

TÍTULO:

**“FRECUENCIA DE CANCER DE PRÓSTATA DIAGNOSTICADO
POR BIOPSIA TRANSRECTAL EN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL”.**

PRESENTA:

**DR. JOSÉ DE JESÚS OSWALDO ISLAS GARCÍA.
R5 DE UROLOGIA
HOSPITAL CENTRAL MILITAR**

DICIEMBRE 2015

ÍNDICE

SUBPORTADA.....	1
NOTAS DE AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIAS.....	2
ÍNDICE.....	2
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	5
I. <u>INTRODUCCIÓN</u>	
A. MARCO TEÓRICO.....	6
B. MARCO DE REFERENCIA.....	18
C. OBJETIVOS	20
D. General	20
E. Específicos	20
a) <u>PLAN DE LA INVESTIGACIÓN</u>	
b) TIPO DE ESTUDIO.....	20
II. POBLACIÓN, TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	21
A. VARIABLES.....	21
B. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
C. <u>RESULTADOS</u>	23
D. <u>DISCUSIÓN</u>	34
III. <u>CONCLUSIONES</u>	38
IV. <u>PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES</u>	38
V. <u>REFERENCIAS</u>	39

LISTA DE ABREVIATURAS

CaP	Cáncer de Próstata.
SINAIS	Sistema Nacional de Información en Salud
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
APE	Antígeno Prostático Específico.
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna.
USTRBP	Biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal
PCPT	Estudio para la prevención del cáncer de próstata.
EDP	Exploración digital de la próstata.
RTUP	Resección Transuretral de Próstata.
AJCC	American Joint Committee on Cancer.
TNM	Clasificación Tumor, Nódulos, Metástasis.
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicio Sociales de los Trabajadores del Estado.
IMSS	Instituto Mexicano de Seguridad Social.

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata (CaP) actualmente es reconocido como uno de los principales problemas médicos que enfrenta la población masculina. En el mundo el CaP es la neoplasia sólida más frecuente. Actualmente existe un diagnóstico más temprano en sus estadios clínicos, lo que se debe en gran parte a la detección sistemática con antígeno prostático específico (APE) y Biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal (BTRP); El USBTRP se considera el mejor método diagnóstico para el CaP.

OBJETIVO. Conocer la frecuencia de cáncer de próstata diagnosticada por biopsia transrectal guiada por ultrasonido en nuestra institución.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, trasversal y analítico, en servicio de urología de hospital de tercer nivel, en el periodo de 3 años; del 2010 al 2012. Se incluyó a todos los pacientes que acudieron al servicio de gabinete de ultrasonografía urológica por antecedente de APE y/o tacto rectal sospechosos. Se realizó una base de datos demográficos de los pacientes como; edad, comorbilidades, lugar de origen, APE en ng/ml, estadificación de acuerdo con el TNM y Gleason se realizó estadística descriptiva.

RESULTADOS: En el periodo de estudio hasta un 25.3% de las biopsias tuvo un diagnóstico positivo, la edad promedio de los pacientes fue de 66 ± 8.53 años, el 46% de los pacientes con cáncer de próstata en el periodo de estudio fueron militares. El lugar de origen predominante fue el Estado de México seguido del D.F. El APE oscilo entre 2-173, con una media de 19.7 ± 28 ng/dl. En el 50.6% el tacto rectal fue sospechoso. El 40 % de los pacientes tenía antecedentes heredofamiliares de CaP. Los resultados anatomopatológicos de la suma de gleason en las biopsias de los pacientes con cáncer de próstata se distribuyeron principalmente en 39% (104-105) para la suma de patrón primario y secundario Gleason entre 6 y 7.

I. INTRODUCCION.

MARCO TEORICO.

A. EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

El cáncer de próstata (CaP) actualmente es reconocido como uno de los principales problemas médicos que enfrenta la población masculina mundial. El cáncer de próstata es el cuarto cáncer más común en ambos sexos y el segundo cáncer más común en los hombres a nivel global. Se estima que unos 1.1 millones de hombres en todo el mundo fueron diagnosticados con cáncer de próstata en 2012, representando el 15% de los cánceres diagnosticados en los hombres, con casi el 70% de los casos (759.000) que se producen en las regiones más desarrolladas. La incidencia de cáncer de próstata varía más de 25 veces en todo el mundo; las tasas son más altas en Australia/Nueva Zelanda y América del Norte, en Europa Occidental y del Norte. Las tasas de incidencia son también relativamente alta en ciertas regiones menos desarrolladas, como el Caribe (79.8), el sur de África (61,8) y del Sur (60,1), pero siguen siendo bajos en las poblaciones de Asia con tasas estimadas de 10.5 y 4.5. Con un estimado de 307.000 muertes en 2012, el cáncer de próstata es la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres (6,6% del total de muertes de los hombres). Las tasas de mortalidad son generalmente altos en poblaciones predominantemente negras (Caribe, 29 por 100.000 y el África subsahariana, 19-24 por 100.000), muy baja en Asia (2,9 por 100.000 en Sur-Asia Central, por ejemplo) e intermedia en las Américas y Oceanía (1).

En México, de acuerdo con datos de Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) y del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) sobre el ejercicio 2009, el cáncer de próstata (CaP) representaba el primer cáncer en hombres, la tercera causa de muerte y presentaba 31,010 defunciones, después del cáncer de tráquea, bronquios y pulmón y el cáncer de estómago (2,3). Sin embargo de

acuerdo a Globocan Project 2012, en México se tiene una incidencia anual de 14,016 casos nuevos y 6,367 muertes por año por cada 100,000 habitantes, convirtiéndose en el tipo de cáncer con mayor incidencia y mortalidad (1).

B. DETECCION TEMPRANA DEL CANCER DE PROSTATA

Dada la prolongada evolución natural de los cánceres de estadio bajo detectados en la era del Antígeno Prostático Específico (APE), no es de esperar que su tratamiento tenga un efecto sustancial sobre las estadísticas de mortalidad, durante 10 a 15 años. Actualmente existe un diagnóstico más temprano en sus estadios clínicos, lo que se debe en gran parte a la detección sistemática con APE y a la eficacia de la biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal (USTRBP), aumentando la incidencia de enfermedad locoregional, reduciéndose la incidencia de enfermedad metastásica. Los cánceres no palpables (T1c) representan ahora el 75% de la enfermedad de diagnóstico reciente. Junto con estos cambios el porcentaje de pacientes por enfermedad clínicamente localizada candidatos para prostatectomía radical aumentó de manera sustancial (4).

Un adecuado método de tamizaje debe poseer varias características entre las que figuran que sea mínimamente invasivo, de realización sencilla, con disponibilidad, aceptable entre la población general, baja tasa de resultados falsos negativos y repercusión importante sobre la mortalidad. El antígeno prostático específico, fue descrito por primera vez en 1979 y aprobado en 1994 como una herramienta útil en el estudio diagnóstico, así como para valorar respuestas a tratamientos y seguimiento en pacientes con CaP. Desafortunadamente otras enfermedades de la próstata como la hiperplasia prostática benigna (HPB) y la inflamación crónica, también causan incremento en la liberación de APE a la circulación. El principal uso del APE no es ser diagnóstico, sino para establecer quién requiere mayor evaluación. El

tradicional punto de corte de 4 ng/ml que ha sido utilizado para identificar cuál hombre requiere mayor investigación, tiene una sensibilidad para detectar cáncer de aproximadamente 75% pero una especificidad de sólo 40% (5).

El nivel de APE se correlaciona con el riesgo de cáncer de próstata. El estudio de prevención del cáncer de próstata (PCPT) demostró que el 15% de los hombres con un nivel de PSA de ≤ 4.0 ng/ml y un tacto rectal normal se había diagnosticado cáncer de próstata en la biopsia. Aproximadamente en 30% a 35% de los hombres con niveles séricos de PSA entre 4 a 10 ng/ml se encontró tener cáncer. Los niveles totales de PSA > 10 ng/ml confieren una probabilidad mayor que el 67% de cáncer de próstata. El valor de corte del APE en México es de 4 ng/ml, en la mayoría de los lugares. Sin embargo, guías internacionales sugieren iniciar ejercicio de detección temprana de cáncer con APE 3 ng/ml (6).

La exploración digital de la próstata (EDP) vía rectal, es parte de la evaluación para el diagnóstico de CaP depende de la experiencia del examinador, una anomalía detectada durante el tacto rectal significa la presencia de CaP sólo en 15% a 20% de los casos. Por otro lado, se debe hacer notar que la EDP con frecuencia sobreestima la extensión del tumor. La utilización de la EDP en combinación con el APE, puede incrementar considerablemente la probabilidad de detectar el CaP (7).

C. ECOGRAFÍA PROSTATICA.

1) Anatomía Ecográfica de la Próstata.

La próstata se sitúa entre el cuello vesical y el diafragma urogenital, inmediatamente por delante del recto, una posición ideal para tomar imágenes mediante la ecografía transrectal. La glándula prostática se describe tradicionalmente sobre la base de la arquitectura de la zona patológica. Estas divisiones consisten en el estroma fibromuscular anterior que esta desprovisto de tejido glandular, la zona de transición, la zona central, la zona periuretral y la zona periférica. Lamentablemente estas regiones no son visibles en la ecografía como entidades separadas. Sin embargo la zona de transición a menudo puede ser discernible de la zona periférica y la zona central, sobre todo en glándulas con hiperplasia prostática benigna importante (8).

2) Ultrasonido transrectal de la próstata.

En el campo de la Urología en la década de los 80`s con el crecimiento e interés por el cáncer de próstata y la determinación del APE revolucionaron el diagnóstico así como la etapa en la cual se diagnostica el CaP, además del advenimiento de nuevas tecnologías como el ultrasonido via transrectal, realizándose las primeras biopsias ecodirigidas en 1989, demostrando superioridad a la digito dirigida, por lo que el estándar de oro como método diagnóstico del CaP se convirtió la biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido (USTRP). La ecografía transrectal se ha convertido en la piedra fundamental de muchas intervenciones, que incluyen biopsia de próstata, braquiterapia, crioterapia y también se ha utilizado en la evaluación de la hiperplasia prostática benigna (9).

D. INDICACIONES PARA BIOPSIA PROSTATICA.

El cáncer de próstata es un problema importante de cáncer entre hombres. La disponibilidad del APE como biomarcador junto con una creciente población y el envejecimiento se ha traducido en un aumento dramático en la incidencia de Cáncer de Próstata. Las herramientas empleadas para diferenciar patología prostática benigna y cáncer de próstata presentan una precisión menor de lo deseable. La sensibilidad del tacto rectal es reducida, ya que hasta el 50% de los pacientes se diagnostican en estadio T1c. El antígeno prostático específico presenta una baja sensibilidad 35% de falsos negativos y nula especificidad, ya que se trata de una molécula órgano específica y no cáncer específica y su elevación puede ser ocasionada por otros procesos distintos al cáncer de próstata (CaP) (5,9)

Otro problema es que la tasa de falsos negativos de la biopsia prostática es del 14-35%. A consecuencia de la baja sensibilidad de la biopsia prostática convencional, la probabilidad de realización de una segunda biopsia es elevada (13-41%). En la segunda biopsia prostática, la tasa de detección de CaP disminuye a rangos de 10-19%, siendo habitualmente inferior al 10% en la tercera biopsia y sucesivas (10,11). Por estos motivos, la tendencia actual es obtener un mayor número de cilindros, realizando biopsias de doble sextante desde la primera biopsia prostática y/o biopsias de saturación, que algunos grupos realizan a partir de la segunda biopsia, incrementando hasta un 13.5-40% la detección de cáncer de próstata. En estos esquemas de biopsia de doble sextante y/o saturación además de incrementar el número de cilindros totales, se biopsian áreas prostáticas que son lugar frecuente de tumores y que habitualmente no se biopsian, como la zona periférica más posterolateral y la zona transicional anterior (10,11,12).

La biopsia con aguja de la próstata dirigida por ecografía transrectal sigue siendo el procedimiento de referencia para el diagnóstico de cáncer de próstata. Actualmente se recomienda la biopsia una vez que el APE en suero se eleva por encima de 3.0 ng/ml, velocidad de APE mayor o igual a 0.35ng/ml, velocidad de ascenso del APE mayor de 0.75 a 1 ng/ml por año, APE libre igual o menor a 10% aunque se están realizando esfuerzos importantes de investigación para identificar el umbral óptimo de APE para recomendar la biopsia de próstata en el paciente asintomático (6,9).

La presencia de nódulos focales en el tacto rectal, es una indicación absoluta para biopsia prostática y conduce a una la toma de la misma con el uso de la técnica de la ecografía transrectal cualesquiera que sean los niveles de APE. La presencia de neoplasia intraepitelial de alto grado prostática tiene un elevado valor predictivo para el adenocarcinoma de próstata en las biopsias subsecuentes (27 al 79%), igualmente el hallazgo de atipia en la biopsia prostática confiere un alto riesgo de cáncer en biopsias subsecuentes (45-49%), por lo tanto cualquiera que sean los valores de seguimiento de APE, las recomendaciones actuales son volver a tomar una muestra en todos los pacientes con neoplasia intraepitelial prostática de alto grado o proliferación acinar atípica en su pieza de biopsia inicial en 3 a 6 meses (6,9,13,14).

La zona periférica de la próstata es fácilmente accesible al tacto rectal, y a la aguja de la biopsia, el porcentaje de diagnostico según la zona son: zona periférica 70%, zona transicional el 20% y zona central el 10% de los tumores. La zona transicional no puede ser biopsiada con la misma precisión, especialmente si el volumen prostático es elevado, además de que es operador dependiente ya que la mayoría de los adenocarcinomas de la próstata de la zona transicional tienen una localización anterior (9,15,16).

La probabilidad de encontrar cáncer de próstata en la pieza de resección transuretral de próstata (RTUP) de pacientes con biopsias negativas es del 11.4%. Por ello serían importantes conocer parámetros que determinen que pacientes con biopsias prostáticas negativas tienen mayor probabilidad de padecer CaP, para emplear todas las estrategias diagnósticas disponibles (9,10,15).

E. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS NEOPLASIAS PROSTATICAS.

El Adenocarcinoma de próstata es multifocal en el 85% de los casos, teniendo la mayor parte de la carga tumoral en una localización periférica. Debido a que la próstata carece de una cápsula histológica diferenciada, es preferible utilizar la expresión “Extensión Extraprostática” que “Penetración capsular” para referirse a un tumor que se extendió fuera de la próstata y dentro del tejido blando periprostático. Los adenocarcinomas situados en la periferia de la próstata tienden a extenderse fuera de la glándula a través de la invasión del espacio perineural (15,16).

1) Evaluación de las biopsias de próstata con aguja.

Cuando se toman biopsias de diferentes sectores de próstata se deben enviar al anatomopatólogo en recipientes separados. El subdiagnóstico de los adenocarcinomas limitados a la próstata en la punción-biopsia es uno de los problemas más comunes en la patología prostática. Existen también muchas lesiones benignas que son muy similares al adenocarcinoma de próstata. En algunos casos, el uso de anticuerpos contra la citoqueratina de alto peso molecular y p63 puede resolver el diagnóstico. Las glándulas benignas contienen células basales y se marcan con estos anticuerpos, mientras que el cáncer de próstata no muestra tinción. Se pueden utilizar también técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos anti a-metilacil-CoA racemasa, que marcan preferentemente el carcinoma prostático y la Neoplasia Intraepitelial de Alto Grado. Estas técnicas son adyuvantes

en el diagnóstico de cáncer circunscrito y aun así los patólogos deben ser cautelosos porque se han comunicado casos de tinciones falso negativas y falso positivas con α -metilacil-CoA racemasa. En algunos casos hay hallazgos sugestivos pero no diagnósticos de carcinoma(17).

La incidencia de casos atípicos en las muestras obtenidas por biopsia prostática de la literatura tiene un promedio de 7.6% con una mediana de 5.2%. Los anatomopatólogos deben informar los casos atípicos con una descripción completa, como un “foco de glándulas atípicas”, debiendo añadir un comentario en el informe que describa por que se sospecha que el foco es canceroso. La probabilidad de que el diagnóstico definitivo sea cáncer después del diagnóstico de atipia es del 42 al 49%. Cualquiera que sea el nivel sérico de APE, todos los pacientes con un diagnóstico inicial de atipia en la muestra obtenida por biopsia prostática requieren una segunda biopsia (17,18).

En la biopsia prostática el cáncer puede medirse en términos del número muestras positivas, el total de milímetros de cáncer en todas las muestras, el porcentaje de cáncer en cada muestra, y el porcentaje total de cáncer en el total de la muestra. No se adoptó una sola técnica de manera uniforme, ya que igual cantidad de estudios postulan cada técnica como superior a las otras. Una propuesta es que los anatomopatólogos comuniquen el número de muestras positivas junto con otra medida de extensión del tumor. La extensión del cáncer se puede predecir con bastante exactitud combinando el grado obtenido en la punción biopsia con el estadio clínico y los valores séricos de APE. Cuando se observa invasión perineural en la biopsia prostática, esta se asocia con un aumento del riesgo de extensión extraprostática en la pieza de prostatectomía. Habiendo estudios contradictorios acerca de si la invasión perineural en la biopsia prostática permite una predicción independiente de la extensión extraprostática más allá de la provista por el grado de Gleason en la biopsia y por los niveles

séricos de APE preoperatorios. La invasión perineural en la biopsia prostática también ha mostrado que predice de modo independiente las metástasis en los ganglios linfáticos y la progresión posoperatoria. Se puede predecir también la confirmación obtenida de los informes en la biopsia prostática para decidir si se sacrifica el paquete vasculo-nervioso de un lado en los casos con mayor probabilidad de extensión fuera de la próstata (19).

2) Sistema de Graduación de Gleason.

El sistema propuesto por Gleason es el más utilizado. El sistema de Graduación de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor identificado con un aumento relativamente bajo. Las características citológicas no inciden en la estadificación del tumor. Se identifican patrones estructurales primario (predominante) y secundario (segundo más prevalente) y se le asigna un grado de 1 al 5, con 1 como el más diferenciado y 5 el menos diferenciado. Las sumas de Gleason varían desde 2 ($1+1=2$), que representa tumores compuestos por un patrón de Gleason 1 uniforme, hasta 10 ($5+5=10$), que representa tumores totalmente indiferenciados. En las muestras de prostatectomía radical se demostró que los componentes terciarios de alto grado (tercer patrón más frecuente) afectan de manera adversa el comportamiento biológico y no siempre es equivalente a la suma del patrón primario y el patrón de grado más alto. Se recomienda que en las muestras de prostatectomía radical la puntuación de Gleason, obtenida con los dos patrones más prevalentes en cuanto a la arquitectura celular, se registre junto con una nota en la cual se aclare que existe un patrón terciario de alto grado (20).

Los tumores con patrón 1 y 2 de Gleason están compuestos por nódulos relativamente circunscritos de glándulas únicas de tamaño mediano, uniformes, separadas y muy unidas entre sí. Los tumores con patrones de Gleason 3 infiltran la próstata no neoplásica, y las glándulas presentan una variación marcada de tamaño y forma, con

glándulas más pequeñas que las observadas en los patrones 1 o 2 de Gleason. Las glándulas con patrón 4 de Gleason ya no son únicas y aisladas como las que se observan en los patrones 1 a 3. En el patrón de Gleason 4 también se pueden distinguir glándulas grandes irregulares y cribiformes en comparación con los nódulos más pequeños y circunscritos en forma regular del patrón 3 de Gleason cribiforme. Es importante reconocer los tumores con patrón de Gleason 4 porque tienen un pronóstico mucho peor que aquellos con un patrón de Gleason 3 puro. También se ha demostrado en las piezas de prostatectomía radical que los tumores con puntuación de Gleason $4+3=7$ son de peor pronóstico que los de puntuación de Gleason $3+4=7$. El tumor con patrón de Gleason 5 no muestra diferenciación glandular y está compuesto por láminas sólidas, cordones, células aisladas o nidos tumorales sólidos con necrosis central (20,21).

Algunos pacientes con Cánceres de bajo grado desarrollan tumores de alto grado después de varios años. No está claro si el cáncer residual de bajo grado progresa o si se produjo un desarrollo posterior de un tumor multifocal más agresivo. Aunque en general los tumores más grandes son de alto grado y los más pequeños son de bajo grado existen excepciones. Hay una tendencia a creer que los tumores comienzan con un grado bajo y que al alcanzar cierto tamaño, se desdiferencian en lesiones de mayor grado, lo cual explica la relación entre el tamaño y el grado. Por otra parte, los tumores de alto grado pueden serlo desde el comienzo, pero se detectan con un tamaño más avanzado debido a su rápido crecimiento. Asimismo, los tumores de bajo grado pueden evolucionar con tanta lentitud que tienden a detectarse con menores volúmenes. No existe evidencia que indique que el cáncer de próstata empeore durante un periodo de 1,5 a 2 años después de la biopsia prostática (21).

3) Estadificación del cáncer de próstata.

Un sistema de estadificación es una manera estándar de describir cuán lejos se ha propagado un cáncer utilizado por los especialistas en el tratamiento del cáncer. El sistema de estadificación más usado para el cáncer de próstata es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), imagen 1 (22).

El sistema TNM para el cáncer de próstata se basa en cinco piezas clave de información:

1. La extensión del **tumor** primario (categoría T).
2. Si el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos (**nódulos**) cercanos (categoría N).
3. La ausencia o presencia de **metástasis** a distancia (categoría M).
4. El nivel de **APE** al momento de realizar el diagnóstico.
5. La puntuación Gleason.

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata. American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tabla 1 Clasificación TNM del cáncer de próstata, 7.ª edición: Tumor Primario ^a (T)	
TNM: Tumor primario – Clínico (T)	
TX	El tumor primario no puede evaluarse
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal o diagnóstico por imágenes
T1a	Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en ≤ 5% del total de la muestra resecada
T1b	Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en > 5% del total de la muestra resecada
T1c	Tumor identificado mediante punción biopsia con aguja (por ejemplo, debido a un PSA elevado)
T2	Tumor confinado a la glándula prostática ^a
T2a	Tumor confinado a ≤ 50% de un lóbulo prostático
T2b	Tumor confinado a > 50% de un solo lóbulo prostático
T2c	Tumor que compromete ambos lóbulos prostáticos
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática ^b (implica extensión extracapsular, no solo contacto capsular)
T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral)
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes: pared pelviana, recto, esfínteres externos, vejiga o músculos elevadores (excepto vesículas seminales)

PSA: antígeno prostático específico.

^aEl tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no se palpa o detecta mediante imagenología, se clasifica como T1c.

^bLa invasión hacia el ápice prostático o hacia la cápsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2.

Existen en realidad dos tipos de clasificación por etapa para el cáncer de próstata:

La **etapa clínica** consiste en el mejor estimado del médico en cuanto a la extensión de su enfermedad según los resultados del examen físico (incluyendo el exámen digital del recto), los análisis de laboratorio, la biopsia de la próstata, y cualquier estudio por imágenes que haya tenido.

Si se sometió a una cirugía, sus médicos también pueden determinar la **etapa patológica**, la cual se basa en la cirugía y la evaluación del tejido extirpado. Esto significa que si el paciente se sometió a una cirugía, la etapa de su cáncer pudiese cambiar después de la operación (por ejemplo, si se encontró cáncer en un lugar donde no se sospechaba que estaba la enfermedad). La clasificación patológica por etapas probablemente sea más precisa que la clasificación clínica por etapas, ya que permite a su médico obtener una impresión directa de la extensión de su enfermedad. Ambos tipos de clasificación usan las mismas categorías (pero la categoría T1 solo se utiliza en la etapa clínica) (22).

II. MARCO DE REFERENCIA.

Dentro del panorama nacional la biopsia de próstata transrectal representa un reto para el urólogo, encontrando en la literatura médica nacional como referencia:

En el Centro Médico La Raza del “IMSS” (México D.F.) se reportó en 2006, la experiencia de 2003-2004 en biopsias de próstata guiadas por ultrasonido para diagnóstico de cáncer de próstata, donde se realizaron 195 procedimientos, con diagnóstico positivo a cáncer de próstata en 100 casos (51%); la indicación de la biopsia se distribuyeron 96 casos (42.6 %) con APE de 8-10 ng/ml, 35 casos (17.9 %) con APE de 6 – 8 ng/ml, con APE mayor de 11 ng/ml 33 casos (16.9 %), 20 casos (10.2 %) con APE 4-6 ng/ml y con APE de 2-4 ng/ml 11 casos (5.6 %) en por lo menos 2 determinaciones del APE (23).

En el 2011 se reportó en el Hospital General de México (México, D.F) la experiencia en biopsias de próstata guiadas por ultrasonido para diagnóstico de cáncer de próstata de abril de 2008 a octubre de 2008, donde se realizaron biopsias con técnica de doble sextante por un solo urólogo a 145 pacientes, diagnosticándose 46 casos de cáncer de próstata, seis neoplasias intraepiteliales de alto grado y 93 pacientes con padecimientos benignos, siendo la detección global de cáncer de 31%, evidenciándose que de los 46 casos detectados el porcentaje diagnóstico global de cáncer en el grupo de sextantes laterales exclusivamente fue de 17.3% y en el grupo de sextantes mediales (estándar) fue de 13%, siendo positivo a cáncer 71.7% con ambos sets. Además en pacientes con APE de 4.1 a 10 ng/ml se demostró era imprescindible (46.6%) para el diagnóstico de cáncer un esquema de biopsia de 12 fragmentos que contemplen sextantes estándar y sextantes laterales (doble sextante) y en pacientes con APE mayores de 50 ng/ml, únicamente con el esquema estándar o el de laterales es necesario para lograr el diagnóstico (24).

En 2012 se reportó la experiencia de 2007 a 2011 en detección de cáncer de próstata, en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (León, Guanajuato), de 230 expedientes revisados con estudio histopatológico de próstata, 178 (74.48%) muestras se obtuvieron por USTRP, 39 (16.32%) por RTUP y 13 (5.44%) por prostatectomía retropúbica, encontrándose en resultados histopatológicos 76 (31.8%) adenocarcinomas, 5 (2.09%) con hiperplasia prostática benigna, 2 (0.84%) con prostatitis crónica, 145 (60.67%) hiperplasia prostática benigna/prostatitis crónica y 2 (0.84%) con neoplasias intraepiteliales prostáticas (PIN), sin hacer referencia a los resultados individuales de la biopsia de próstata (25).

En el 2013 se publicó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal de todas las USTRP, realizadas en el Servicio de Urología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE (México, D.F.), durante el periodo de mayo del 2010 hasta mayo del 2012, reportándose 420 casos con técnica de doble sextante, evidenciándose que 142 (33.8%) muestras fueron positivas a cáncer de próstata, 50 pacientes (35.2%) presentaron una suma de Gleason 7, con Gleason 6 en 45 pacientes (34.5%), Gleason 8 en 20 pacientes (14%), Gleason 5 en 11 pacientes (8.4%), Gleason 9 en 5 pacientes (3.5%), Gleason 4 en 4 pacientes (3.5%) y Gleason 10 en un paciente (0.7%), con el valor promedio de APE de 16 ng/ml, con un rango de 2.78 a 100 ng/mL, sin describirse la distribución de la relación cáncer-APE (26).

III.OBJETIVOS.

a) General

Conocer la frecuencia de cáncer de próstata diagnosticada por biopsia transrectal guiada por ultrasonido en nuestra institución.

b) Específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes con cáncer de próstata, diagnosticados por biopsia transrectal en Hospital de tercer nivel.
2. Calcular la prevalencia de complicaciones de la biopsia transrectal guiada por ultrasonido en nuestra institución.

IV. PLAN DE LA INVESTIGACIÓN

A. TIPO DE ESTUDIO.

De acuerdo con la intervención del investigador el presente estudio es **observacional**. Por su relación entre las variables se clasifica en **descriptivo**, y por el número de mediciones de las variables en el fenómeno estudiado es **transversal**. De acuerdo al momento en el que se capta la información este trabajo es de tipo **retrospectivo**.

B. POBLACIÓN, TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

El muestreo para esta investigación fue de tipo no probabilístico intencional, ya que estuvo integrada por la totalidad de los pacientes atendidos en el gabinete de ultrasonido del servicio de Urología en el periodo comprendido del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre 2012.

a) Criterios de selección.

Pacientes con sospecha bioquímica o clínica de cáncer de próstata, sometidos a biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal por el Servicio de Urología.

b) Criterios de salida

1. Exclusión

- i. Pacientes a los que se realizó el procedimiento de biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal en otra institución.
- ii. Pacientes a los que se realizó el procedimiento de biopsia prostática por abordaje diferente al guiado por ultrasonido transrectal en otra institución.

C. VARIABLES.

Tabla 1 Conceptualización y Operacionalización De Las Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	ESCALA	INDICADOR	FUENTE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa	Intervalo	Años cumplidos	Expediente (hoja de captura)
APE	Marcador sérico	Cuantitativa	Razón	ng/dl	Expediente (hoja de captura)
Diagnóstico CaP por USTRP	Presencia de CaP en toma de biopsia	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo	Expediente (hoja de captura)

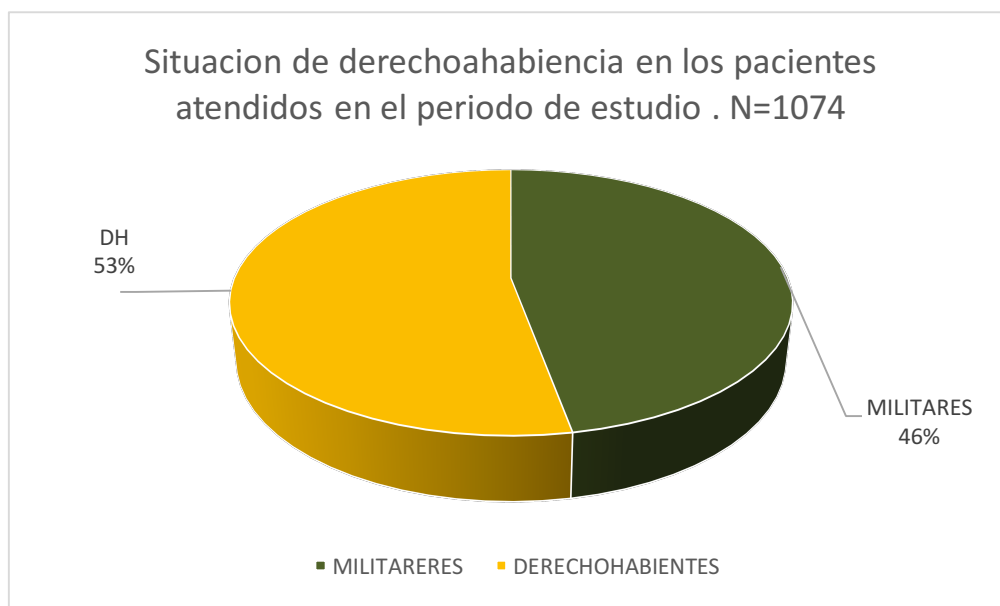
D. MATERIALES Y MÉTODOS.

Este estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Fue aprobado por el comité de investigación del Hospital Central Militar y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud, en Materia de Investigación artículo 17, la presente investigación, se encuentra en la categoría I; **Investigación sin riesgos**. El material utilizado para esta investigación fue equipo de cómputo, y las historias clínicas de los pacientes atendidos en el periodo de estudio. Métodos: Durante el periodo de estudio se realizó una base de datos en el programa de Excel de los pacientes que se atendieron en el servicio de Urología en el Hospital Central Militar en el gabinete de biopsias, con las variables de interés para posteriormente ser analizarlas mediante el programa estadístico SPSS 22.

V. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de enero del 2010 a diciembre 2012, se obtuvo un registró de 1074 pacientes que se atendieron en el gabinete de biopsias del servicio de Urología del Hospital Central Militar. Del total de pacientes biopsiados $n=1074$ se dividieron en 53 % derechohabientes, 47 % militares (activo o retirados) (gráfica 1), la edad de los pacientes osciló entre los 30 y los 89 años con un promedio de 66.34 ± 8.5 años (gráfica y tabla 2).

Gráfica 1



Gráfica 2. Distribución de frecuencias con respecto a la edad de todos los pacientes N=1074

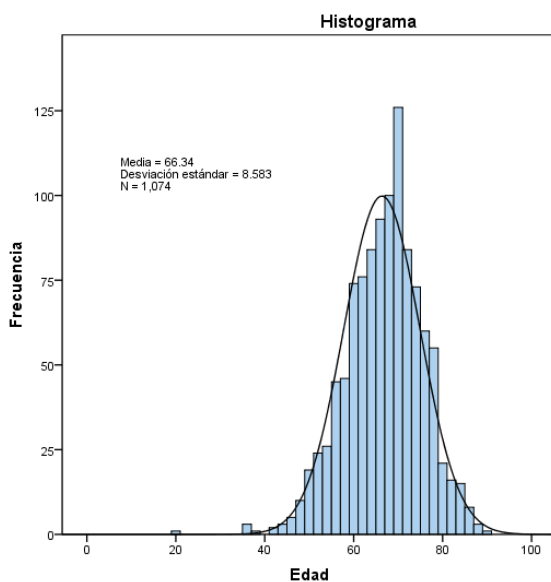


Tabla 2 Estadística descriptiva con respecto a la edad de los pacientes que ingresaron al estudio.

N	Válido	1074
	Perdidos	0
Media		66.34
Mediana		67
Desviación estándar		8.583
Rango		69
Mínimo		20
Máximo		89

De todos los pacientes (n=1074) que se les realizó biopsia de prostata guiada por ultrasonido transrectal (USTRP), hasta 25.3% (272/1074) fueron positivas, (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de positividad a la biopsia transrectal en los pacientes atendidos en el gabinete de urología en el periodo de estudio.

TOTAL DE PACIENTES		2010	%	2011	%	2012	%	TODAS
ATENDIDOS	POSITIVAS	93	23.3	92	24.5	87	27.3	272 (25.3%)
	NEGATIVAS	306	76.7	283	75.5	213	72.7	802
TOTAL POR AÑO		399	100	375	100	300	100	1074

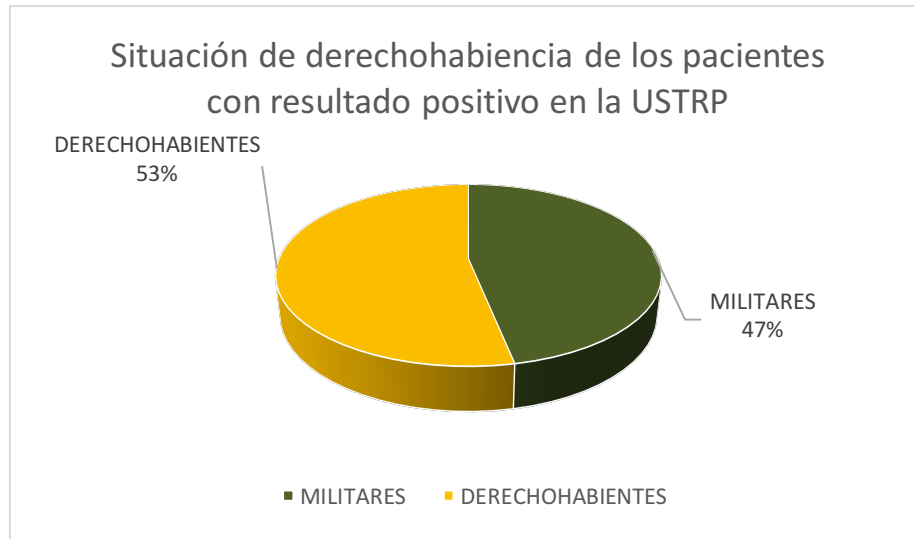
De todos los pacientes (n=1074) que se les realizó biopsia de prostata guiada por ultrasonido transrectal (USGTRP), sólo (4/1074) tuvieron algún cuadro de sepsis posterior a la biopsia de próstata ameritando hospitalización para antibioticoterapia intravenosa, (Tabla 4).

Tabla 4. Presencia de fiebre post biopsia en los pacientes durante el periodo de estudio.

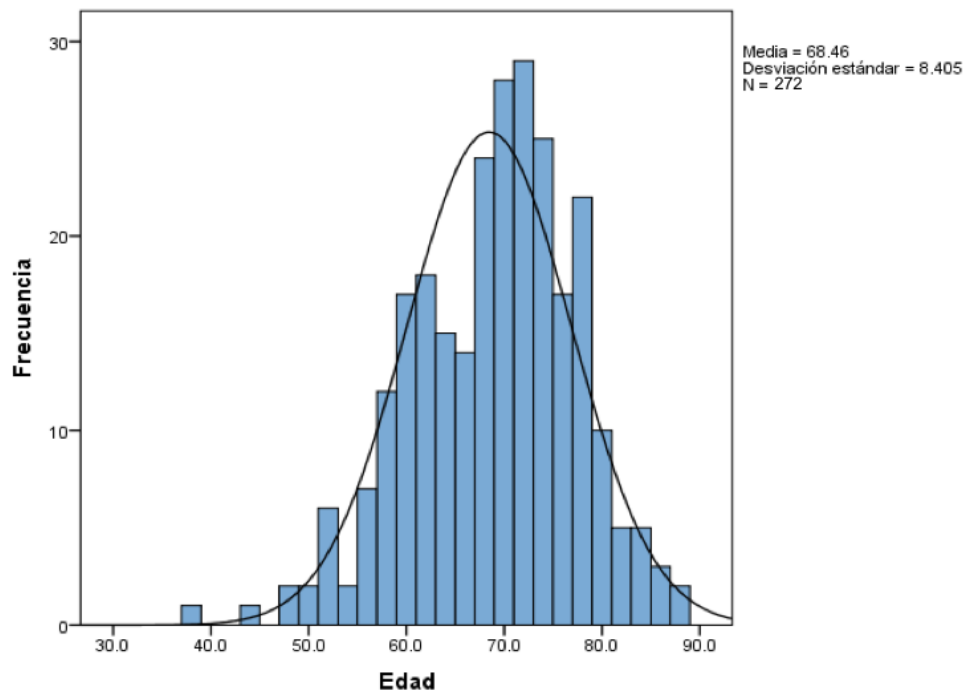
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	4	.4	.4	.4
	NO	1070	99.6	99.6	100.0
	Total	1074	100.0	100.0	

El grupo de los pacientes con resultado positivo fue analizado para conocer sus características sociodemográficas. Encontrando que en los pacientes positivos (n=272), la proporción de derechohabientes en relacion con los militares se conserva, derechohabientes 53% (144) y militares 47 % (128) (Gráfica 3). Así mismo se evidenció una media de 68.46 ± 8.4 años, (Gráfica 4).

Gráfica 3

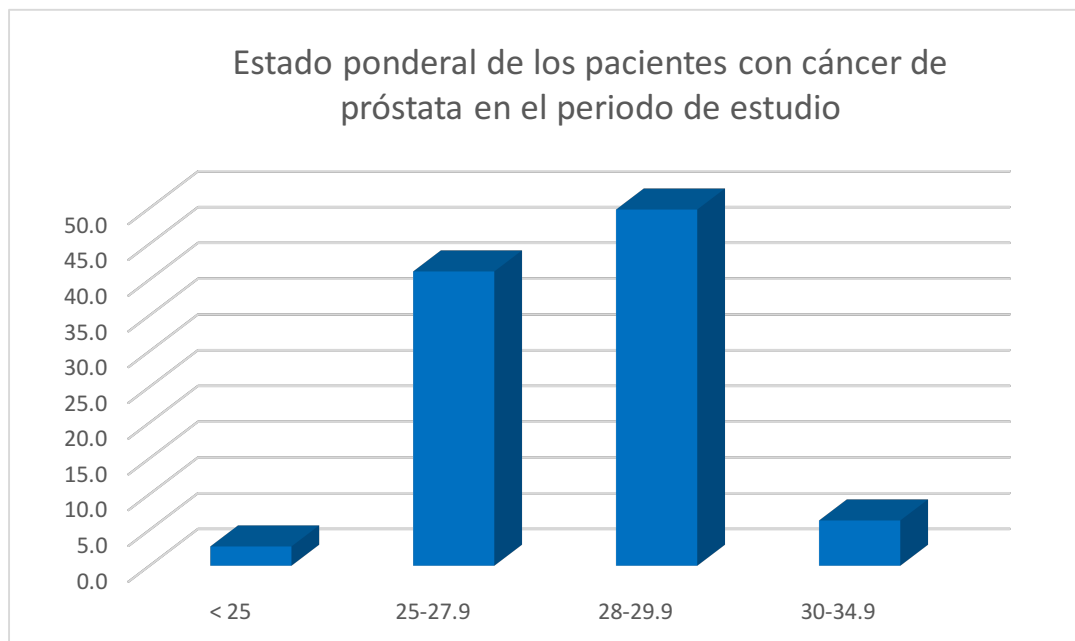


Gráfica 4. Distribución de frecuencias con respecto a la edad de los pacientes con cáncer de próstata N=272



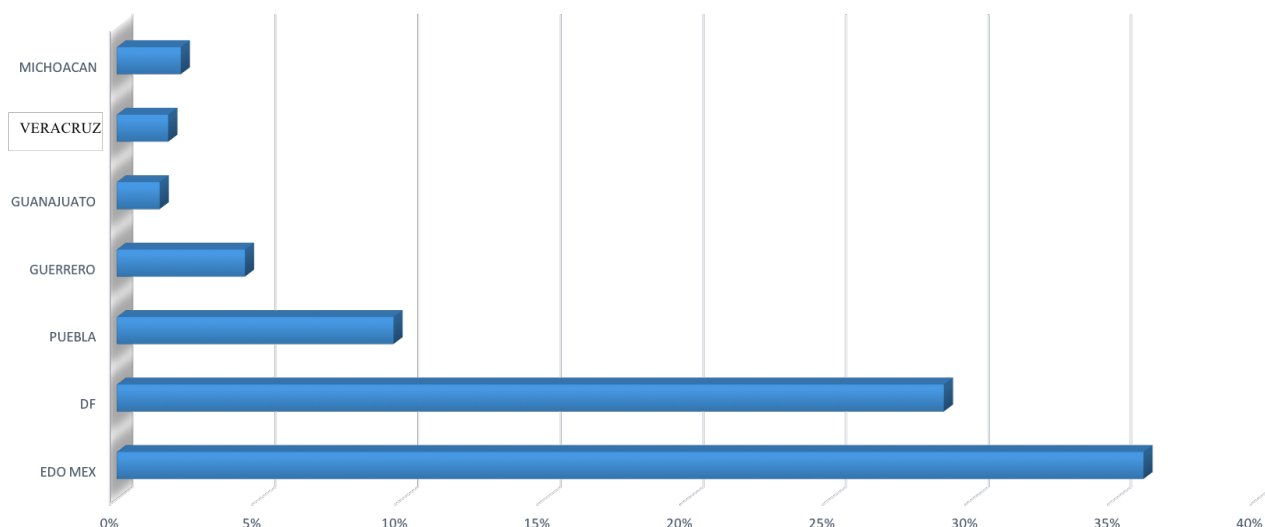
Con respecto al índice de masa corporal (IMC) de los pacientes se evaluó de manera cuantitativa, se obtuvo un promedio de 26.69 ± 1.7 , con un IMC mínimo de 21 y un máximo de 35, (Tabla 9); estos valores se categorizaron de acuerdo a los criterios de la OMS para estratificar a los pacientes de acuerdo a su IMC. En la gráfica 5 se observan los valores obtenidos para cada una de las categorías, predominando el sobrepeso hasta en el 87% de los pacientes, es decir, 39% con IMC de 25-27.9 y 48% con IMC 28-29.9.

Gráfica 5



Dentro de las características demográficas de los pacientes con biopsias de próstata positivas, el lugar de origen predominante fue el Estado de México seguido del D.F, (Gráfica 6).

Grafica 6. Características demográficas de los pacientes con cáncer de próstata durante el periodo de estudio.



En el rubro del APE, el análisis estadístico de los pacientes con CaP diagnosticados por biopsia de próstata, se encontró una media de 19.7 ± 9.2 ng/ml, con un APE mínimo de 2.1 y máximo de 173 ng/ml; sin embargo no se incluyeron 10 pacientes que su APE era mayor a 200 ng/dl y modificarían la curva de distribución (Tabla 5).

Tabla 5 Distribución de las concentraciones de APE sérico en los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en el periodo de estudio.

N	Válido	257
	Perdidos	10
Media		19.7281
Mediana		9.2000
Desviación estándar		28.02257
Rango		170.90
Mínimo		2.10
Máximo		173.00

El APE más frecuente dentro de las biopsias de próstata positivas fue dentro del rango de 4-1 a 10.0 ng/ml (42.7 %), seguida del rango de 10.1 a 20 ng/ml (19.5%) y posteriormente APE < 4 ng/ml que representa el 14.2% (Tabla 6 y Gráfica 7).

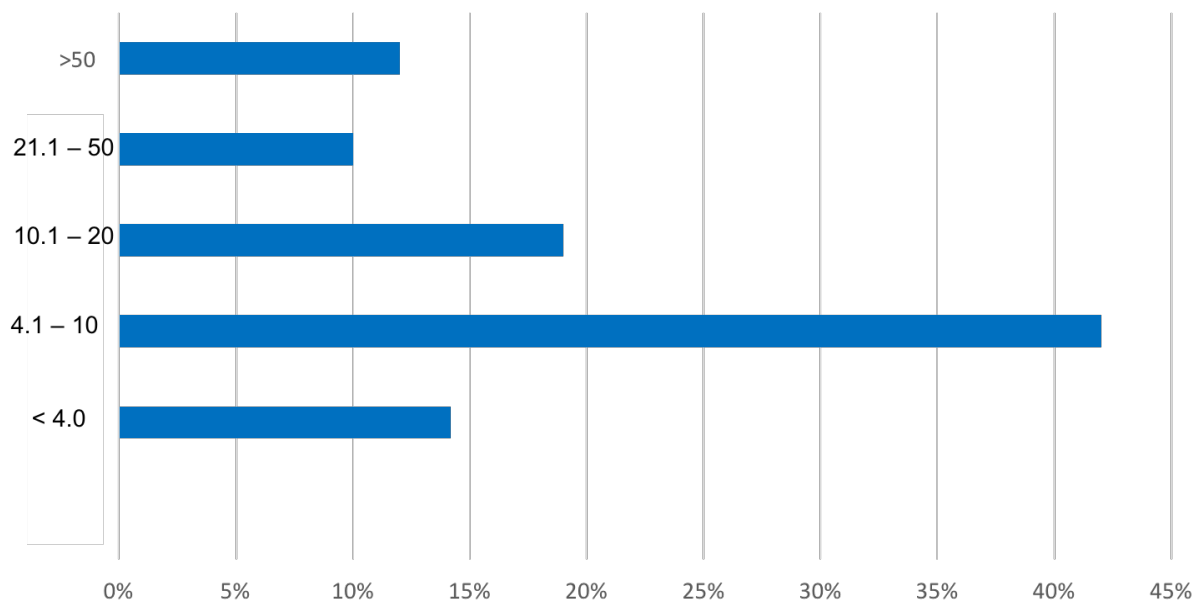
Tabla 6.

Frecuencias de APE en los pacientes con cáncer de próstata, por intervalos de concentración.

Antígeno Prostático Específico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<4	39	14.2	14.2	14.2
4.1 - 10	118	42.7	42.7	56.9
10.1 - 20	52	19.5	19.5	76.4
21.1 - 50	29	10.9	10.9	87.3
>50	34	12.7	12.7	100.0
Total	272	100.0	100.0	

Gráfica 7.

Frecuencias de APE en los pacientes con cáncer de prostata, por intervalos de concentración.



De los pacientes con biopsia positiva (n=272) hasta el 50.6% (135) tenían tacto rectal sospechoso, (Tabla 7). Así mismo se pudo establecer que 110 (40.1 %) de los pacientes con biopsia positiva a CaP tenían algún antecedente heredofamiliar de CaP en primera o segunda línea, (Gráfica y tabla 8).

Tabla. 7 Proporción de tacto rectal sospechoso en los pacientes con biopsia positiva.

	Tacto rectal sospechoso			
	SI		NO	
	Recuento	% del N de tabla	Recuento	% del N de tabla
Dx_Cáncer_Bx	135	50.6%	132	49.4%

Tabla 8 Antecedentes Heredofamiliares de cáncer próstata

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	107	40.1	40.1	40.1
	NO	160	59.9	59.9	100.0
	Total	267	100.0	100.0	

Gráfica 8

Proporción de pacientes con cáncer de próstata con antecedentes de CaP.

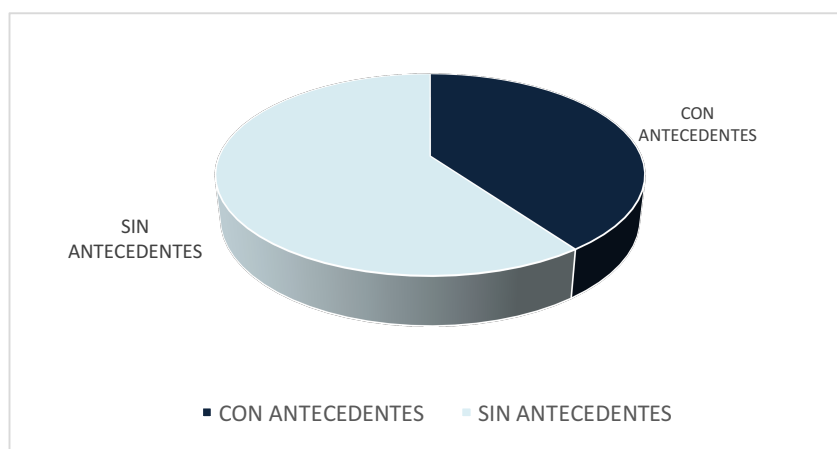


Tabla 9. Tabla Estadística descriptiva de las variables Edad, IMC y APE en los pacientes con cáncer de próstata.

	N	Mínimo	Máx	Media	D.E	Varianz
Edad	267	38.0	88.0	68.461	8.4052	70.648
IMC	265	21	35	26.69	1.709	2.922
APE	257	2.10	173.00	19.7281	28.02257	785.265
DM2	SI	98(N)	36.8%			
HTAS	SI	91(N)	34.1%			
N válido	255					

Tabla 10. Escala de Gleason en los reportes histopatológicos de las biopsias en de los pacientes del estudio

Gleason	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 5.0	1	.4	.4	.4
6.0	105	39.3	39.3	39.7
7.0	104	39.0	39.0	78.7
8.0	35	13.1	13.1	91.8
9.0	20	7.5	7.5	99.3
10.0	2	.7	.7	100.0
Total	267	100.0	100.0	

Los resultados anatomopatológicos de la suma de gleason en las biopsias de los pacientes con cáncer de próstata se distribuyeron principalmente en 39% (104-105) para la suma de patrón primario y secundario, con Gleason entre 6 y 7, (gráfica 9 y tabla 10).

Gráfica 9.

ESCALA DE GLEASON ENCONTRADA EN LAS BIOPSIAS DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO

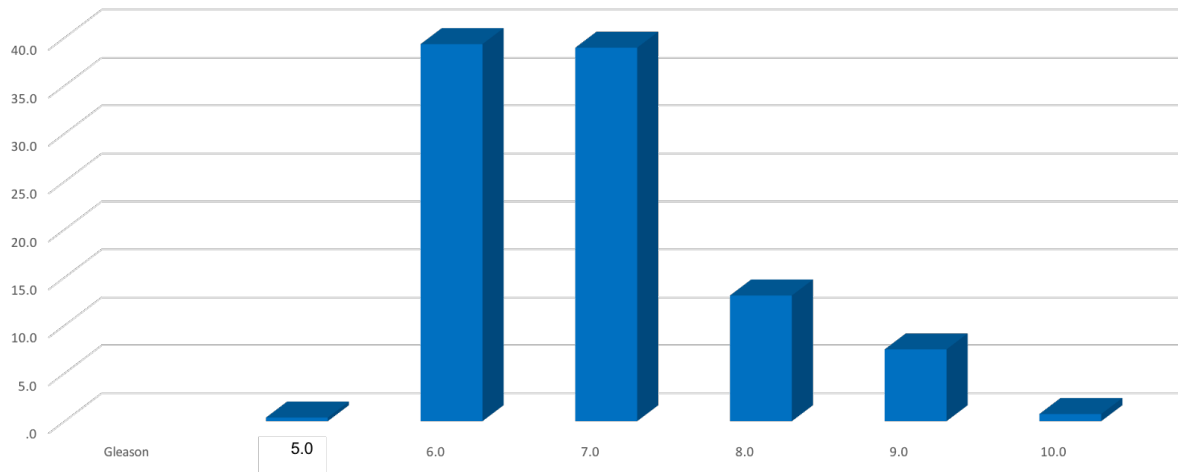
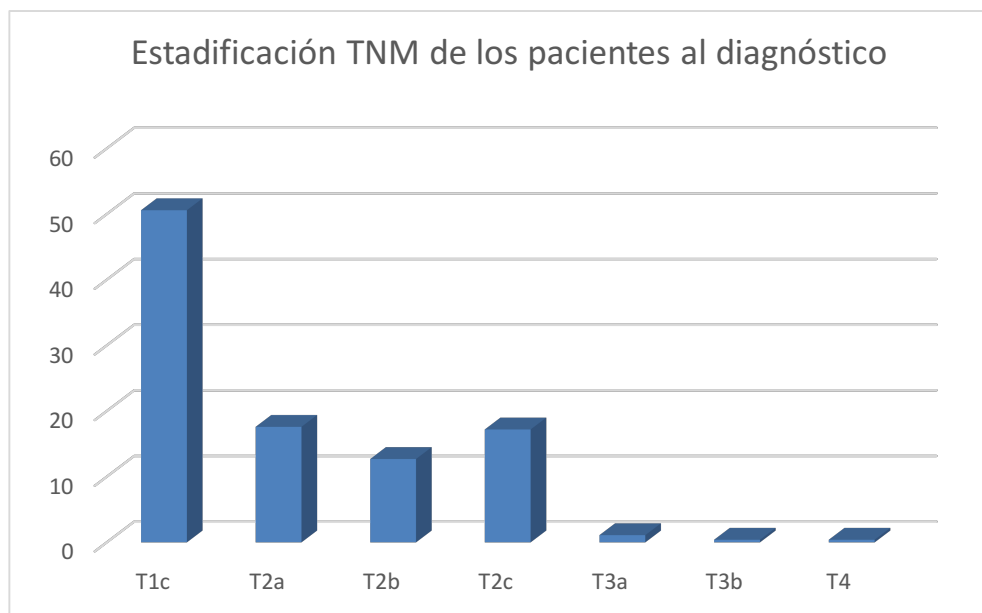


Tabla 11. Clasificación TNM de los pacientes con cáncer de próstata en el periodo de estudio.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	T1c	135	50.6	50.6	50.6
	T2a	47	17.6	17.6	68.2
	T2b	34	12.7	12.7	80.9
	T2c	46	17.2	17.2	98.1
	T3a	3	1.1	1.1	99.3
	T3b	1	.4	.4	99.6
	T4	1	.4	.4	100.0
	Total	267	100.0	100.0	

Se logró realizar una relación clínica del T (tumor) dentro de la clasificación TNM de los pacientes con cáncer de próstata diagnosticados por biopsia en el periodo de estudio; hasta un 50.6% (138) de los pacientes son diagnosticados en la etapa T1c, seguida de la etapa T2a con una frecuencia de 17.6% (48), T2c con 17.2%(46) y 5 pacientes que de acuerdo a tomografía abdominopélvica previa se definieron como T3a,T3b y T4, (Gráfica 10 y Tabla 11).

Gráfica 10.



VI. DISCUSIÓN.

Hoy en día, la biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal (USTRP) es el mejor medio con el que se cuenta para poder hacer el diagnóstico definitivo de CaP. Para llevar a cabo un USTRP, es necesario haber realizado un tamizaje previo en una población determinada. Actualmente en México, se recomienda la realización de un APE anual y un tacto rectal a partir de los 45-50 años de edad. En otros países, se ha propuesto iniciar a una edad más temprana. Un hombre con un antecedente familiar de CaP tiene 2 a 2.5 veces más riesgo, de presentar CaP durante su vida(27). Si existiera algún antecedente de CaP en familiares de primer grado, se recomienda iniciar este tamizaje desde los 40 años. El promedio de edad en nuestra población fue de 66.34 ± 8.5 años. El 65% de los CaP se presentan en pacientes mayores de 65 años. En caso de existir una elevación persistente en el APE o una alteración en el tacto rectal, se indica USTRP. El valor predictivo positivo del tacto rectal, de acuerdo algunos meta análisis es del 15 a 20%.

El uso del APE como método de tamizaje, puede excluir hasta un 20% de casos positivos. Por lo tanto, el uso en conjunto de APE y tacto rectal mejora la tasa de detección. De acuerdo a un estudio realizado en nuestro país en el año 2011, en el cual se realizó USGTRP a 145 pacientes, la detección global de cáncer fue del 31% (24) y en 2013 de 420 casos con técnica de doble sextante, evidenciándose detección en el 33.8% (26). Broehl, Antenor y Catalona en su trabajo reportaron una incidencia de cáncer en el 29% de los pacientes, a quienes se les realizó USTRP por presentar APE mayor a 4 ng/ml (28). Otros grandes estudios han reportado un 33% de USTRP positivas en pacientes con APE mayor de 4 ng/mL, y de éstos, una tercera parte presentó un tacto rectal anormal (29). En nuestra serie, reportamos la

experiencia de 3 años, con una serie mayor de 1074 pacientes biopsiados, encontrando un porcentaje cercano al de otros estudios de incidencia de USTRP positivas para CaP del 25.3 % (272 CaP).

En el estudio de prevención de CaP o *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), el 23% de hombres con APE entre 3 y 4 ng/mL presentó CaP (6). Actualmente, en algunos países el punto de corte de APE es de 2.5 ng/dL. En el PCPT, la tasa de detección de CaP por USTRP fue del 16.2%, en aquellos pacientes con APE entre 2.6 y 4.0 ng/ml. El uso del APE continúa siendo de gran valor para poder detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar un CaP. Una de las limitantes del APE es su relativamente baja especificidad, de 60% a 70%. Es cierto que un porcentaje importante con antígeno alto no presentará malignidad prostática, y se explicará por factores que condicionan un estado inflamatorio prostático, o bien, por el simple aumento del número de las células del estroma fibromuscular. La hiperplasia prostática es la principal causa de aumento de APE seguida por inflamación, trauma y retención urinaria (30).

Al comparar nuestros resultados por Gleason con el estudio de Catalona encontramos que en aquel estudio el Gleason 2 a 4 correspondía al 8%, 69% al Gleason 5 a 6, 19% al Gleason 7 y 4% al Gleason 8 a 10 (28). En el estudio mexicano del 2013 de Cruz-G, M. Schroeder, encontraron una distribución de 3.5% para pacientes con Gleason 2 a 4, 43% para Gleason 5 a 6, 35.2% para Gleason 7 y 18% para Gleason 8 a 10 (26). En nuestro trabajo nosotros encontramos, 0.4 % para pacientes con Gleason 2 a 5, 39 % para Gleason 6, 39% para Gleason 7 y 21% para Gleason 8 a 10, comprobando similitud en la distribución de resultados con el estudio mexicano. Actualmente, los patólogos tienen una mayor experiencia en el

diagnóstico y clasificación de Gleason. En nuestro estudio encontramos una predominancia de tumores con Gleason de 6 y del grupo de Gleason 7, con predominio en la suma 3+4.

De acuerdo al PCPT, el valor de APE más apropiado para realizar biopsia es de 2.5 ng/ml. En un estudio de 24,000 hombres se encontró el mismo porcentaje de CaP, en el grupo con APE de 2.6 a 4.0, que en aquellos con APE de 4.0 a 10 ng/ml. Cuando se comparan los cánceres detectados con APE entre 2.6 y 4.0 ng/ml, con aquellos cánceres con APE de 4.0 a 10 ng/ml, se ha observado que los primeros son de menor volumen, igual de significativos y con mayor probabilidad de ser órgano confinados (31). Nosotros encontramos el APE con una media de 19.7 ± 9.2 ng/ml, un mínimo de 2.1 y máximo de 173 ng/ml.

A principios del 2012, el *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) realizó una recomendación para que se deje de utilizar el APE como herramienta diagnóstica contra el CaP, declarando que el tamizaje solamente beneficiará a un número muy pequeño de hombres y causará daños en una cantidad mayor. Esta recomendación se basó en los resultados obtenidos en 2 estudios aleatorizados, el *PLCO U.S. Trial* (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian*) y el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ErSPC). En ambos estudios, los grupos de tamizaje tuvieron una incidencia mayor de CaP que aquellos que no fueron evaluados con APE, y presentaron una mortalidad muy similar al grupo control. Debido a estos resultados, la USPSTF determinó que la disminución en la mortalidad cáncer específica para CaP no superaba los riesgos y complicaciones del tamizaje y diagnóstico, así como las complicaciones relacionadas al tratamiento para el CaP. El USPSTF determinó al APE con un grado de recomendación D, lo que significa

que esta herramienta no debe ser utilizada ya que no ofrece ningún beneficio, o su beneficio no supera los riesgos (31)

La comunidad urológica no ha aceptado esta recomendación, ya que en la actualidad no existe ninguna otra herramienta o marcador validado suficientemente sensible y específico, que pueda reemplazar al APE. El bajo costo del APE, lo hace un método de tamizaje adecuado disponible. Es la selección de los pacientes la que debe de ser cuidadosa para evitar un sobrediagnóstico, y en algunos casos para evitar las complicaciones inherentes al tratamiento médico y/o quirúrgico del CaP.

Marcadores como el proPSA, el PCA3, 4k score y/o phl están siendo estudiados y utilizados, con la intención de mejorar las tasas de detección del APE (32).

El apoyo de la inmunohistoquímica implica hacer correlación con las características histológicas de las glándulas anormales, así como de la información clínica. Por lo tanto, es importante que el urólogo esté totalmente familiarizado con las distintas opciones terapéuticas que existen en la actualidad para el manejo del CaP, y de la misma manera tenga criterio suficiente para identificar aquellos casos en cuales los beneficios del diagnóstico y del tratamiento, superarán los riesgos y complicaciones posterior a un diagnóstico positivo para CaP.

VII. CONCLUSIONES.

En el periodo de estudio hasta un 25.3% de las biopsias tuvo un diagnóstico positivo, la edad promedio de los pacientes fue de 66 ± 8.53 años, el 46% de los pacientes con cáncer de próstata en el periodo de estudio fueron militares. El lugar de origen predominante fue el Estado de México seguido del D.F. El APE oscilo entre 2-173, con una media de 19.7 ± 28 ng/dl. En el 50.6% el tacto rectal fue sospechoso.

El uso del APE como método de tamizaje en la población masculina continúa siendo una herramienta sumamente útil para el diagnóstico de CaP. la realización de USTRP en pacientes con datos sugestivos o sospechosos de CaP, podrá ofrecer el diagnóstico definitivo en un tercio de estos pacientes aproximadamente. Hoy en día, el USTRP es el método definitivo para el diagnóstico de CaP. Es importante conocer los datos de detección de CaP de cada institución, para tener un mejor seguimiento del comportamiento del CaP a nivel nacional. En nuestro país, el APE junto con el tacto rectal continúan siendo los principales elementos para solicitar un USTRP y con ello, detectar el CaP.

VIII. PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

Este estudio es la base para futuras investigaciones, así como con la utilización de diversas tecnologías en la biopsia de próstata (Histoscanning, navegación virtual, resonancia magnética multiparamétrica, marcadores séricos y en orina) para establecer mejores protocolos de selección de pacientes para obtener mejores tasas de éxito en la detección de cáncer de próstata en estadios más tempranos y que impacten en la sobrevida y calidad de vida.

IX. REFERENCIAS

1. Globocan Project 2012, International Agency for Reserch on Cancer. World Health Organization. <http://www.globocan.iarc.fr>
2. Sistema Nacional de Informacion en Salud (SINAIS) 2009, <http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinais/estadistica>
3. Instituto Mexicano de Geografía y estadística. www.inegi.com.mx
4. European Association of Urology. Guidelines in prostate cancer 2014. <http://www.uroweb.org>
5. Kyrby R., Partin A. W., Treatment Methods for Early and Advanced Prostate Cancer Ed Informa Healthcare 2008; 45-58.
6. NCCN Guidelines Version 2.2015 Prostate Cancer Early Detection. www.nccn.org
7. Catalona W. J., Hudson M. A., Scardino P. T., Richie J. P., Ahmann F. R., Flanigan R. C. et al: Selection of optimal prostate specific antigen cutoff for early detection of the prostate cáncer. J Urol 166:111, 2009.
8. Ismail M., Gomella L. G.: Ultrasound and enhanced Ultrasound in the management of prostate cáncer. Curr Opin Urol, 2009; 11:471-477
9. Matlaga, B. R., Eskew L. A., McCullough D. L.: Prostate Biopsy Indications And Technique, J Urol, 2008. 169: 12,19
10. Hodge K. K., Mc Neal J. E., Terris M. K., Stamey T. A.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142: 71-75
11. O'dowd, G. J., Miller, M. C., Orozco, R. and Veltri, R. W.: Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. Urology, 55: 553, 2008
12. Presti J. C., Chang J. J., Bhargava V., Shinohara K.: The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather tan 6 biopsies. J Urol 2000; 163: 163-167
13. Aboseif, S., Shinohara, K., Weidner, N., Narayan, P. and Carroll, P. R.: The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. Br J Urol, 76: 355, 2005

14. Langer, J. E., Rovner, E. S., Coleman, B. G., Yin, D., Arger, P. H., Malkowicz, S. B. et al: Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. *J Urol*, 155: 228, 2004
15. Raviv, G., Janssen, T., Zlotta, A. R., Descamps, F., Verhest, A. and Schulman, C. C.: Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *J Urol*, 156: 1050, 2006
16. Berner, A., Danielsen, H. E., Pettersen, E. O., Fossa, S. D., Reith, A. and Nesland, J. M.: DNA distribution in the prostate. Normal gland, benign and premalignant lesions, and subsequent adenocarcinomas. *Anal Quant Cytol Histol*, 15: 247, 2005
17. *Grepl M, Student V, Furst T, Furstova J*. Prostate cancer detection yield in repeated biopsy is independent of the diagnosis of earlier biopsies. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2009 Dec;153(4):297-302.
18. Park, S., Shinohara, K., Grossfeld, G. D. and Carroll, P. R.: Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J Urol*, 165: 1409, 2004
19. Chan, T. Y. and Epstein, J. I.: Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. *Urology*, 53: 351, 2005
20. Davidson, D., Bostwick, D. G., Qian, J., Wollan, P. C., Oesterling, J. E., Rudders, R. A. et al: Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol*, 154: 1295, 2002
21. Wills, M. L., Hamper, U. M., Partin, A. W. and Epstein, J. I.: Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology*, 49: 367, 2004
22. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248. <http://www.uicc.org/tnm/>
23. Lechuga Barrón A., Arenas Osuna J.: Cáncer de próstata diagnosticado por biopsia transrectal guiada por ultrasonido, Experiencia en 2 años en el Hospital de Especialidades: “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Vol. XXI, Num 2, mayo-agosto 2006.

24. Carral-Valdéz R., Hernández-González M.: Diagnóstico de cáncer de próstata con biopsia guiada por ultrasonido transrectal con 12 fragmentos. Estudio comparativo entre dos regiones topográficas de la zona periférica, *Rev Mex Urol* 2011;71(2):68-74
25. Pérez-Corona G., Aguilar-Salinas P.: Centro de detección de cáncer de próstata en el estado de Guanajuato: Experiencia de 4 años en Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. *Rev Mex Urol* 2012;72(4):157-161.
26. Cruz-G, M. Schroeder-U, Biopsia transrectal de próstata: experiencia en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, *Rev Mex Urol* 2013;73(2):66-71
27. Carral-Valdéz RA, Hernández-González M, Carrasco-Gutiérrez r, et al. Diagnóstico de cáncer de próstata con biopsia guiada por ultrasonido transrectal con 12 fragmentos. Estudio comparativo entre dos regiones topográficas de la zona periférica. *rev Mex Urol* 2011;71(2):68-74.
28. Broehl Kimberly A, Antenor Jo Ann V, Catalona William J. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167(6):2435-2439.
29. Tanguay S, Begin Ir, Elhilali MM, et al. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology* 2002;59(2):261-265.
30. Sharp VJ, Takacs EB. Prostatitis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;82(4):397-406.
31. Amling CI, Catalona WJ, Klein EA. Deciding whom to biopsy. *Urol Oncol* 2010;28(5):542-545.
32. Le BV, GrPif n CR, Loeb S, et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010;183(4):1355-1359