sin braquiterapia
- Resección transuretral de la próstata (RTUP) paliativa: para resolver la obstrucción del flujo urinario que provoca el tumor cuando haya obstrucción urinaria.
- Terapia hormonal basada en supresión androgénica: se usa tanto en localmente avanzado y cuando haya metástasis. Las opciones que hay son:
 - Orquiectomía subalbuginea bilateral transescrotal

- Agonistas de la LHRH (castración química): Goserelina, Leuprorelina, Triptorelina, Buserelina y se administran mediante inyección subcutánea.
- Antiandrógenos: Flutamida y Bicalutamida y se administran por vía oral, por si solos no disminuyen suficientemente los niveles de testosterona y deben ser empleados en combinación con los anteriores.

Efectos secundarios del tratamiento hormonal: disminución del deseo sexual, impotencia, sofocos, crecimiento del tejido mamario que puede ser doloroso, debilidad muscular, pérdida de masa ósea con riesgo aumentado de fracturas y un mayor riesgo de desarrollar diabetes o enfermedad coronaria. (23)

2.11.3 Cáncer de próstata metastásico

2.11.3.1 Tratamiento inicial o de primera línea: Cuando el cáncer se ha extendido más allá de la próstata, la supresión androgénica es la estrategia de tratamiento usualmente recomendada. Existen varias opciones disponibles para conseguir disminuir o eliminar los niveles de andrógenos:

- Orquiectomía subalbuginea bilateral.
- Agonistas de la LHRH
- Bloqueo androgénico completo: combinación de agonistas LHRH con antiandrógenos

Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología la monoterapia con análogos LHRH y la orquiectomía transescrotal son opciones aceptadas y recomendadas en el tratamiento inicial del cáncer de próstata avanzado.

La mayoría de los pacientes responden a una primera maniobra hormonal pero también prácticamente todos progresan al tratamiento, sobre todo dentro de los primeros dos años. En esta etapa, son considerados tumores resistentes a la castración, es decir la supresión androgénica sola es ineficaz como tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden responder a otros agentes hormonales.

2.11.3.2 Tratamiento hormonal de segunda línea:

- La primera estrategia recomendada es retirar el tratamiento con antiandrógenos en el caso de que el paciente esté tratado con bloqueo hormonal completo, con ello se observa en algunos casos mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad y disminución del PSA durante algunas semanas y puede durar unos 3-4 meses.
- Otra maniobra es cambiar el tipo de antiandrógenos, ya que son fármacos que bloquean los receptores de andrógenos y alteran los niveles de otras hormonas en el organismo, disminuyendo en ocasiones los altos niveles de testosterona que favorecen el crecimiento del tumor.

Prácticamente todos los pacientes con cáncer de próstata avanzado desarrollan taro temprano resistencia al tratamiento hormonal de supresión androgénica, evolucionando pues, hacia el estado de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) definido como el cáncer que progresa a pesar de mantener niveles de testosterona en sangre en rango de castración (<50mg/dl). Estos pacientes son candidatos a recibir tratamiento sistémico de rescate y son varias las opciones disponibles hoy en día: nuevos fármacos hormonales como: ACETATO DE ABIRATERONA Y ENZALUTAMIDA y quimioterapia como el DOCETAXEL.

Hay tratamientos que mejoran la calidad de vida como analgésicos, bisfosfonatos y el Denosumab.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Determinar la relación de la Gammagrafía ósea (GO), antígeno prostático específico (PSA), e índice de Gleason para la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN, en el periodo enero 2017 a diciembre 2018

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Identificar los hallazgos gammagráficos de los pacientes con cáncer de próstata.

3.2.2 Conocer el índice de Gleason de los pacientes con cáncer de próstata.

3.2.3 Conocer los valores de antígeno prostático específico de pacientes con cáncer de próstata (PSA)

3.2.4 Determinar la sensibilidad, especificidad, VPP (valor predictivo positivo), VPN (valor predictivo negativo) del antígeno prostático específico y el puntaje de Gleason en metástasis óseas por gammagrafía

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO Y DISEÑO

Analítico, transversal, observacional y retrospectivo.

4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata en el periodo de enero 2017 a diciembre 2018 en el Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del valle S.” INCAN Guatemala.

4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a la cantidad de pacientes se incluyeron a todas las pacientes que cumplen los criterios de inclusión.

4.4 UNIDAD DE ANÁLISIS

Datos consignados en expedientes médicos y registrados en instrumento de recolección de datos de pacientes con diagnóstico de Cáncer de próstata con gammagrafía ósea, Niveles de PSA y biopsia prostática.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN:

- Diagnóstico de cáncer de próstata confirmado histológicamente con puntaje de Gleason, niveles de antígeno prostático específico (PSA) y gammagrafía ósea.
- No tenga otro Cáncer conocido.

EXCLUSIÓN:

- Ausencia de Informe histopatológico, niveles de antígeno prostático específico y gammagrafía ósea en el expediente clínico.
- Tenga otro Cáncer.

4.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Metástasis óseas	Se producen cuando las células malignas se propagan de su lugar de origen a un hueso.	Si No	Cualitativa	Nominal	Nominal dicotómica
Antígeno prostático específico	Sustancia proteica producida por células prostáticas que disuelven el coagulo seminal	Menor 10 11 – 20 Mayor 20	cuantitativa	Razón	Ordinal politómica
Gammagrafía ósea	Prueba de medicina nuclear para evaluar si hay alteraciones en los huesos	Si No	Cualitativa	Nominal	Tipo
Puntaje de Gleason	Sistema de calificación de las células malignas de la próstata según su aspecto al microscopio	6 o inferior 7 8 a 10	cuantitativa	Razón	Ordinal politómica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Menor de 60 años 61-70 años Mayor de 71 años	Cuantitativa	Razón	Ordinal politómica

4.7 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

4.7.1 TECNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.7.1.1 TECNICAS

Durante horario hábil se realizó un listado de los expedientes clínicos que cumplieran los criterios de inclusión.

4.7.1.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó la recolección de datos, utilizando como instrumento una Ficha diseñada para ese fin (Ver Anexos).

4.7.2 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Posteriormente se solicitaron los expedientes médicos en archivo médico del Instituto de Cancerología Se corroboraron diagnósticos, y se evaluó si cumplían con criterios de inclusión.

4.7.3 PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

4.7.3.1 PROCESAMIENTO

Se ingresaron los datos al programa Microsoft Excel 2017, para crear una base de datos, los cuáles sirvieron para su análisis.

4.7.3.2 ANALISIS DE DATOS

Posteriormente dichos datos fueron evaluados por medio de EpilInfo del cual se obtuvo el análisis estadístico, el cual ayudo a la formulación del análisis final de estudio, así como conclusiones y recomendaciones.

Plan de análisis:

- Se realizó la introducción de los resultados en una base de datos.
- Las variables cualitativas se analizaron con tablas de frecuencia y porcentajes.
- La relación entre resultados de Gammagrafía ósea y otras variables para determinar su validez y seguridad se realizaron en tablas de contingencia 2x2.
- Los resultados se presentaron en porcentajes como medida de resumen.
-

4.7 ALCANCES Y LIMITES DE LA INVESTIGACIÓN

4.8.1 ALCANCES

- Mejorar el manejo interdisciplinario de las pacientes oncológicas
- Promover la comunicación y el trabajo en equipo del personal médico

4.8.2 LIMITACIONES

- Se observó un gran porcentaje de pacientes con criterios de exclusión

- Múltiples datos faltantes y datos incompletos en los expedientes por los cuales se excluyeron del estudio.
- Falta de apego para el diagnóstico y tratamiento

4.8 ASPECTOS ETICOS:

Los resultados del estudio solo serán usados para fines de investigación y docencia. No se revelarán los nombres ni los números de expedientes de los pacientes estudiados.

El presente estudio no modifica ningún diagnóstico ni tratamiento, tampoco interviene directamente con las pacientes.

V. RESULTADOS

TABLA N° 1

Distribución según edades en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN

Edad	Frecuencia	Porcentaje
Menor 60	9	11
60 – 70	32	38
Mayor 70	42	51
Total	83	100

Fuente: Expedientes clínicos del archivo del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S”.

TABLA N° 2

Distribución según el Puntaje de Gleason en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN

Gleason	Frecuencia	Porcentaje
6 o inferior	6	7
7	30	36
8 a 10	47	57
Total	83	100

Fuente: Expedientes clínicos del archivo del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S”.

TABLA N° 3

Distribución según antígeno prostático específico en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN

PSA	Frecuencia	Porcentaje
Menor o igual a 10	16	19
11 – 20	11	13
Mayor a 20	56	68
Total	83	100

Fuente: Expedientes clínicos del archivo del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S”.

TABLA N° 4

Distribución según el centellograma óseo en pacientes con cáncer de próstata y metastasis oseas en el INCAN

Metástasis óseas	Frecuencia	Porcentaje
Si	40	48
No	43	52
Total	83	100

Fuente: Expedientes clínicos del archivo del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S”.

TABLA N° 5

Distribución según el centellograma óseo y el gleason en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN

Variable		Gleason			Total	Total
		6 o inferior	7	8 a 10	frecuencia	porcentaje
Centellograma Óseo con metástasis óseas	Si	1	12	27	40	48%
	No	5	18	20	43	52%
Total		6	30	47	83	100%

Fuente: Expedientes clínicos del archivo del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S”.

TABLA N° 6

Distribución según el centellograma óseo y el valor del antígeno prostático específico en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN

Variable		PSA			Total	Total
		Menor 10	11 – 20	Mayor 21	frecuencia	porcentaje
Centellograma Óseo con metástasis óseas	Si	2	6	32	40	48%
	No	14	5	24	43	52%
Total		16	11	56	83	100%

Fuente: Expedientes clínicos del archivo del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S”.

TABLA N° 7

Distribución según el centellograma óseo, el valor del antígeno prostático específico y el gleason en pacientes con cáncer de próstata en el INCAN

Variable				Centellograma Óseo	
				Si	No
Gleason	Menor 7	PSA	Menor 10	0	3
			11 – 20	0	1
			Mayor 21	1	1
	7	PSA	Menor 10	0	7
			11 – 20	1	1
			Mayor 21	11	10
	Mayor 7	PSA	Menor 10	2	4
			11 – 20	5	3
			Mayor 21	20	13
TOTAL				40 (48%)	43 (52%)

Fuente: Expedientes clínicos del archivo del Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S”.

GLEASON

Sensibilidad: 66 %

Especificidad: 51 %

Valor predictivo positivo: 55 %

Valor predictivo negativo: 62 %

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO

Sensibilidad: 95 %

Especificidad: 32 %

Valor predictivo positivo: 56 %

Valor predictivo negativo: 8 %

VI. ANALISIS Y DISCUSION

Se puede evidenciar que el cáncer de próstata es una enfermedad común para los hombres de edad avanzada lo que concuerda con el presente estudio ya que la mayoría de pacientes el 51 % son mayores de 71 años (21). En la literatura se reporta el 23% de pacientes que a su diagnóstico ya presentaron metástasis, en la población de este estudio se obtuvo el 48% (22) lo que puede indicar que la mayoría de nuestros pacientes acuden en etapa avanzada. Para completar una adecuada estadificación se basan en dos parámetros los niveles de antígeno prostático específico y la escala de Gleason la mismo que ha presentado varias modificaciones desde su origen (21).

El nivel de PSA es una variable independiente como mejor predictor de cáncer de próstata en comparación con el tacto rectal y la ecografía transrectal (7). El valor de PSA mayor de 4 ng/mL se considera como punto de corte de detección de cáncer de próstata en vista del incremento evidente de la detección del cáncer a partir de este valor (3). Sin embargo, en un estudio sobre prevención de cáncer de próstata en Estados Unidos se siguió a pacientes mayores de 55 años con PSA entre 0,5 a 4 ng/mL con tacto rectal normal por un lapso de 7 años, se les realizó biopsia al final del estudio (incluso al grupo control), y se encontró cáncer en el 6,6 a 26,9%. Es decir, podemos encontrar cáncer en estadio temprano con valores bajos de PSA (8).

En un estudio de Zambon se evidencio que niveles superiores a 4 ng de PSA y Gleason superior a 7 tenían una alta probabilidad de presentar metástasis óseas.

En el presente estudio el 68 % presentaron niveles de PSA superiores a 20 ng y un valor de Gleason de 8 a 10 fue el más frecuente con el 58% de los cuales, los pacientes con Gleason de 8 a 10 con PSA mayor o igual a 21 hubo 20 casos con metástasis óseas, los cuales representan el 50% de los casos con metástasis óseas. El puntaje de Gleason tuvo una sensibilidad 66 % y especificidad 51 % con valor predictivo positivo de 55% y valor predictivo negativo de 62%, mientras que el antígeno prostático específico tuvo una sensibilidad 95 % y especificidad 32 % con valor predictivo positivo de 56% y valor predictivo negativo 8%.

En un estudio de Vukovic se demostró que niveles elevados de PSA sobre los 10 ng/ml, Gleason superior de 7 tienen una alta probabilidad de desarrollar metástasis oseas, en este estudio se confirmó esa aseveración e incluso sirvió como predictor de metástasis óseas cuando presentaban un PSA superior a 10 ng y un Gleason de más de 7, hay 37 pacientes que tuvieron estos valores presentaron metástasis óseas confirmadas por centellograma óseo (23,24).

El PSA en niveles altos ha demostrado ser un marcador confiable de cáncer de próstata metastásico, como lo demuestra el estudio de Spencer et al. (9), en el que se encontró una sensibilidad del 92% para metástasis ósea y linfática con niveles de PSA por encima de 20 ng/mL. Asimismo, se recomienda no realizar tomografía ni gammagrafía ósea en pacientes con PSA < 20 ng/mL o Score de Gleason < 6 (9,12). Sin embargo, se ha observado un grupo de pacientes con cáncer de próstata metastásico (menos del 1%) con niveles de PSA menores a 10 ng/mL. Estos son llamados PSA negativos (6,12,13). En casos recién diagnosticados, la incidencia de gammagrafías óseas positivas en pacientes con PSA inferior a 20 ng/ml es baja. Se estudió un grupo de 214 pacientes con 35 gammagrafías óseas positivas: solo una de ellas pertenecía al grupo con PSA inferior a 20 ng/ml. Estudios como este desaconsejan la realización de gammagrafías óseas en los estudios de estadificación de pacientes con PSA < 15 ng/ml. Por tanto, existen reticencias respecto a la hora de formular una recomendación absoluta, y la gammagrafía ósea sigue siendo utilizada por muchos médicos y urólogos en la estadificación de la enfermedad. En un estudio realizado en Rio de Janeiro evidencia que el PSA demostró una alta sensibilidad con una baja especificidad lo cual concuerda con el presente estudio llegando a tener Sensibilidad del 95 % y una Especificidad del 32 %, pero a pesar de este sesgo existente entre la sensibilidad y especificidad del PSA sigue siendo un marcador muy importante para realizar un adecuado seguimiento en pacientes con cáncer de próstata (24).

Existen estudios que refieren como valores de corte para la no realización del centellograma óseo en caso de ser cánceres bien diferenciados, con valores de PSA menores de 10 ng y Gleason bajo menor de 7, sin embargo, La Asociación Europea de Urología (EAU) y La Asociación Americana de Urología (AUA) recomienda la realización de este estudio cuando existen valores de PSA superior a 20 ng, puntaje de Gleason mayor o igual a 7 que es más frecuente en cáncer indiferenciado. En el presente estudio 19 pacientes tuvieron niveles de PSA menor de 20 ng sin presentar metástasis óseas en comparación con 8 pacientes que a pesar de tener niveles inferiores de PSA a 20 ng presentaron metástasis óseas, pero con puntaje de Gleason de 7 o más, lo cual indica que el nivel de PSA sigue jugando un papel importante en la toma de decisiones asociado al puntaje de Gleason de cuando solicitar o no un centellograma óseo en pacientes con cáncer de próstata ya que esto implica un gasto financiero, aumento de la ansiedad del paciente, exposición a radiación y una demora en su tratamiento.(22,25,26).

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El estudio incluyo a 83 pacientes de los cuales el 48% presentaron metástasis y 52% no presento.

6.1.2 La edad más afectada fue mayor a 71 años con el 51% de los casos.

6.1.3 El Puntaje de Gleason de 8 a 10 fue el más frecuente con el 58% de los casos y un valor de PSA mayor o igual a 21 en el 68% de los casos. Los pacientes con Gleason de 8 a 10 con PSA mayor o igual a 21 hubo 20 casos con metástasis óseas quienes representan el 50% de los casos con metástasis óseas.

6.1.4 El puntaje de Gleason tuvo una sensibilidad 66 % y especificidad 51 % con valor predictivo positivo de 55% y valor predictivo negativo de 62%, mientras que el Antígeno Prostático Específico siguen siendo una herramienta útil para predecir la presencia de metástasis óseas tuvo una sensibilidad 95 % y especificidad 32 % con valor predictivo positivo de 56% y valor predictivo negativo 8%.

6.1.5 Pacientes con niveles de PSA menor de 20 ng hubo 19 pacientes que no presentaron metástasis óseas en comparación con 8 pacientes que a pesar de tener niveles inferiores de PSA a 20 ng presentaron metástasis óseas, pero con puntaje de Gleason de 7 o más, lo cual indica que el nivel de PSA sigue jugando un papel importante en la toma de decisiones asociado al puntaje de Gleason de cuando solicitar o no un centellograma óseo en pacientes con cáncer de próstata ya que esto implica un gasto financiero, aumento de la ansiedad del paciente, exposición a radiación y una demora en su tratamiento.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Para realizar un adecuado diagnóstico, seguimiento y estadificación de pacientes que presentan cáncer de próstata se deben de realizar mediciones periódicas del nivel de PSA ya que este fue superior al índice de Gleason para la detección de metástasis óseas y la realización de la gammagrafía ósea para confirmar o descartar la presencia de estas metástasis en pacientes que presentan niveles de PSA superior a 20 ng/dl

6.2.2 En el manejo de los pacientes con Cáncer de Prostata todos deben tener biopsia prostática para determinar el grado histológico del tumor y ver el puntaje de Gleason y así establecer pronóstico sobre el riesgo de metástasis óseas.

6.2.3 No hacer Centellografía ósea en pacientes con PSA menor a 20 ng/dl si en el resultado de la biopsia prostática el puntaje de Gleason es igual o menor a 7

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oblennis M, Montero E, Cruz C. Hallazgos gammagráficos reportados en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en el departamento de urología Hospital Dr. Francisco Moscoso. 2011;72(1).
2. Jananea A, Jawada C, Hajjia, F, Oulda, T, Ghadouanea, M, Ameura, A, et al. Resultados de gammagrafías óseas en individuos de etnia norteafricana y su relación con los niveles de APE y con la escala de Gleason obtenida en biopsia [Internet]. 2011 [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062011000900005
3. Rhoden E, Torres O, Ramos G, Lemos R, Souto C. Value of prostate specific antigen in predicting the existence of bone metastasis in scintigraphy. International braz j urol [Internet]. abril de 2003 [citado 7 de noviembre de 2019];29(2):121–6. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1677-55382003000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
4. GLOBOCAN CANCER DE PROSTATA. GLOBOCAN – OMS, 2012 cáncer de próstata en las américas - Buscar con Google [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=GLOBOCAN+%E2%80%93+OMS%2C+2012+c%C3%A1ncer+de+pr%C3%B3stata+en+las+am%C3%A9ricas&oq=GLOBOCAN+%E2%80%93+OMS%2C+2012+c%C3%A1ncer+de+pr%C3%B3stata+en+las+am%C3%A9ricas&aqs=chrome..69i57.763j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
5. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American cancer society national prostate cancer detection project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer [Internet]. 1991 [citado 7 de noviembre de 2019];67(12):2949–58. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%2819910615%2967%3A12%3C2949%3A%3AAID-CNCR2820671202%3E3.0.CO%3B2-X>
6. Matos L. Cintigrama Oseo Cuernavaca Gammagrafia e Inmunoanálisis Cuernavaca Dr Luis Matos Pedron [Internet]. 2018 [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.gamagrafia.com.mx/cintigrama-oseo.html>
7. American Cancer Society. Cómo entender el cáncer avanzado, el cáncer metastásico y la metástasis en los huesos [Internet]. 2019 [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/cancer-avanzado/que-es.html>
8. Granado S, Saá C, Quintás A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. Actas Urológicas Españolas [Internet]. 1 de enero de 2006 [citado 7 de

- noviembre de 2019];30(6):574–82. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480606734970>
9. Collin S, Martin R, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen P, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975–2004: an ecological study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 de mayo de 2008 [citado 7 de noviembre de 2019];9(5):445–52. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508701049>
 10. Argentina AM, de Cancerología SA, de Patología SA, de Radiología SA, Oncológica SA de TR. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. 2016; Disponible en: <https://www.patologia.org.ar/wp-content/uploads/2016/08/00-CP-CARCINOMA-DE-LA-PROSTATA-2016-final.pdf>
 11. Luna A, Vilanova J, Alcalá L. RM de cuerpo entero en la detección precoz de las metástasis óseas y su indicación frente a la gammagrafía ósea y otras técnicas de imagen. *Arch Esp Urol* [Internet]. 2015;68(3):371–90. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Joan_C_Vilanova/publication/283841973_RM_DE_CUERPO_ENTERO_EN_LA_DETECCION_PRECOZ_DE_LAS_METASTASIS_OSEAS_Y_SU_INDICACION_FRENTE_A_LA_GAMMAGRAFIA_OSEA_Y_OTRAS_TECNICAS_DE_IMAGEN/links/565311d008aefe619b18f21d/RM-DE-CUERPO-ENTERO-EN-LA-DETECCION-PRECOZ-DE-LAS-METASTASIS-OSEAS-Y-SU-INDICACION-FRENTE-A-LA-GAMMAGRAFIA-OSEA-Y-OTRAS-TECNICAS-DE-IMAGEN.pdf
 12. Zaman M, Fatima N, Sajjad Z. Metastasis on bone scan with low prostate specific antigen (≤ 20 ng/ml) and Gleason's score (< 8) in newly diagnosed Pakistani males with prostate cancer: Should we follow Western guidelines. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2011;12(6):1529–1532. Disponible en: http://journal.waocp.org/article_25742_05685f424776c6b58d876c1f14c04495.pdf
 13. Centers for disease control and prevention. United States Cancer Statistics | Cancer | CDC [Internet]. 2019 [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/index.htm>
 14. Bell K, Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2015 [citado 7 de noviembre de 2019];137(7):1749–57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.29538>
 15. Yao Z, Hong W, Yuan Q, Ding Y. Prostate cancer in East Asia: evolving trend over the last decade [Internet]. 2015 [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4291877/>
 16. Amato R, Stepankiw M, Gonzales P. A phase II trial of androgen deprivation therapy (ADT) plus chemotherapy as initial treatment for local failures or advanced prostate

- cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 1 de junio de 2013 [citado 7 de noviembre de 2019];71(6):1629–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2163-4>
17. Mohler J, Kantoff P, Armstrong A, Bahnson R, Cohen M, D'Amico A, et al. Prostate Cancer, Version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 7 de noviembre de 2019];12(5):686–718. Disponible en: [https://jnccn.org/configurable/contentpage/journals\\$002fjnccn\\$002f12\\$002f5\\$002farticle-p686.xml](https://jnccn.org/configurable/contentpage/journals$002fjnccn$002f12$002f5$002farticle-p686.xml)
 18. Graham J, Kirkbride P, Prettyjohns M, Hasler E, Cann K. Prostate cancer: summary of updated NICE guidance | *The BMJ* [Internet]. 2014 [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.f7524>
 19. Siegel R, Jiemin M, Zhaohui Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014 - Siegel - 2014 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. 2014 [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21208>
 20. Egner J. *AJCC Cancer Staging Manual*. *JAMA* [Internet]. 20 de octubre de 2010 [citado 9 de noviembre de 2018];304(15):1726–7. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/186724>
 21. Bolaños P, Chacón C, Bolaños P, Chacón C. Escala patológica de Gleason para el cáncer de próstata y sus modificaciones. *Medicina Legal de Costa Rica* [Internet]. marzo de 2017 [citado 13 de noviembre de 2019];34(1):237–43. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-00152017000100237&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 22. González C, Rodríguez N. Correlación en el cáncer de próstata entre metástasis óseas, antígeno prostático específico y puntaje Gleason. *Revista de Ciencias Médicas de la Habana* [Internet]. 2018 [citado 13 de noviembre de 2019];25(2):81–9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=81569>
 23. Zambon J, Almeida F, Conceição R, Tabone V, Kashiwagi N, Ross C, et al. Prostate-Specific Antigen testing in men between 40 and 70 years in Brazil: database from a check-up program. *International braz j urol* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 13 de noviembre de 2019];40(6):745–52. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1677-55382014000600745&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 24. Vukovic I, Djordjevic D, Bojanic N, Babic U, Soldatovic I, Vukovic I, et al. Predictive value of [-2]proppsa (p2psa) and its derivatives for the prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0ng/mL PSA range. *International braz j urol* [Internet]. febrero de 2017 [citado

- 13 de noviembre de 2019];43(1):48–56. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1677-55382017000100048&lng=en&nrm=iso&tlng=en
25. Lin Y, Mao Q, Chen B, Wang L, Liu B, Zheng X, et al. When to perform bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer? a retrospective study | BMC Urology | Full Text [Internet]. 2017 [citado 13 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-017-0229-z>
26. Chen Y, Lin Y, Nie P, Jiang W, Liu Y, Yuan R, et al. Associations of Prostate-Specific Antigen, Prostate Carcinoma Tissue Gleason Score, and Androgen Receptor Expression with Bone Metastasis in Patien... - PubMed - NCBI [Internet]. 2017 [citado 13 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400549>

VIII. ANEXO

Ficha de recolección de datos

Nombre: _____ Edad: _____

Fecha: _____

1. Hallazgos en gammagrafía ósea: SI: _____ NO: _____

2. Índice de Gleason: _____

1. Bien diferenciado: 2-4: _____

2. Moderadamente diferenciado: 5-7: _____

3. Pobremente diferenciado: 8-10: _____

3. Valor de PSA (ng/ml): _____

1. 0-4: _____

2. 5-9: _____

3. 10-20: _____

4. Mayor de 20: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente por cualquier medio la tesis titulada "CORRELACIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA ENTRE METÁSTASIS ÓSEAS, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO Y PUNTAJE GLEASON" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.