

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo sobre los resultados clínicos del programa de vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo durante el periodo enero 2012 a julio 2016 en el Hospital México

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Radioterapia para optar al grado y título de Doctorado Académico en Radioterapia

DRA. BEATRIZ BARRIONUEVO MORALES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Radioterapia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Doctorado Académico en Radioterapia.”

Decano o Representante del Decano
Sistema de Estudios de Posgrado

Dr. Pablo Ordóñez  107740385

Director de Tesis

Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez  204050773

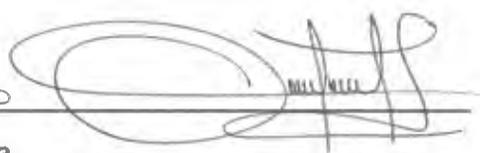
Asesor

Asesor

Dr. Pablo Ordóñez  107740385

Director

Programa de Posgrado en Radioterapia

Beatriz Barrionuevo Morales 

Candidata

Dedicatoria

Esta tesis la dedico primero a Dios que ha sido mi guía y mi fuerza en este largo y duro camino que culmina con la realización de este proyecto, a mi esposo Sergio Sánchez Loría que ha sido el impulso durante toda mi carrera y, el pilar principal para la culminación de la misma, que con su apoyo constante y amor incondicional ha sido amigo y compañero inseparable, fuente de sabiduría, calma y consejo en todo momento.

A mis padres y mis hermanos que han sido fuente de apoyo en cada momento de mi vida, quienes han hecho de mí una mejor persona.

A mi abuelita MIMA ejemplo en mi vida y por quien inicie este proyecto.

Gracias por ser mi fuente de motivación e inspiración.

BEATRIZ BARRIONUEVO

AGRADECIMIENTOS

A Dios, que es mi guía y mi fuerza en todo momento, a mi esposo y a mis padres y hermanos que son mi motivo en la vida.

A mis profesores, en especial al Dr. Pablo Ordoñez quien ha sido mi tutor y maestro en este largo proceso, que con dedicación han compartido todas sus enseñanzas para mi formación académica.

Al servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, que me recibieron con cariño y donde inicie las bases de este proyecto.

A mis compañeros Allan Cerna, Fabián Artavia y Javier Calderón con los que he compartido este proyecto de vida y que han sido un apoyo en todo momento.

A mis compañeros del grupo D del Hospital México, por recibirme y hacerme participe de un grupo de amigos, una familia.

A cada uno de los pacientes con cáncer, que me han enseñado el verdadero significado de vida.

INDICE DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	3
2.2 ANATOMÍA.....	4
2.3 FACTORES DE RIESGO.....	5
2.4 DIAGNOSTICO.....	6
2.5 HISTOLOGIA.....	11
2.6 ESTUDIOS DE IMAGEN DE DIAGNOSTICO.....	12
2.7 ESTADIFICACION TNM PARA CANCER PROSTATA.....	15
2.8 SISTEMA DE ESTADIFICACION PATOLOGICO SCORE GLEASON.....	18
2.9 GRUPOS DE RIESGO DE CANCER DE PROSTATA.....	20
2.10 TRATAMIENTO.....	22
2.11 TECNICAS DE RADIOTERAPIA.....	31
2.12 COMPLICACIONES ASOCIADOS A RADIOTERAPIA	36
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	38
3.1 PROPOSITOS DEL ESTUDIO.....	38
3.1.1 PREGUNTA A ESTUDIAR	38
3.2 OBJETIVOS	38
3.3 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO	39
3.8 PERIODO DEL ESTUDIO.....	42
3.9 EVALUACION DEL RIESGO/ BENEFICIO DE LA INVESTIGACION	43
IV. RESULTADOS.....	50
V .CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	66
BIBLIOGRAFÍA.....	70

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Totalidad de Pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el Hospital México durante el periodo de Enero 2012 a Julio 2016.....	50
Gráfico 2. Totalidad Pacientes con Cáncer de Próstata de Bajo Riesgo en Vigilancia Activa en el Hospital México durante el periodo Enero 2012 a Julio 2016	51
Gráfico 3. Distribución de pacientes por rangos de edad en el programa de vigilancia activa del Hospital México entre enero 2012 a julio 2016.....	52
Gráfico 4. Distribución por provincias según lugar de residencia de los pacientes incluidos en el programa de vigilancia activa del Hospital México entre enero 2012 a julio 2016.....	53
Gráfico 5. Distribución de casos por año en el programa de vigilancia activa del Hospital México entre el periodo de enero 2012 a julio 2016.....	54
Gráfico 6. Distribución según la clasificación TNM para los pacientes en vigilancia activa del Hospital México durante el periodo 2012 a julio 2016.....	56
Gráfico 7. Distribución según la clasificación TNM para los pacientes en vigilancia activa del Hospital México durante el periodo 2012 a julio 2016.....	57
Gráfico 8. Distribución del tiempo total de los pacientes en vigilancia activa durante el periodo de enero 2012 a julio 2016 en el Hospital México.....	58
..	
Gráfico 9. Distribución del tiempo total de los pacientes en vigilancia activa que recibieron tratamiento activo durante el periodo de enero 2012 a julio 2016 en el Hospital México.....	59
Gráfico 10. Distribución por periodicidad de solicitud y control del antígeno prostático en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa del Hospital México de enero 2012 a julio 2016.....	60
Gráfico 11. Distribución por periodicidad de solicitud y control del tacto rectal en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa del Hospital México de enero 2012 a julio 2016.....	62
Gráfico 12. Distribución por periodicidad de solicitud y control de biopsias en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa del Hospital México de enero 2012 a julio 2016.....	63
Gráfico 13. Distribución por periodicidad de solicitud y control de biopsias en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa del Hospital México de enero 2012 a julio 2016.....	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cálculo de media estadística según variables de inclusión para grupo de estudio	55
Tabla 2 Número de pacientes y su distribución por año que recibieron tratamiento activo durante el periodo de enero 2012 a julio 2016.....	59
Tabla 3. Criterios de tratamiento activo y tratamiento definido.....	59

INDICE DE CUADROS

CUADRO 1. Clasificación de TNM del cáncer de próstata AJCC 7ª Edición	16
CUADRO 2. Sistema Estadificación Gleason 2014	19
CUADRO 3. Clasificación riesgo National Comprehensive Cancer Network, (NCCN), 2016)	21

INTRODUCCIÓN:

En la actualidad el cáncer de próstata se considera un problema de salud pública, tiene una incidencia en la población masculina a nivel mundial del 15%, siendo el segundo tumor en frecuencia en todas las edades por debajo de los tumores pulmonares, y es el cuarto en mortalidad correspondiente al 7% de todas las causas en tumores en la población masculina. En Costa Rica, representa el segundo tumor en frecuencia con una incidencia del 41,7 % y mortalidad 15.9% teniendo un impacto importante en nuestra población como en los sistemas de salud públicos. (Ministerio Salud, 2011-2017).

Hsing, en su publicación 2001 sobre tendencias y patrones del cáncer de próstata, estima que para el año 2030 el 19.6 % de la población mundial será mayor de 65 años y que la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata en varones de más 60 años sea de aproximadamente el 15% (HSING A, 2001).

A finales de los años 80, cuando se inicia con la determinación del antígeno prostático específico (PSA) como detección temprana (screening), en conjunto con el tacto rectal para detección del cáncer de próstata, se documenta un aumento en la incidencia y disminución de las metástasis y mortalidad, lo que tuvo un impacto directo en el abordaje de esta enfermedad; sin embargo, se estima que existe la posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento de esta enfermedad. A pesar de ello, la detección temprana del cáncer de próstata mediante el examen urológico (tacto rectal) y análisis de PSA conlleva el beneficio de poder realizar un tratamiento también temprano y potencialmente curativo.

Para el screening se ha determinado como valor de corte del PSA 4ng/ml como sospecha de cáncer de próstata de manera estándar. Valores de corte de 2.5 a 4 ng/dl tienen un 80% de falsos positivos; sin embargo, se debe tener en cuenta que existen variaciones fisiológicas y otras asociadas a intervenciones como los traumatismos de la próstata, instrumentación, infecciones, relaciones sexuales, el tacto rectal efectuado en forma ambulatoria, hasta un 20% tiene variaciones por edad, raza, BMI (Body Mass Index) y volumen prostático. Estos pueden desencadenar un aumento de PSA sérico; sin embargo, este cambio no parece ser significativo desde el punto de vista clínico. Lo que sí es claro es que más del 90% de los hombres con aumento del PSA se les realice una biopsia y de ellos la mayoría con biopsia positiva serán tratados

II. MARCO TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

2.1.1 Aspectos Internacionales y Nacionales

El cáncer de próstata generalmente es detectado cuando aún no es clínicamente significativo y puede no ser clínicamente significativo durante la vida del paciente. Se sabe que la tasa de crecimiento de muchos cánceres de próstata es lenta, por lo que la propensión biológica a la metástasis es baja en muchos casos. Para muchos hombres, con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo puede posponerse por un periodo prolongado un tratamiento curativo, sin disminuir significativamente la posibilidad de curación o bien nunca requiere tratamiento.

En la actualidad el cáncer de próstata tiene una incidencia en la población masculina a nivel mundial del 15%, siendo el segundo tumor en frecuencia en todas las edades por debajo de los tumores pulmonares, y es el cuarto en mortalidad correspondiente al 7% de todas las causas en tumores en la población masculina. En todo el mundo, se estima de 1 618 000 casos y 366,000 muertes por año aproximadamente y se estima que para el año 2030 el 19.6 % de la población mundial será mayor de 65 años y que la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata en varones de más 60 años sea de aproximadamente el 15% (HSING A, 2001).

En los Estados Unidos, la incidencia de cáncer de próstata aumentó dramáticamente a principios de la década de 1990 concomitante con la creciente utilización de pruebas de PSA. Después de un pico inicial, las tasas de incidencia disminuyeron, pero han persistido a un ritmo casi el doble del registrado en la era previa al PSA.

En Costa Rica, representa el segundo tumor en frecuencia con una incidencia del 41,7 % y mortalidad 15.9% teniendo un impacto importante en nuestra población como en los sistemas de salud públicos. (Ministerio Salud, 2011-2017).

2.2 Anatomía

La próstata es un órgano glandular impar del aparato genitourinario masculino, que tiene forma de castaña o un cono ligeramente aplanado anteroposterior, anatómicamente se sitúa inferiormente a la vejiga, superiormente al suelo del periné, anteriormente al recto, posteriormente a la sínfisis púbica. Su función es la de secretar el líquido prostático que contiene principalmente: fosfatasa ácida, ácido cítrico, potasio, calcio, fosfato y zinc. Las secreciones de esta glándula son expulsadas a la uretra prostática por varios conductos. En el adulto, su altura varía entre 25 y 30 mm y sus diámetros anteroposterior y transversal, tomados en la base, alcanzan entre 25 y 40 mm.

Anatómicamente se ha utilizado el modelo establecido por McNeal en 1968 que describe una parte no glandular y otra glandular. La primera, representando 1/3 total de la glándula, compuesta por estroma fibromuscular anterior, capsula prostática y esfínter estriado y los dos tercios restantes corresponden al volumen prostático el cual ha sido dividido en zonas, determinadas como (MCNEAL J. , 1980)(MCNEAL, 1968):

- Zona periférica: representa el 70% de la glándula, forma el aspecto posterior de la glándula prostática extendiéndose hacia la zona apical donde rodea completamente a la uretra. En esta zona es donde encontraremos mayor incidencia de cáncer de próstata.

- Zona transicional: se sitúa de forma simétrica a un lado y otro de la uretra y representa el 5% de la glándula y es donde podemos encontrar la mayor incidencia de hiperplasia prostática benigna.
- Zona central: se encuentra entre la zona periférica y la cara posterior de la uretra. Es atravesada por los conductos eyaculadores que van a desembocar al *veru montanum*. Constituye el 25% del total del parénquima prostático

El drenaje linfático de la glándula prostática es a través de una red periprostática que drena en los ganglios linfáticos ilíacos externos e internos (denominados conjuntamente como ganglios pélvicos)

2.3 Factores de riesgo

Aún no están claros los factores de riesgo; sin embargo, existen tres que se conocen con mayor prevalencia: aumento de la edad, origen étnico y herencia. Está claro que el cáncer de próstata aumenta su riesgo al aumentar la edad, siendo más del 70% de casos, mayores de 65-70 años, aunque un 20-30% lo podemos observar entre 50-65 años. Sakr y cols 1996, demuestran en su estudio, mayor prevalencia en varones afro-americanos con independencia del grupo de edad con respecto a la raza blanca. En cuanto a la herencia sabemos que cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces del cáncer de próstata y solo el 9 % se presenta como cáncer de próstata hereditario. En cuanto a los factores de riesgo exógenas, tampoco está claro su relación, se mencionan factores ambientales, alimentarias, enfermedades como la hiperplasia prostática benigna, la vasectomía, pero no existe certeza sobre el papel que desempeñan. (SAKR W, 1996;)

2.4 Diagnóstico:

La detección del cáncer de próstata se basa, en la actualidad, en tres pilares que permiten el diagnóstico: el tacto rectal sospechoso, niveles aumentados del antígeno prostático específico y la biopsia por ultrasonido transrectal. Está claro que el uso combinado de estos tres pilares permiten un aumento en la probabilidad diagnóstica del cáncer de próstata.

2.4.1 Tacto rectal

Durante mucho tiempo fue la forma de detección del cáncer de próstata; sin embargo, permitía diagnosticar el cáncer en etapas más avanzadas y en otras los pacientes eran tratados erróneamente como cáncer de próstata siendo patologías benignas. A pesar de ello, y de ser una evaluación subjetiva y detectar solo la mitad de los tumores, sigue siendo un pilar en el diagnóstico en conjunto con el PSA. Actualmente, un tacto rectal sospechoso es clara indicación de realizar biopsia prostática independiente del valor del PSA, por lo que la influencia del tacto rectal sobre la tasa de detección del cáncer de próstata es indudable. (Okotie OT, 2007).

Estudios de Scattoni et al., en concomitancia con los estudios de Luciani et al., recomiendan que pacientes con tacto rectal patológico se deberá obtener al menos 10 muestra de la biopsia prostática. (Scattoni V, 2010) (Luciani LG, 2006)

2.4.2 Antígeno Prostático Específico (PSA):

El antígeno específico de la próstata (PSA) es una glicoproteína que se expresa tanto por el tejido prostático normal como neoplásico. Cuando hablamos del antígeno prostático específico (PSA) debemos recordar que es una serina proteasa neutral de 34 Kdaltones, de la familia de la calicreina, producida por las células epiteliales de origen prostático. Esta

proteína está presente en el citoplasma de las células epiteliales prostáticas y es secretada apicalmente por las células luminales que se encuentran dentro de los acinos prostáticos. La mayor parte del PSA sérico está ligado o constituye complejos con algunas antiproteasas como la α 1-antitripsina (entre 65 – 90 %) PSA en suero: Libre (10 -35%). La vida media sérica del PSA, que se calcula después de eliminar todo el tejido prostático, oscila entre 2 y 3 días. Existen determinaciones como la velocidad del PSA y tiempo de duplicación que permiten darle mayor especificidad. Bajo condiciones normales, el PSA se produce como una proenzima (proPSA) por las células secretoras que recubren las glándulas prostáticas y se secretan en el lumen, donde se retira el propéptido para generar PSA activo, este puede someterse a proteólisis para generar PSA inactivo, del cual entra una pequeña parte al torrente sanguíneo y circula en un estado no unido (PSA libre). (Lilja H, 1991)

Algunas variables del PSA que se deben de tomar en cuenta en pacientes con cancer de prostata:

- a. **Velocidad del PSA:** Este concepto fue introducido por Carter en 1992, permite medir el aumento absoluto del valor del PSA a lo largo de un periodo de tiempo, el cual es generalmente un año. Se expresa como ng/ml/año y permite mejorar la especificidad del PSA en la detección del cáncer de próstata. Se determinó que una velocidad de PSA $> 0,75$ ng/ml/año, se asocia significativamente con la presencia y pronóstico de cáncer de próstata, aumentos mayor a 2ng/ml/año durante el año anterior al diagnóstico tiene mayor riesgo de mortalidad. Un aumento sérico de PSA que sigue aumentando con el tiempo es más probable que refleje el cáncer de próstata que uno que es

consistentemente estable (Carter HB, 1992) (Carter HB F. L., 2006)

- b. **Tiempo de duplicación del PSA:** mide el tiempo requerido para duplicar el valor de PSA y se calcula mediante un análisis logarítmico, a través de una ecuación resultante de dividir el logaritmo de 2 (0,693) por la pendiente de la regresión lineal. Permite determinar el riesgo de muerte o recurrencia. Cuando el tiempo de duplicación es de 3-12 meses existe un mayor riesgo significativo de enfermedad sistémica y por lo tanto de muerte específica del cáncer.

- c. **Densidad del PSA (PSAD):** Fue definido en 1992 por Benson et al., y lo determinaron al dividir el valor del PSA entre el volumen prostático determinado por el tamaño de la glándula prostática definida en una ecografía transrectal. Esto permitió diferenciar aspectos entre cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna (HBP), especialmente cuando el valor del PSA se encuentra entre 4.0 y 10.0 ng/ml y el tacto rectal es negativo. El estudio de Benson demostró que había una diferencia estadísticamente significativa en el PSAD en hombres con cáncer de próstata frente aquellos con HBP (0,581 vs 0,044, $p < 0,002$). El PSA del suero se divide a continuación por el volumen de la próstata para dar una densidad de PSA, con mayores valores de densidad de PSA (mayor de 0,15 ng / mL / cc) que son más sugestivos de cáncer de próstata mientras que los valores más bajos son más sugestivos de HBP (BENSON M, 1992)

2.4.3 Biopsia prostática

La decisión de realizar una biopsia prostática está determinada en función del aumento del PSA y un tacto rectal sospechoso o ambos. En la actualidad, con la posibilidad de la ecografía transrectal, ha permitido que sea un procedimiento seguro, aunque con probabilidad de complicaciones entre ellas: hematuria, hemospermia, sangrado rectal, retención urinaria e infecciones; sin embargo, existen protocolos para disminuir estos riesgos y valorar los beneficios de la realización de la biopsia para lograr confirmar o descartar el cáncer de próstata.

El primer método de recolección de tejido prostático fue por biopsia perineal abierta, este procedimiento fue descrito por Young 1926; sin embargo, requería hospitalización y tenían alta probabilidad de riesgos como la incontinencia urinaria y disfunción eréctil. (Young HH, 1926)

Método de biopsia con aguja de la próstata a través del periné fue descrita por primera vez en 1922 por Barringer, quién adoptó la técnica de punción con aguja de Martin y Ellis, obteniendo de esta forma tejido prostático para su análisis histológico, pero fue en 1930 cuando Ferguson modifica la técnica, realizando la biopsia por aspiración con aguja de próstata utilizando una aguja de calibre 18 obteniendo tejido adecuado para su estudio en el 78-86% de los casos (Barringer, 1922;) (FergusonRS, 1930)

En 1989 Hodge et al., introduce la técnica de toma de biopsia transrectal por sextantes obtenidos de la base, porción media y el ápex en los planos parasagitales de manera bilateral. Sus trabajos fueron publicados en dos artículos, ambos en el Journal of Urology de 1989. El primero documentó que el 66% de las muestras obtenidas fueron positivas por cáncer de próstata y dichas muestras fueron determinadas al azar. La segunda publicación documenta la realización por sextantes

en planos parasagitales, obteniendo un 9% más de biopsias positivas que con las otras técnicas, esta técnica posterior sufre algunas modificaciones tomando la muestra lateral al plano sagital en la zona periférica donde la mayoría de los tumores se presentan, así como el aumento de número de muestras obtenidas a fin de mejorar el valor predictivo negativo; sin embargo, esto llevo algunas complicaciones entre ellas, la más importante, el aumento de dolor en más 90% casos, lo cual fue documentado en las publicaciones de Nash et al, motivo por el cual en 1996, se inicia con el bloqueo de los nervios periprostáticos, con buenos resultados permitiendo obtener entre 10-18 o incluso 20 muestras de tejido prostático. (Hodge KK, 1989)

Fue en el año 2001 cuando trabajos de Borboroglu y col así como Stewart en el 2001 utilizan el concepto de biopsias por saturación descrito en 2001 por Stewart et al., definida como un esquema sextante clásico más 4 muestras adicionales u 8 muestras directas sobre la zona periférica. Estas biopsia se realizaban en pacientes con sospecha de cáncer de próstata y que la biopsia inicial fue negativa, pero que aún mantenían la sospecha por cáncer; sin embargo, no se considera una estrategia inicial de detección de cáncer. (Stewart CS, 2001)

Los estudios del 2004 de Singh y col propusieron una estrategia de 12 muestras, los sextantes ya conocidos y 3 muestras de las zonas más laterales de cada lóbulo, obteniendo solo 24% muestras positivas por cáncer de las zonas laterales; sin embargo, estudios posteriores no demostraron ventajas en la obtención de más 12 muestras, se evidencia en los estudios de Eichler en el 2006, en un amplio metanálisis determinaron que existía un riesgo relativo positivo de 1.31 en esquemas de 12 muestras en comparación con los sextantes, pero no así si se tomaban más de 12 muestras como detección standard. Además determinaron que la rentabilidad de la biopsia por sextantes disminuye en próstatas de gran volumen por lo que en estos casos se

recomienda aumentar el número de muestras prostáticas. (Eichler K, 2006)

2.5 Histología

En su mayoría los tumores originados en la próstata se desarrollan en las células que recubre glándula, formando acinos de ahí su nombre el adenocarcinoma acinar, siendo el más común de los cánceres de próstata, representa el 95% de los casos. (Epstein JI, 2002.), cuando se originan en los conductos o tubos estos se denomina adenocarcinoma ductal aunque son menos frecuentes tienen a ser mas agresivos que el adenocarcinoma acinar Adenocarcinoma con células en anillo de sello, es muy poco frecuente y su significado pronóstico es incierto. Otros tipos no adenocarcinomas y que su frecuencia es baja son (Eble JN, 2004) (Têtu B, 1987) (Walsh DL, 2009) (WHO, Lyon 2016).

Los tumores neuroendocrinos: incluyen adenocarcinoma prostático con diferenciación neuroendocrina, tumores neuroendocrinos bien diferenciados, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes.

Carcinoma de célula pequeña de próstata: constituye menos del 2% de los tumores próstata, es un tipo de tumor neuroendocrino, usualmente diagnosticado en estadios avanzados dado que no se detecta con pruebas PSA. Es tumor primario raro de la próstata, es una enfermedad agresiva y fatal.

Carcinoma de tipo transicional: este tumor inicia en las células de la uretra o vejiga y se extiende a la próstata, por lo que siempre deberá descartarse no sea infiltración de un tumor vesical. Puede ser identificada en el 12 al 48 por ciento de los pacientes que se someten a cistectomía radical para el cáncer de vejiga urotelial. Es raro el carcinoma urotelial primario de la próstata sin afectación vesical. Basado en la literatura antigua, el carcinoma urotelial primario de la

próstata se estimó en 1 a 4 por ciento de las neoplasias malignas prostáticas

Carcinoma de células escamosas: comienza a partir de las células escamosas como su nombre lo dice, células planas que cubren la próstata, es muy raro pero agresivo, generalmente se diagnostica en estadios avanzados.

Sarcomas: corresponde al 0,3% de los casos, se originan en las células musculares, el más común es el rabdiosarcoma y leiomioma, generalmente de comportamiento agresivo.

2.6 Estudios imágenes diagnósticos

2.6.1 Ecografía:

No solo permite valorar las características anatómicas de la glándula prostática y órganos cercanos, sino que es el método ideal para la toma de biopsia. Existen 3 vías de abordaje, que son la abdominal, la transperineal o la transrectal. Esta última es la más empleada en el estudio del cáncer prostático, ya que nos proporciona una imagen global glandular y seminal, así como un estudio de la estructura zonal. (Shinohara K, 1989) (Aigner F, 2010)

La ecografía transrectal prostática alcanza una sensibilidad para la detección de cáncer de próstata, en cuanto a extensión extracapsular, que oscila entre el 50 y el 63%, con una especificidad comprendida entre el 76 y el 90%, así como un valor predictivo positivo del 55 al 94%. (Mitterberger M, 2007) (Barzell WE, 2007)

El patrón ecográfico se determinara según las zonas anatómicas de la glándula prostática y sus características de interface que se nombran a continuación:

- Zona periférica (ZP): está localizada en la porción posterior, lateral y apical prostática. Presenta gran cantidad de glándulas de pequeño tamaño, definida como isoecoica considerándose un patrón de referencia.
- Zona central (ZC): determinada por base glandular y los conductos eyaculadores. Presenta glándulas de mayor tamaño y estroma más denso, aparece como una zona hipoecoica por tener una relación estroma glándula aumentado.
- Zona transicional (ZT): rodea a la uretra proximal y se caracteriza por una baja relación estroma-glándula por lo que se muestra con un patrón hipoecoico, lo que limita la diferenciación con la ZC.

2.6.2 Resonancia Magnética Nuclear (RMN):

Permite determinar características más precisas de la anatomía de la glándula prostática, así como la probabilidad de afección de órganos cercanos y del sistema linfático jugando un papel importante en la valoración de la extensión de la enfermedad y planificación del tratamiento; sin embargo, su disponibilidad limita su uso.

La RMN puede evaluar el cáncer de próstata valorando la totalidad de la pelvis mediante tres formas diferentes de análisis: (Hegde JV, 2013) (Hamoen EH, 2015)

- Secuencias de la pelvis: en T1 y T2 permitiendo detectar sangrado intraprostático (T1), adenopatías u otra patología pélvica asociada.
- Secuencias de la próstata: T2 de alta resolución permitiendo detectar extensión extra prostática con cortes finos (planos transversales, coronales y sagitales)

Es de suma importancia, en el tratamiento del cáncer de próstata, determinar la existencia de signos de extensión tumoral por contigüidad extra prostática o de las vesículas seminales.

La RMN ha demostrado ser mucho más exacta que el tacto rectal en la estadificación del T, pudiendo diferenciar correctamente el T2, T3a y T3b, con una buena correlación con la sobrevida libre de recaída bioquímica a 5 y 10 años

2.6.3 Tomografía axial computarizada (TAC):

Esta técnica posee un papel práctico en la detección del cáncer de próstata, es más frecuente solicitados para determinar la extensión local, predominante en la detección ganglionar ya que no es un estudio que permita definir claramente la próstata y separación de la próstata respecto del músculo elevador del ano y no se representa con claridad la anatomía zonal de la próstata.

La sensibilidad del TAC para detectar metástasis ganglionares es del 36%, aunque hay estudios que demuestran una sensibilidad del 78% y una especificidad del 97%. (Eberhardt SC, 2013)

2.6.4 Gammagrafía ósea con Tc 99m:

Es la técnica de elección para el estudio de las metástasis óseas, dada su alta sensibilidad, su disponibilidad y bajo costo. Recordemos que la captación de este radiofármaco guarda relación con el flujo sanguíneo y con su adsorción por parte de la fase mineral del hueso, fundamentalmente por el fosfato cálcico amorfo, lo que explica su afinidad por las zonas con actividad osteogénica aumentada.

2.7 Estadificación TNM del cáncer de próstata (AJCC Cancer Staging, 2010. Séptima edición)

Uno de los factores más importantes para la toma de decisión del tratamiento oncológico es la etapa o estadio del tumor, permite predecir la expectativa de supervivencia.

El sistema de estadificación más usado para el cáncer de próstata es el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* que, para efectos de este trabajo, se utilizara la séptima edición 2010, en la actualidad está vigente la 8va edición publicada en el 2017, uno de los cambios establecidos es esta última edición es la eliminación de la clasificación patológica en pT2 definida anteriormente como a, b, c , en la actualidad se denomina solo pT2 indicando a enfermedad órgano confinada

El sistema TNM se basa en las siguientes características:

- La extensión del **tumor** principal (categoría **T**)
- Propagación **ganglios linfáticos** (nódulos) cercanos (categoría **N**)
- Propagación a otras partes del cuerpo (**metástasis**) (categoría **M**)

La estadificación del cáncer de próstata toma en cuenta al agruparlos en grupos de riesgo el nivel de PSA al momento de realizar el diagnóstico y la puntuación Gleason, según la biopsia de la próstata (o cirugía)

CUADRO 1.AJCC 7ª Edición El tumor primario (T) Clínico T (cT)
T Criterios de categoría T

TX	El tumor primario no puede ser evaluado No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente que no es palpable
T1a	Hallazgo histológico incidental de tumor en 5% o menos de tejido resecado
T1b	Hallazgo histológico incidental de tumores en más del 5% de tejido resecado
T1c	Tumor identificado por biopsia con aguja en uno o ambos lados, pero no palpable
T2	El tumor es palpable y confinado dentro de la próstata
T2a	El tumor involucra la mitad de un lado o menos
T2b	El tumor involucra más de la mitad de un lado pero no ambos lados
T2c	El tumor involucra a ambos lados
T3	Tumor extraprostático que no está fijado o que no invade estructuras adyacentes
T3a	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade la (s) vesícula (s) seminal

T4	El tumor se fija o invade estructuras adyacentes que no sean vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y / o la pared pélvica
----	---

Los ganglios linfáticos regionales (N)

N categoría N criterios

NX	Los nodos regionales no fueron evaluados
N0	hay nodos regionales positivos
N1	Metástasis en nodo (s) regional (es)

Metástasis a distancia (M)

M categoría M criterios

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis distante
M1a	Nódulo (s) linfático (s) no regional (es)
M1b	Hueso (s)
M1c	Otros sitios con o sin enfermedad ósea

pT2	Órgano confinado
pT2a	Unilateral, la mitad de un lado o menos
pT2b	Unilateral, que involucra más de la mitad del lado pero No ambos lados

pT2c	Enfermedad bilateral
pT3	Extensión extraprostática
pT3a	Extensión extraprostática o invasión microscópica Del cuello de la vejiga **
pT3b	Invasión de la vesícula seminal
pT4	Invasión del recto, músculos elevadores y / o pelvis pared

2.8 Sistema de estadificación patológico Score Gleason: (Gleason DF, 1974)_(Epstein, 2010)_(Epstein JI E. L., 2016)

Este sistema de estadificación patológico, permite determinar la heterogeneidad morfológica inherente en el cáncer de próstata. Este sistema de gradación fue desarrollado por Gleason conjuntamente con el Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group en 1960, se basa en el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación con el estroma, valoran separadamente los dos patrones de crecimiento más frecuentes.

Se considera el patrón primario aquel que representa el mayor porcentaje en la muestra y secundario al segundo más frecuente. Se asigna un valor a cada uno de ellos de 1 a 5 desde mejor a peor diferenciado. El grado total o Gleason combinado se expresa como la suma de los dos componentes, de forma que el grado más bajo sería 3+3 y el más alto 5+5, existe un grado terciario que, cada vez más los patólogos proporcionan detalles de este patrón, generalmente es más agresivo, esto según la modificación realizada en el 2005, por la Sociedad Internacional de Patología Urológica.

Si hay patrones terciarios, el índice de Gleason final se obtiene sumando el patrón primario y el más alto de los terciarios, que pasaría a ser patrón secundario. Es el tercer patrón siempre que sea de más grado que los otros dos y que constituya < 5% del tumor (si es >5% pasaría a ser patrón secundario)

Gleason X: la puntuación de Gleason no se puede determinar.

Gleason 6 o más baja: las células están bien diferenciadas.

Gleason 7: las células están moderadamente diferenciadas.

Gleason 8, 9 o 10: las células están mal diferenciadas o no diferenciadas.

En 2014 se valoró nuevamente la el Sistema de Estadificación Gleason, y se propuso un grupo de 5 grados determinando en ellos los riesgos de la enfermedad siendo 1 el de menor riesgo y 5 el de mayor riesgo, esta clasificación es la que en la actualidad se utiliza; sin embargo, para este trabajo se definirá según el sistema utilizado en el 2005

CUADRO 2. Sistema Estadificación Gleason 2014

Grado Gleason	Grupo	Patrón puntuación Gleason
1		≤ 6 ($\leq 3 + 3$)
2		7 ($3 + 4$)
3		7 ($4 + 3$)
4		8 ($4 + 4$), ($3 + 5$), ($5 + 3$)
5		9 o 10 ($4 + 5$), ($5 + 4$) o ($5 + 5$)

2.9 Grupos de riesgo del cáncer de próstata (D'Amico AV, 1998) (D'Amico AV C. K., 2002)

La clasificación de grupos de riesgo de D'Amico fue desarrollado para estimar la probabilidad de recurrencia, este sistema utiliza el nivel de PSA, el grado de Gleason y la etapa T del TNM para agrupar a los hombres con cáncer de próstata como de bajo, intermedio o alto riesgo; sin embargo, el sistema no es capaz de evaluar con precisión el riesgo de recurrencia en los hombres con múltiples factores de riesgo.

- Bajo riesgo: estadio tumoral T1c o T2a, PSA <10 ng / mL y grupo histológico de biopsia de grado 1 (puntuación de Gleason ≤ 6).

Esto corresponde al grupo pronóstico I del estadio anatómico en el sistema de estadificación TNM 2017.

- Riesgo intermedio: estadio tumoral T2, PSA entre ≥ 10 y <20 ng / mL, o grupo biológico de grado histológico 2 o 3 (puntuación de Gleason 7).

Esto corresponde al grupo pronóstico de fase anatómica II en el sistema de estadificación TNM 2017.

- Alto riesgo - enfermedad T3, PSA > 20 ng / mL, o grupo de grado histológico de biopsia 4 o 5 (puntuación de Gleason de 8 o superior).

National Comprehensive Cancer Network, (NCCN), 2016) desarrolló 5 categorías de grupos de riesgo sobre la base del nivel de PSA, el tamaño de la próstata, los hallazgos de la biopsia y el estadio del cáncer.

Conforme más bajo sea su riesgo, más baja será la probabilidad de que el cáncer de próstata se disemine.

CUADRO 3. CLASIFICACION RIESGO NCCN

Grupo de riesgo	Etapas clínicas	Puntaje de Gleason	Suero PSA	comentarios
Muy bajo riesgo	T1c	≤6	<10 ng/mL	< de 3 core de biopsias positivas, <50% de cáncer en cada core, densidad de PSA <0.15 NG/ML/G
Bajo riesgo	T1-T2	≤6	<10 ng/mL	
Intermedio de riesgo	T2b – T2	7	10 a 20 ng/mL	Uno de los factores o todos
Alto riesgo	T3a	8 a 10	> 20 ng/mL	Uno de los factores o todos
Riesgo muy alto.	T3b o T4	Patrón primario Gleason o >4 core con Gleason 8-10		Uno de los factores o todos

Metástasis: cualquier T, N1 o cualquier T, cualquier N, M1

2.10 Tratamiento

La clasificación del cáncer y su agrupación según riesgos de recurrencia después del tratamiento son factores importantes para seleccionar el mejor tratamiento para el cáncer de próstata; sin embargo, otros factores como edad, las comorbilidades, expectativa de vida y las preferencias del paciente deben tomarse en cuenta para escoger el tratamiento idóneo.

Existen modalidades de tratamiento según el grupo de riesgo y clasificación del cáncer de próstata como son: observación, vigilancia activa, cirugía, radioterapia, tratamiento hormonal, quimioterapia y tratamiento dirigido a metástasis que se explican brevemente a continuación, y posteriormente se enfocará a la modalidad de vigilancia activa dado que es el tema de investigación:

2.10.1 Prostatectomía radical:

Actualmente, la prostatectomía radical sigue siendo el tratamiento de elección del cáncer próstata confinado en la glándula prostática o en el tejido periprostático inmediato. Consiste en la extirpación completa de la glándula prostática y de las vesículas seminales. Siendo el objetivo de esta cirugía la resección completa de la enfermedad, preservando la continencia urinaria y, en casos selectos, la potencia sexual.

Existen diferentes técnicas a utilizar como retropúbica, perineal, abordaje laparoscópico y en la actualidad cirugía robótica; sin embargo, la que ha presentado mayor impacto y que en la actualidad se realiza mayor frecuencia es la retropúbica. Existen nuevos estudios y muchos

en proceso que han visto en la cirugía robótica una nueva era de modalidad de tratamiento con menor porcentaje de complicaciones. Lo que sí se ha demostrado ampliamente es que la realización de la prostatectomía radical retropúbica ofrece, respecto a la prostatectomía perineal, la ventaja de poder realizar una linfadenectomía en el mismo acto operatorio, ofreciendo en centros especializados control local a 10 años del 94%, 80% y 77% para los pacientes debajo, intermedio y alto riesgo respectivamente (GARBER S, 1994) (Wilt TJ, 2012).

Como se valoró en el estudio *Scandinavian Prostate Cancer Group Study* (SPCG-4), (Holmberg, 2012) con un seguimiento de 23,2 años, que concluyó que la prostatectomía radical se relaciona a una *disminución del riesgo de muerte*, siendo el riesgo relativo (RR) a 18 años de 0.71 (95% CI, 0.59-0.86), y a una disminución del riesgo de muerte específico por cáncer (RR = 0.56; 95% CI, 0.41-0.77). El beneficio fue mayor para los pacientes menores de 65 años (RR, 0.45) y en aquellos con un tumor de riesgo intermedio (RR, 0.38). En pacientes mayores, redujo el riesgo de metástasis (RR, 0.38).

En cuanto a la necesidad de linfadenectomía pélvica, se recomienda realizar junto a la prostatectomía radical, en aquellos pacientes en que las características clínicas preoperatorias del tumor sugieran una *probabilidad mayor del 2-5% de ganglios positivos*.

En el año 2016 con la aprobación por la Organización Mundial de la Salud (OMS de la nueva clasificación del cáncer de próstata de la International Society of Urological Pathology (ISUP), siendo esta más precisa que el sistema actual dividiendo en grupos de riesgo en aquellos que eran determinados en riesgo intermedio, en Gleason 3+4 vs 4+3 se ha realizado una buena correlación con el pronóstico y también con el índice de márgenes positivos en pacientes sometidos a prostatectomía radical. Lo que quedará por comprobar es si esta nueva clasificación tiene un impacto en la práctica clínica, es decir, si los

factores pronósticos propuestos suponen una mejoría en la toma de decisiones sobre los pacientes.

2.10.2 Vigilancia activa: (Chen RC, 2016) (Bul M, 2013) (Thompson I, 2007)

Es una opción de tratamiento para pacientes que se clasificaron como muy bajo riesgo o bajo riesgo, que tienen una expectativa vida mayor 10 años. Requiere de un monitoreo estricto de los factores de riesgos que puedan determinar el inicio de un tratamiento activo como cirugía, radioterapia u otra modalidad de tratamiento según los resultados obtenidos en los estudios control.

Cuando se habla de vigilancia activa debemos de tomar en cuenta que esta modalidad de tratamiento requiere compromiso del médico y del paciente que deberá seguir un estricto control, se deberán valorar los riesgos y beneficios en cada caso; sin embargo, es una modalidad de tratamiento que ha tenido en los últimos años mayor auge y aceptación por el personal de salud y los pacientes, respaldado en múltiples estudios y avaladas por guías clínicas como las guías de Cancer Care Ontario (CCO), que han sido aprobadas por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), La Asociación Americana de Urología (AUA, por sus siglas en inglés).

Las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés), incluso algunos estudios se incluyen aquellos pacientes clasificados actualmente como grupo 2, puntuación de Gleason 7 [3 + 4]), con patología de patrón de Gleason 4 de bajo volumen y porcentaje (<10 a 20 por ciento patrón 4) y / o edad mayor de 75 años. Estos últimos deberán tener una mayor precaución, el estudio de Musunuru et al, publicado en el 2015 (Musunuru HB, 2015) documentó al analizar un total de 945 pacientes, en los que se comparó

bajo riesgo 708 pacientes vs 237 pacientes de riesgo intermedio. La supervivencia específica del cáncer fue significativamente menor a los 15 años para aquellos con enfermedad de riesgo intermedio (88,5% versus 96,3 %, y hubo un mayor riesgo de desarrollar metástasis (4,6 % Versus 0,8 %).

Existen criterios claves que han sido aprobadas por la CCO, ASCO, NCCN, para incluir a un paciente en vigilancia activa; sin embargo, existen en los diferentes estudios algunos otros criterios que lleven a determinar, con mayor precisión, quienes se beneficiarán de esta modalidad de tratamiento, en ellos tenemos:

- Enfermedad clínicamente localizada $\leq T2b$
- Gleason puntuación 6 (3 + 3), grado grupo 1
- Casos clasificados Gleason 7(3+4), si sólo hay áreas focales de patrón 4 enfermedad que comprende ≤ 10 por ciento de la zona de biopsia.
- PSA sérico <10 ng / mL.

Existen otros parámetros que pueden influir en determinar si dejar un paciente en vigilancia activa que en conjunto con los anteriores aumenta su precisión:

RMN: multiparamétrica que nos permite un valor alto predictivo negativo para la enfermedad clínicamente significativa, parece ser precisa en la valoración de los pacientes con bajo riesgo, mejorando la tasa de mortalidad a largo plazo, algunos estudios la consideran base primordial para definir la vigilancia activa.

El porcentaje de núcleos positivos en la biopsia diagnóstica, el grado de implicación tumoral dentro de esta, así como la densidad PSA y la

cinética de PSA han sido incorporados en los estudios sin lograr demostrar añadir un valor discriminatorio.

La valoración en pacientes mayores de 65 años, la valoración geriátrica integral, puede ayudar a determinar si existe un beneficio en estos paciente para vigilancia activa u observación como modalidad de tratamiento más apropiada.

En pacientes afroamericanos también se deberá contemplar si se beneficiarán de vigilancia activa ya que existe evidencia que se asocian a mayor incidencia de cáncer de próstata a menor edad y mayor riesgo de metástasis como se describió previamente.

Existen algunos estudios sobre Ki-67 (IHC), (Pollack A, Trial 92-02) una proteína nuclear que está asociada con la síntesis de ácido ribonucleico ribosómico (ARN), y la puntuación de la progresión del ciclo celular (CCP) como biomarcadores moleculares que podrían facilitar y respaldar la vigilancia activa pero aún está en estudios

Estrategias de vigilancia

Como mencione anteriormente el incluir a un paciente en vigilancia activa requiere un estricto control y monitoreo de la enfermedad así como el compromiso del médico y el paciente, por lo que se han establecido algunas pautas a seguir para identificar a los pacientes cuya enfermedad manifiesta un mayor riesgo de progresión y que requieran un tratamiento activo, entre las que se destacan:

- El antígeno prostático específico en suero el cual deberá repetirse cada tres a seis meses.
- El tiempo de duplicación de PSA de <3 años o un aumento de PSA > 10 a 15 debe desencadenar re-evaluación, ya sea con biopsia o resonancia magnética

- Examen rectal digital: el examen rectal digital debe repetirse anualmente en un esfuerzo por detectar cualquier evidencia clínica de progresión
- Biopsia de la próstata de la repetición se realiza generalmente dentro del primer año para descartar la enfermedad del grado más alto que se pudo haber faltado en la biopsia original

A pesar de estos parámetros aún presentan controversia en cuanto al tiempo exacto que se deben realizar los controles de monitorización, y los criterios para desencadenar la intervención de un tratamiento activo; sin embargo, existen numerosos estudios que han encontrado consistentemente una baja tasa de progresión a enfermedad metastásica o muerte por cáncer de próstata con vigilancia activa no requiriendo tratamiento definitivo dentro del marco temporal de estos estudios como por ejemplo tenemos:

El estudio PRIAS (Bokhorst LP, 2016), publicado en el 2016 es un estudio multicéntrico internacional con seguimiento de 10 años y que enrolo 5302 pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo que manejaron prospectivamente con vigilancia activa inicialmente utilizaron como criterios de inclusión Gleason 6 (3 + 3), <cT2a, PSA < 10 ng / ml, 2 o menos core positivos para cáncer de próstata, densidad de PSA < 0,2 ng / ml por centímetro cúbico, incluyéndose en el 2012 y 2015, un mínimo de Gleason 3 + 4 y cambios en el número de core según volumen de la próstata recomendando lo siguiente: <40 cm³: 8 core; 40-60 cm³ : 10 core; y > 60 cm³: 12 core(> 80% cumplido). El seguimiento de este estudio fue los 2 primeros años se les realizó PSA suero cada 3 meses, luego cada 6 meses tacto rectal cada 6 meses y luego cada año, la biopsia se repitió 1,4,7 y 10 años después de la del diagnóstico y posteriormente cada 5 años, la biopsia anual se

recomendó solo según el tiempo de duplicación entre 0 y 10 años. En cuanto a los criterios que utilizaron para el cambio a tratamiento activo son Gleason > 3 + 3, más de dos core positivos, > o igual cT3. Un aumento en el tiempo de duplicación del PSA entre 0 y 3 años (al menos 4 valores de PSA) hasta finales de 2014, que se redujo debido al bajo número de hombres que cumplían esta recomendación y el alto porcentaje de hombres que reciben tratamiento innecesario

A los cinco y diez años de seguimiento del estudio PRIAS, el 52 y 73 %, respectivamente, de los hombres habían suspendido la vigilancia activa. De los que suspendieron la vigilancia activa, el 62 % lo hizo al reclasificarse como mayor riesgo. De los pacientes tratados con prostatectomía radical, se encontró que un tercio todavía tenía características patológicas favorables (Gleason 6, pT2). Asociado a estos resultados para el 2016, 30 hombres en todo el estudio, tuvieron una recidiva bioquímica tras un tratamiento definitivo, diez con recidiva local, ocho desarrollaron metástasis y uno murió de cáncer de próstata. Concluyendo la utilización de la puntuación Gleason o mayor o igual a CT3 como las únicas razones para un cambio a tratamiento activo, otros factores como más de dos core positivos en las biopsias y el aumento rápido del PSA, debería desencadenar más investigación para confirmar la sospecha de riesgo de enfermedad.

El Estudio realizado en Toronto (Klotz L, 2015), se incluyeron 945 pacientes con enfermedad de bajo riesgo y 213 con enfermedad de riesgo intermedio. Con una mediana de seguimiento aproximado de 6.5 años. Los criterios utilizados en este estudio fueron desde 1995-1999, Gleason \leq 6, PSA \leq 10 ng/ml y en pacientes mayores de 70 años se permitió PSA \leq 15ng/ml, Gleason \leq 7(3+4). Desde enero 2000, el estudio incluyó pacientes con enfermedad de riesgo intermedio

favorables con PSA 10 A 20ng/ml y/o Gleason 3+4 enfermedad riesgo intermedio Gleason 3+4, con comorbilidades significativas y una expectativa de vida menores 10 años. La supervivencia libre de metástasis a los 10 y 15 años fue de 96 y 95 por ciento, respectivamente, para aquellos con enfermedad de bajo riesgo. Para aquellos con enfermedad de riesgo intermedio, las tasas de supervivencia libre de metástasis de 10 y 15 años fueron 91 y 82 por ciento. El peor resultado en aquellos con enfermedad de riesgo intermedio se asoció principalmente con la enfermedad de Gleason 7 (3 + 4).

El estudio ProtecT (Hamdy FC, 2016) de igual importancia realizado en el Reino Unido publicado en octubre 2016, comparó la vigilancia activa, la prostatectomía radical y la radioterapia de haz externo para el tratamiento de cáncer de próstata localizado, entre los años 1999-2009, el estudio valoró 2664 pacientes enfermedad localizada, en total se aleatorizados 1643 pacientes, de los cuales 545 estuvieron vigilancia activa, 533 se trataron con prostatectomía radical y 545 tratados con radioterapia externa, el estudio cuenta con una mediana de 10 años de seguimiento, los niveles séricos de PSA se midieron cada 3 meses en el primer año y cada 6 meses durante los siguientes 2 años y anual posterior. Se reportaron en total 17 muertes específicas por cáncer de próstata, 8 en el grupo de vigilancia activa, 5 en el grupo quirúrgico y 4 en el grupo de radioterapia. La diferencia entre los grupos no fue significativa ($P = 0,48$ para la comparación global). Las metástasis se desarrollaron en más hombres en el grupo de seguimiento activo (33 hombres) que en el grupo quirúrgico (13 hombres) o el grupo de radioterapia (16 hombres) ($p = 0,004$ para la comparación general). Se observaron tasas más altas de progresión de la enfermedad en el grupo de vigilancia (112 hombres) que en el grupo de cirugía (46

hombres) o el grupo de radioterapia (46 hombres) 0,001 para la comparación global). De los pacientes aleatorizados a la vigilancia activa, un cuarto recibieron tratamiento radical dentro de los 3 años después de su asignación inicial y más de la mitad por 10 años. También comprobó que específicamente las tasas de incontinencia urinaria son mayores después de la cirugía en comparación con la radiación o la vigilancia activa. Los resultados sexuales también aparecen peor en el postoperatorio, aunque en 10 años los 3 tratamientos parecen ser parecidos. Otro de los hallazgos que son relevantes es que los avances en la tecnología han disminuido la morbilidad asociada con la radiación en comparación con otros estudios.

Existen dos grandes estudios más antiguos que son el Scandinavian Prostate Cancer Group 4, el ensayo PIVOT ambos compararon la prostatectomía radical con el retraso en el tratamiento de la enfermedad metastásica o síntomas de progresión locorregional. Ambos ensayos proporcionan información sobre la historia natural del cáncer de próstata, pero ninguno de los dos ensayos utilizó una vigilancia activa; sin embargo, se consideran estudios pioneros a esta modalidad de tratamiento.

La principal ventaja de la vigilancia activa es la posibilidad de evitar o aplazar efectos secundarios asociados al tratamiento. Estas ventajas son difíciles de cuantificar; sin embargo, la vigilancia activa se asoció con una mayor esperanza de vida ajustada a la calidad que el tratamiento inicial con radioterapia externa, braquiterapia o prostatectomía. Por otro lado, la decisión de evitar un tratamiento activo por mayor tiempo tiene una carga psicosocial en los pacientes ante la visualización de presentar un cáncer indolente que podría progresar, siendo la ansiedad uno de los factores para que pacientes que iniciaron vigilancia activa opten por tratamiento activo sin datos de progresión de

su enfermedad, otras de las situaciones que deben tomarse en cuenta cuando es que estos pacientes podrían progresar y requerir tratamientos que le supongan más toxicidades que a su diagnóstico inicial o bien progresar a enfermedad metastásica por lo que no solo debe tomarse todas estas consideraciones.

2.10.3 Radioterapia (Morris DE, 2005) (Michalski JM, 2013) (Zelevsky MJ, 2012)

Para pacientes con cáncer de próstata localizado, la radioterapia debe administrarse a toda la glándula prostática debido a la naturaleza multifocal y la incapacidad para localizar con precisión todas las áreas malignas dentro de la glándula por medios no invasivos. Los campos de tratamiento se individualizan además sobre la base del riesgo estimado de vesícula seminal y la afectación de los ganglios linfáticos regionales. Siendo el objetivo principal entregar una dosis terapéutica de radiación al tumor mientras minimiza la radiación a los tejidos normales.

Se conoce claramente que la radioterapia de haz externo en sus diferentes modalidades (Radioterapia 3D, IMRT, IGRT), como la braquiterapia se utilizan ampliamente como una modalidad única para el cáncer de próstata de bajo riesgo clínicamente localizado. Hay clara evidencia del control local de la enfermedad siendo similar a la prostatectomía radical.

2.11 Técnicas de Radioterapia

2.11.1 Radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT)

Se considera para el tratamiento definitivo del cáncer de próstata localizado. Esta se encarga de suministrar radiación a un volumen tridimensional usando estudios de imagen y software informático que permiten dar la radiación en forma precisa con el delineado de la glándula prostática y sus estructuras circundantes, utilizando márgenes de tratamiento más pequeños que con las técnicas más antiguas, el volumen de tejido normal que recibe una dosis de radiación clínicamente significativa se reduce.

A través de imágenes de tomografía computarizada axial, se identifica la próstata, el recto y la vejiga y se calcula la dosis en tres dimensiones y la disposición de haces al volumen planificado con margen preestablecido para cualquier error en la configuración diaria y el movimiento prostático. Para esta técnica se usan bloques de colimación multi-hojas o bloques cerrados para dar forma a los portales de tratamiento.

Los histogramas de dosis-volumen, que son la representación visual de la dosis recibida por un volumen objetivo particular, permiten asignar una dosis específica de RT a un volumen particular de tejido, maximizando el suministro de las dosis más altas a las áreas de mayor riesgo. Esta técnica se ha ido refinando y ha permitido dar paso a las siguientes modalidades o técnicas de radioterapia buscando dar dosis más altas de radiación al tumor para mejorar el control local y disminuir la toxicidad a los tejidos normales, y proteger aquellos que pudieran estar expuestos a tratamiento.

2.11.2 Intensidad-modulada RT (IMRT)

Es una forma avanzada de 3D-CRT, utiliza un haz con intensidad variable, en las que la tasa de dosis es constante, permitiendo dar tratamiento a un volumen de tumor complejo e irregular con mayor eficacia. En la actualidad, se considera como técnica de tratamiento

estándar. Permite una mayor dosis de radiación minimizando la toxicidad a tejidos cercanos.

2.11.3 Radioterapia guiada por imágenes (IGRT)

Utiliza imágenes de dos o tres dimensiones antes de cada tratamiento para localizar con precisión el tumor y los órganos circundantes, lo que permite minimizar el margen a tejido normal, así como permite acomodar el volumen de tratamiento a las variaciones de movimiento y anatómicas.

2.11.4 Radioterapia de haz de protones

Este tipo de radiación utiliza partículas cargadas, en este caso protones, que permiten administrar altas dosis de radiación al volumen objetivo, limitando al mismo tiempo la dosis de "dispersión" recibida por los tejidos circundantes. Tiene la limitación que requiere instalaciones de tamaño importante y costo elevados, y en la actualidad no existen estudios que demuestren que existe ventajas con respecto a la IMRT o IGRT por lo que su uso no es considerado standard, deberán realizarse estudios que demuestren sus beneficios como tratamiento en el cáncer próstata localizado. Su disponibilidad limitada, también limita los estudios.

2.11.5 Braquiterapia (Nag S, 1999) (Kittel JA, 2015)

La braquiterapia es una modalidad de radioterapia que se encarga de implantar, directamente, una fuente radiactiva dentro de la próstata para tratar el cáncer, lo que permite dar dosis altas de radiación a una distancia corta, maximizando dosis de radiación al tumor y disminuyendo la dosis a órganos cercanos , en una sola dosis o un número limitado de tratamientos. Lo usual es que la fuente de radiación se inserta en la próstata usando un enfoque transperineal bajo guía ecográfica transrectal. Existen dos tipos:

- La braquiterapia de dosis baja: se suministra con semillas radiactivas permanentes utilizando yodo-125 o paladio-103.
- La braquiterapia de dosis alta: utiliza una fuente de radiación temporal, como el iridio-192 que son removidos una vez dado el tratamiento.

La braquiterapia sola es una opción adecuada para los hombres con enfermedad de riesgo bajo o intermedio y se describe que debe realizarse en aquellos con próstatas que tengan peso menor 50g dado que una glándula prostática grande (> 60 g) se asocia con una mayor tasa de complicaciones relacionadas con el tratamiento, incluida la retención urinaria aguda y es una contraindicación relativa a la braquiterapia.

Los resultados con braquiterapia de dosis baja con implante de semillas permanentes se documentan en el estudio realizado en Estados Unidos durante 1988 y 1998, publicado en el 2007, donde se trataron 2693 pacientes con cáncer de próstata localizado, la mediana de seguimiento del estudio es de 5 años y se utilizó como fuente de radiación yodo-125 y el resto con paladio-103, el 68% de los pacientes fueron tratados con yodo -125. La tasa de supervivencia libre de recaída de PSA de ocho años fue del 82% de acuerdo con la definición de la Sociedad Americana de Oncología Radiológica (ASTRO) (tres aumentos sucesivos en el PSA después del nadir alcanzado) y el 74% según la definición Phoenix (nadir +2 ng / mL) La supervivencia libre de metástasis a ocho años de distancia para los pacientes de bajo riesgo fue de 98 %.

Más recientemente en el estudios realizado por el Departamento de Radiación Oncológica, Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute y publicado en febrero 2015, se llevó a cabo entre 1996 a 2007 e incluyo 1989 pacientes con bajo riesgo (61,3%), riesgo intermedio (29,8%), riesgo alto intermedio (4,5%) y cáncer de próstata de alto riesgo (4,4%)

fueron tratados con braquiterapia de dosis baja con yodo -125, la mediana de edad de los pacientes fue de 67 años, y la mediana global y los tiempos de seguimiento del antígeno prostático específico fueron de 6,8 años y 5,8 años, respectivamente. La supervivencia sin recidiva bioquímica a los 10 años (definición de Phoenix), la supervivencia sin metástasis, la supervivencia global y las tasas de supervivencia específica del cáncer de próstata fueron 97,8, 98,9, 76,7 y 99,1 %, respectivamente.

Los informes de braquiterapia de dosis alta con seguimiento adecuado y buena atención a la calidad de seguimiento son raros. El estudio de la Universidad de California y publicado en julio 2015, con un seguimiento a 6.5 años durante los años entre 1996 y 2009, analizó 448 con antígeno prostático específico (PSA) de 6,0 ng / mL (rango 0,2-18,2), la puntuación de Gleason fue 6 en 76% y 7 en 24% de los casos, documentando supervivencia libre de progresión de PSA fue de 98,6% y 97,8% , la supervivencia global fue 76,7% y el control local, supervivencia libre de metástasis a distancia y la supervivencia por causa específica fue de 99,7% , 98,9% y 99,1% . Se desarrollaron toxicidades rectales de grado 3 a 4.

El uso de las diferentes modalidades de tratamiento deben individualizarse y valorar cual es la más óptima para cada paciente. Por lo tanto, la radioterapia de haz externo, la braquiterapia, la prostatectomía radical y la vigilancia activa pueden ser eficaces en pacientes seleccionados apropiadamente en términos de control de la enfermedad, pero existen diferencias importantes en cuanto a su impacto en la calidad de vida.

Todo esto nos lleva a que este trabajo de investigación busque valorar qué porcentaje de pacientes con cáncer de próstata que se incluyeron

en el programa de vigilancia activa, en este centro médico, y cuántos de ellos requirieron un tratamiento activo, determinar los criterios y factores de reclasificación en estos pacientes y compararlos con la literatura actual que permitan fortalecer o corregir nuestros programas de vigilancia activa

2.12 Complicaciones asociadas a radioterapia

a. Gastrointestinal - La proctitis de radiación aguda de gravedad moderada o mayor se informa en aproximadamente 20 % de los hombres, dependerá de la técnica de radiación, el volumen de tratamiento y la dosis. Otros de los síntomas predominantes durante el tiempo de tratamiento son: cólicos abdominales, tenesmo, urgencia y defecación frecuente que, por lo general, pueden tratarse de manera convencional. A largo plazo; sin embargo, pueden persistir algunos como diarrea crónica, tenesmo, urgencia rectal o hematoquezia. Estenosis rectal o anal, úlceras y perforación son raras.

b. Urinario - Durante el tratamiento es frecuente observar, en más de la mitad de los pacientes, frecuencia urinaria, disuria o urgencia debido a cistitis, la retención es infrecuente. Las complicaciones tardías pueden incluir incontinencia, estenosis uretral y retención urinaria.

Como se observó en el estudio ProtecT, la prostatectomía radical se asoció con una mayor disminución de la función sexual y más incontinencia urinaria que la radioterapia o la vigilancia activa; sin embargo, los síntomas urinarios irritativos fueron menos frecuentes con la prostatectomía radical que con radioterapia o con vigilancia activa. En cuanto a la función sexual en los hombres con una función excelente disminuyó marcadamente posterior a la prostatectomía radical en comparación con la radioterapia. Estos resultados fueron consistentes con otros estudios, mostrando síntomas urinarios algo peores y función

sexual relacionada con la cirugía y más síntomas intestinales relacionados con la radioterapia. No hubo diferencias significativas en la calidad de vida relacionada con la salud en general y las diferencias en los parámetros específicos disminuyeron con el tiempo.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

3. Propósitos del estudio:

3.1 Pregunta a estudiar

¿Cuántos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo y en vigilancia activa según el o los criterios de clasificados requirieron tratamiento activo?

3.1.1. Población: características de la población a estudiar
Total de pacientes de 18 años o mayores, con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa en el Hospital México, en el periodo comprendido enero 2012 a julio 2016

Se proyecta que se contará con una muestra de mínimo 100 pacientes

3.1.2. Objeto de estudio:

Identificar el porcentaje de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, que se incluyeron en el programa de vigilancia activa y necesitaron de tratamiento activo en nuestro centro hospitalario en el periodo de enero 2012 a julio 2016 en el Hospital México.

3.1.3. Comparaciones:

Se compara los resultados obtenidos en este estudio con los de la literatura internacional.

3.1.4. Resultados esperables: respuesta que se espera obtener con este estudio.

Determinar los resultados reales del programa de vigilancia activa, determinando los factores de riesgo y criterios que llevarán a necesitar de un tratamiento activo, con la finalidad de fortalecer este programa y determinar cuáles son las debilidades y fortalezas en nuestro centro hospitalario, con respecto a lo documentado en la literatura. Concomitantemente nos permitirá establecer un sistema de estadísticas del Servicio de Radioterapia del Hospital México.

En la actualidad, a nivel nacional, no existen estudios en este ámbito por lo que nos permitirá establecer pautas de control y seguimiento en estos pacientes. Para determinar que no existen otros estudios de igual condición o similares se consultaron las bases de búsqueda como PubMed (MEDLINE), PubMed Central, EMBASE, revistas y libros electrónicos, así como, se solicitó búsqueda a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad nacional, así como a las Jefatura del Servicio de Radioterapia y

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general

Identificar el porcentaje de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, que se incluyeron en el programa de vigilancia activa y necesitaron de tratamiento activo en nuestro centro hospitalario en el periodo de enero 2012 a julio 2016 en el Hospital México

3.2.2 Objetivos específicos

- Determinar el tiempo o duración de reclasificación a un tratamiento activo.
- Describir los factores de reclasificación en estos pacientes.
- Establecer el tiempo total en el programa de vigilancia activa

3.3 Características de la población de estudio:

Número total de participantes que serán enrolados en el estudio son el total de pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa en el Hospital México en el periodo comprendido enero 2012 a julio 2016. Número estimado de paciente: **100** pacientes.

El número total de pacientes será proporcionado por la Jefatura de Servicio de Radioterapia y Urología del Hospital México de acuerdo a sus registros y se toma el período comprendido entre enero 2012 a julio 2016.

3.3.1 Criterios de inclusión de los participantes:

- Diagnóstico de cáncer próstata con los siguientes criterios:
 - 18 años o mayores
 - Hombres
 - Adenocarcinomas
 - Gleason 3+3
 - Ape menor 10ng/dl
 - Densidad ape menor o igual 0.2 ng/ml /cm³
 - T1- T2a

- NO, M0

- a. Rango de edad: Mayores de 18 años
- b. Género: Hombres
- c. Etnia: No restricción
- d. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables
El trabajo utiliza los datos recopilados de los expedientes de todos los pacientes con el diagnóstico de carcinoma Próstata clasificados como bajo riesgo, en periodo de tiempo establecido.Ç
- e. Pruebas de laboratorio y Gabinete: No aplica
- f. Otros: No aplica

3.2.3 Criterios de exclusión

- Menores 18 años
- Diagnóstico cáncer de próstata con los siguientes características
 - Otras histologías no adenocarcinomas
 - Gleason mayor o igual 7
 - APE mayor 10ng/dl
 - Densidad mayor 0.2ng/ml/cm³
 - cT2b o mayor,
 - N+, M+

- Expedientes extraviados
- Pacientes que al diagnóstico del cáncer próstata de bajo riesgo que recibieron algún tratamiento activo oncológico.

- Pacientes que se dejaron en observación o que por comorbilidades no son candidatos a tratamiento oncológico curativo

3.4 Período del estudio

- a. Fecha de inicio: julio 2017
- b. Período de enrolamiento:

Se propone un estudio descriptivo, no intervencionista, de naturaleza observacional, retrospectivo, a realizarse en Hospital México. La selección de los pacientes se hará con base en la base de datos del Servicio de Radioterapia, el servicio de urología, se revisarán los expedientes clínicos y electrónico (Sistema electrónico institucional de laboratorio (LAB CORE) y el Sistema Integrado Institucional de Cirugía (SISIR) usado para las documentar los casos de sesiones multidisciplinarias) de los pacientes registrados entre enero del 2012 a julio del 2016 que bajo la indicación de diagnóstico de carcinoma próstata localmente que se incluyeron programa de vigilancia activa al diagnóstico. Posteriormente, se solicitará en el archivo médico los expedientes de los pacientes con el fin de registrar la información requerida para el estudio.

Se procederá a revisar los expedientes clínicos y electrónicos de estos pacientes, tomando en cuenta todas las consideraciones éticas sobre confidencialidad, y se obtendrá la información de interés para la investigación. Se confeccionará una base de datos para la recolección de las variables estudiadas.

Se diseñará una base de datos en Windows 10 y se digitará la información recopilada, los datos se procesarán en el paquete estadístico SPSS versión 20 y Excel para la elaboración de los

gráficos. Se realizará la tabulación y procesamiento de datos, utilizando el programa Microsoft Excel, permitiendo luego la elaboración de gráficos para el análisis de cada una de las variables de interés.

3.5 Evaluación del riesgo/ beneficio de la investigación

3.5.1 Riesgos potenciales

Se trata de una revisión de expedientes, siendo los riesgos potenciales que puedan presentarse la ruptura de confidencialidad de la información recolectada; sin embargo, para ello se tomarán las medidas necesarias, esto incluye codificación en la hoja de recolección, datos serán recolectados de forma personal por el investigador principal y se mantendrá la información bajo llave por parte del investigador principal, lo cual es seguro para prevenir el acceso a la información por parte de personas no autorizadas que pongan en riesgo la privacidad e información del paciente participante en este estudio.

3.5.2 Clasificación de riesgo

Este es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, por lo que el riesgo es menor al mínimo: la probabilidad de daño anticipado en la investigación propuesta, no son mayores que las que puedan ocurrir durante la realización de un examen físico de rutina o en la vida diaria.

3.5.3 Parámetros de seguridad y eficacia

Los parámetros de seguridad y eficacia en este estudio incluye la codificación en la hoja de recolección de datos, los cuales serán recolectados de forma personal por el investigador principal, dado que la información sólo será recolectada por el investigador principal, se reducen los riesgos que puedan existir para violar la confidencialidad del paciente y se

mantendrá la información bajo llave por parte del investigador principal en la Jefatura del Servicio Radioterapia Hospital México, el cual es seguro para prevenir el acceso a la información por parte de personas no autorizadas que pongan en riesgo la privacidad e información de los paciente participantes en este estudio.

3.5.4 Plan de monitoreo de datos

En la hoja de recolección de datos se evitará el empleo del nombre o iniciales del paciente, se asignará un número para su identificación, que se asignará de forma ascendente conforme se recolectan los datos. Estos serán recolectados de forma personal por el investigador principal, dado que la información sólo será recolectada por el investigador principal, se reducen los riesgos de violar la confidencialidad del paciente.

3.5.5 Potenciales beneficios potenciales al participante y para la sociedad

Este estudio permite proveer estadísticas recientes sobre los resultados de pacientes con diagnóstico de carcinoma próstata localmente que se incluyeron en el programa de vigilancia activa en el Servicio de Radioterapia del Hospital México durante el periodo comprendido entre enero del 2012 a julio del 2016, siendo la primera investigación en pacientes mayores de 18 años de edad, en nuestro país, esto permite conocer la experiencia a nivel local y establecer un precedente para futuros estudios.

3.5.6 Descripción de alternativas terapéuticas

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer próstata que fueron incluidos en el programa de vigilancia activa ya sean por el servicio de urología o servicio de radioterapia del Hospital México, dentro de la seguridad social durante el periodo establecido.

3.5.7 Balance del riesgo / beneficio

Determinar y protocolizar los criterios para inclusión en programas de vigilancia activos estandarizados a nivel internacional y proponerlos para nuestros centros de salud en pacientes con cáncer próstata bajo riesgo siendo el beneficio es muy alto y el riesgo es muy bajo, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo. De ahí el aporte y su importancia para mejorar nuestro sistema de salud.

3.5.8 Eventos adversos No aplican

3.6 Consideraciones estadísticas

3.6.1 Variables del estudio.

CUALITATIVAS	CUANTITATIVA
Domicilio	Edad
Fecha de diagnóstico	
Método de diagnóstico	
Estadio clínico	
Métodos de seguimiento	
Tiempo de seguimiento	

Tiempo de duración dentro del programa de vigilancia	
Criterios para tratamiento activo	
Tipo de tratamiento activo	

3.6.2 Cuadro de operacionalización de variables.

Variable	Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición	Indicadores
Datos epidemiológicos	Edad	cuantitativa	Edad cronológica en años cumplidos de cada paciente en el momento que fue diagnosticado en la muestra estudiada	Fecha de nacimiento del paciente
Datos Clínicos	Fecha del diagnóstico	Cualitativa	Fecha del reporte de biopsia	Día Mes Año
	Métodos diagnósticos	Cualitativa	Método por el cual se realiza el diagnóstico de cáncer próstata	Examen físico Estudios de imágenes Estudios de laboratorio
	Estadio clínico	Cualitativa	AJCC 7ma edición T: Extensión de la enfermedad N: Compromiso de ganglios linfáticos M: enfermedad a distancia	T1a- T1b-T1c T2a T2b

	Estadio clínico	Cualitativa	Grupo de riesgo D'Amico AV, et al. Jama 1998;280:69-74	Bajo riesgo
Datos seguimiento	Método utilizados para seguimiento	Cualitativa	Tipo de procedimiento laboratorio , clínico o intervencional	APE Tacto Rectal Biopsia Imágenes
	Tiempo de seguimiento	cualitativa	Periodo de seguimiento desde el diagnóstico según estudios de seguimiento	Tiempo de solicitud de cada APE, realización del tacto rectal y repetición de biopsias
	Tiempo de duración dentro del programa de vigilancia	Cualitativa	Periodo desde el diagnóstico hasta la decisión de tratamiento activo	Tratamiento activo
	Criterios para tratamiento activo	cualitativa	Aumento APE Variación en el TNM Cambio en el Gleason	Reporte de biopsia, laboratorio, tacto rectal
Datos de tratamiento	Tipo de tratamiento activo	cualitativa	Procedimiento de tratamiento según el criterio que definió el tratamiento activo	Cirugía Radioterapia Tratamiento hormonal otro

3.6.3 Método para el análisis de datos.

Se propone un estudio descriptivo, no intervencionista, de naturaleza observacional, retrospectivo, a realizarse en Hospital México. La selección de los pacientes se hará con base en la base de datos del Servicio de Radioterapia, el servicio de urología, se revisarán los expedientes clínicos y electrónico (Sistema electrónico institucional de laboratorio (LAB CORE) y el Sistema

Integrado Institucional de Cirugía (SISIR) usado para las documentar los casos de sesiones multidisciplinarias) de los pacientes registrados entre enero del 2012 a julio del 2016 que bajo la indicación de diagnóstico de carcinoma próstata localmente que se incluyeron programa de vigilancia activa al diagnóstico. Posteriormente, se solicitará en el archivo médico los expedientes de los pacientes con el fin de registrar la información requerida para el estudio.

Se procederá a revisar los expedientes clínicos y electrónicos de estos pacientes, tomando en cuenta todas las consideraciones éticas sobre confidencialidad, y se obtendrá la información de interés para la investigación. Se confeccionará una base de datos para la recolección de las variables estudiadas.

Se diseñará una base de datos en Windows 10 y se digitará la información recopilada, los datos se procesarán en el paquete estadístico SPSS versión 20 y Excel para la elaboración de los gráficos. Se realizará la tabulación y procesamiento de datos, utilizando el programa Microsoft Excel, permitiendo luego la elaboración de gráficos para el análisis de cada una de las variables de interés.

3.6.4 Cálculo del tamaño muestra

No aplica, ya que se trabajará con toda la población.

Muestra estimada 100 pacientes

3.6.5 Mediciones y estimaciones

Se confeccionará una base de datos para la recolección de las variables estudiadas. Se diseñará una base de datos en Windows 10, se digitará la información recopilada, los datos se procesarán en el paquete estadístico SPSS versión 20 y Excel para la

elaboración de los gráficos. Se realizará la tabulación y procesamiento de datos, utilizando el programa Microsoft Excel, permitiendo luego la elaboración de gráficos para el análisis de cada una de las variables de interés. Estadística descriptiva, medidas de tendencia central, determinar frecuencias, test student para análisis cuantitativo, análisis multivariable: P menores o iguales a 0.05, se considerará como estadísticamente significativas con intervalos de confianza de 95%.

3.6.5 Poder estadístico No aplica

3.6.6 Análisis secundarios. No aplica

IV. RESULTADOS

4.1 POBLACIÓN

Para este estudio la población de investigación fueron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo que se incluyeron en el programa de vigilancia activa en el Hospital México durante el periodo de enero del 2012 a julio del 2016.

Este estudio se trata de una investigación observacional, retrospectiva y descriptiva de todos los pacientes en vigilancia activa, de los cuales cumplieron los criterios de inclusión un total de 42 pacientes a estudiar.

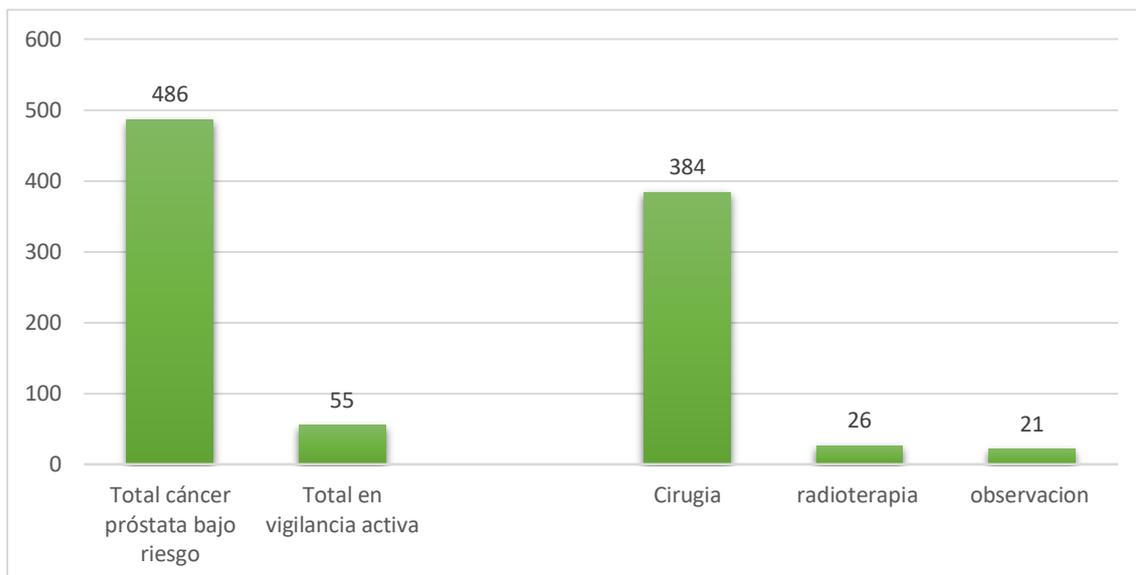
4.2 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES

4.2.1 Características generales

Se detalla en este apartado los resultados obtenidos con respecto a las características clínicas, epidemiológicas y patológicas de la población en estudio, las cuales se incluyeron: edad, fecha de diagnóstico, clasificación patológica y por grupo de riesgo así como, así como, la clasificación TNM y seguimiento.

Gráfico 1.

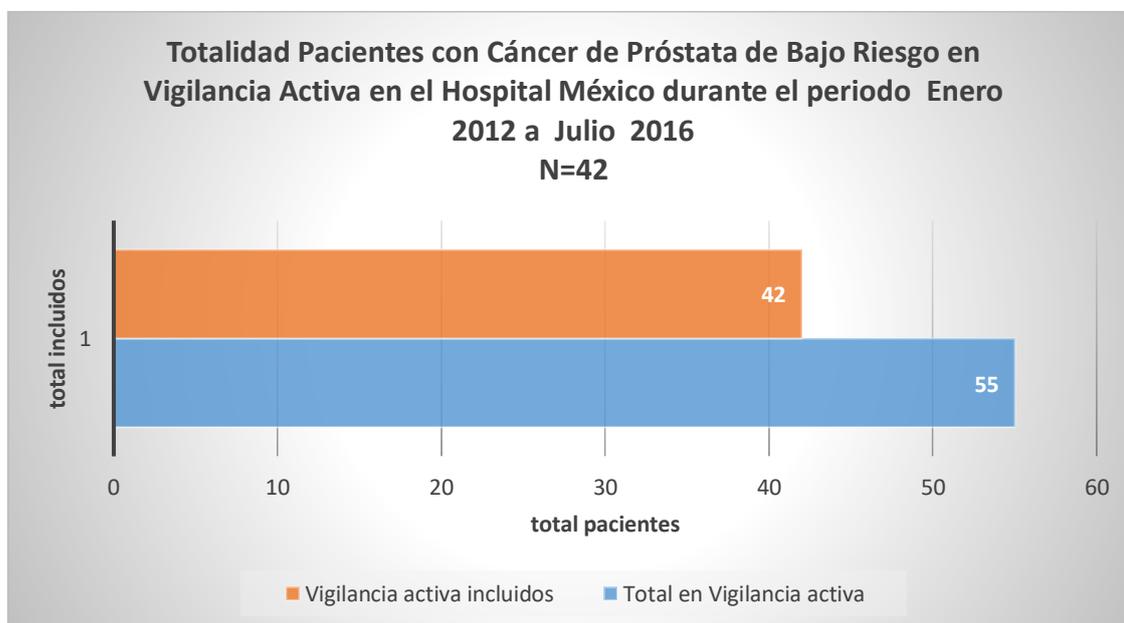
Totalidad de Pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el Hospital México durante el periodo de Enero 2012 a Julio 2016



Fuente: Instrumento de recolección de datos

De un total de 486 los pacientes con cáncer de próstata en el Hospital México clasificados como bajo riesgo, solo 55 pacientes se incluyeron en el programa de vigilancia activa correspondiente a un 11% de la totalidad. El restante 89% de los casos recibieron tratamiento al diagnóstico por lo que se excluyen de este estudio. Se calculó como valor “p” para este estudio de 0.025 siendo este estadísticamente significativo

Gráfico 2.



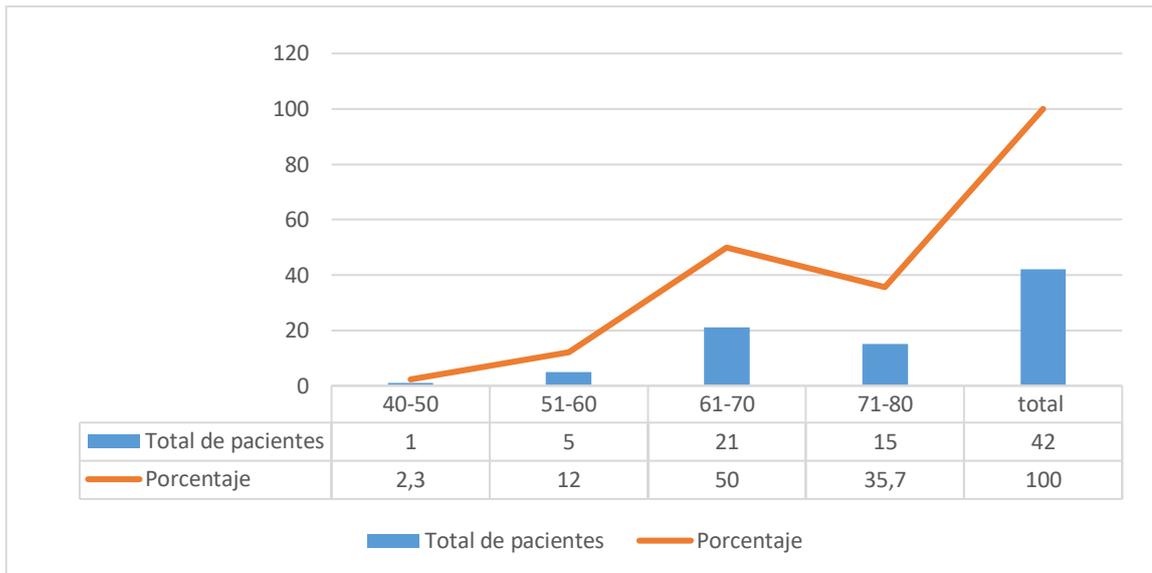
CASOS EXCLUIDOS DEL PROGRAMA DE VIGILANCIA ACTIVA	
GLEASON 7 (3+4)	10
EXPEDIENTES PERDIDOS	3
TOTAL DE CASOS	13

Fuente: Instrumento de recolección de datos

De la totalidad de pacientes evaluados solo 55 pacientes fueron incluidos en el programa de vigilancia activa, de estos solo un 42 pacientes cumplieron los criterios de inclusión planteados en este estudio y en el periodo comprendido en el mismo, correspondiente al 76% del total de pacientes en vigilancia activa y representando solo un 8.6% de la totalidad de los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión, cuya principal fue la clasificación patológica donde el parámetro Gleason fue de 7 (3+4) en un total de 10 pacientes de los 13 que se excluyeron del estudio. Tres de los casos excluidos no se logró obtener el expediente por lo que fueron excluidos.

Gráfico 3.

Distribución de pacientes por rangos de edad en el programa de vigilancia activa del Hospital México entre enero 2012 a julio 2016

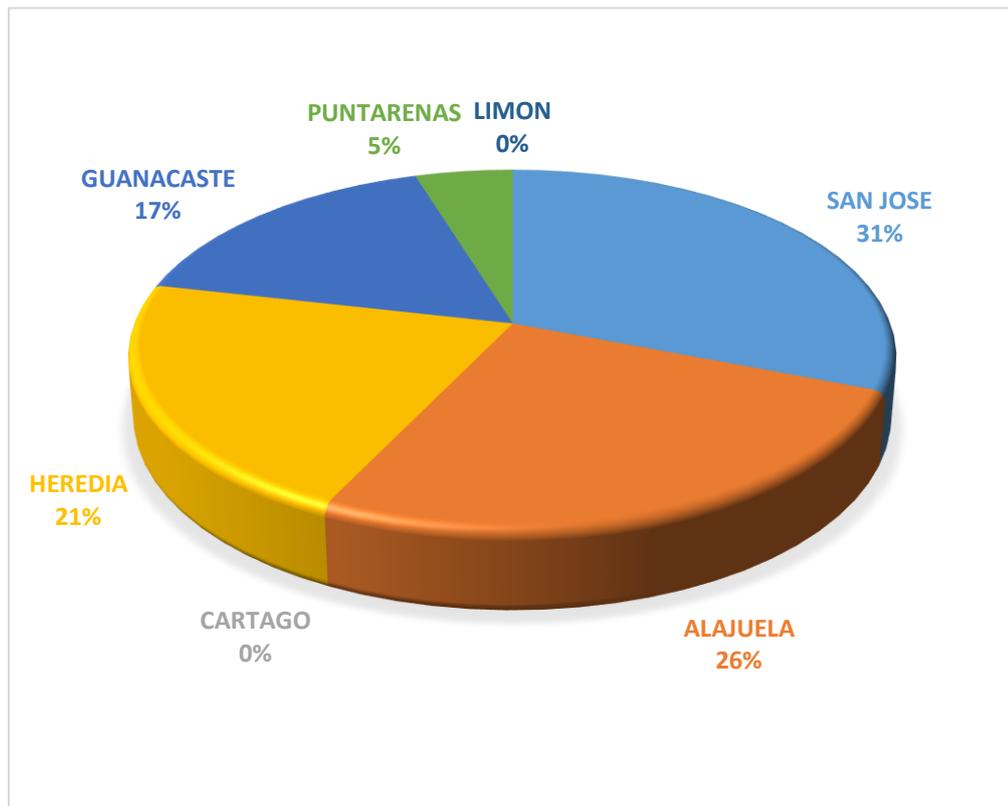


Fuente: Instrumento de recolección de datos

En cuanto a edad de los pacientes incluidos en el programa de vigilancia activa, se agruparon por rangos de edad, siendo el de 61-70 años donde se presentó el 50% de los pacientes incluidos en el programa de vigilancia para un total de 21 pacientes. La edad media fue 67.94 años con una desviación estándar 6.33, la edad mínima fue de 49 años y la edad máxima 78 años. Estos datos son coincidentes con los descritos en la literatura y la incidencia en nuestro país

Gráfico 4.

Distribucion por provincias según lugar de residencia de los pacientes incluidos en el programa de vigilancia activa del Hospital México entre enero 2012 a julio 2016

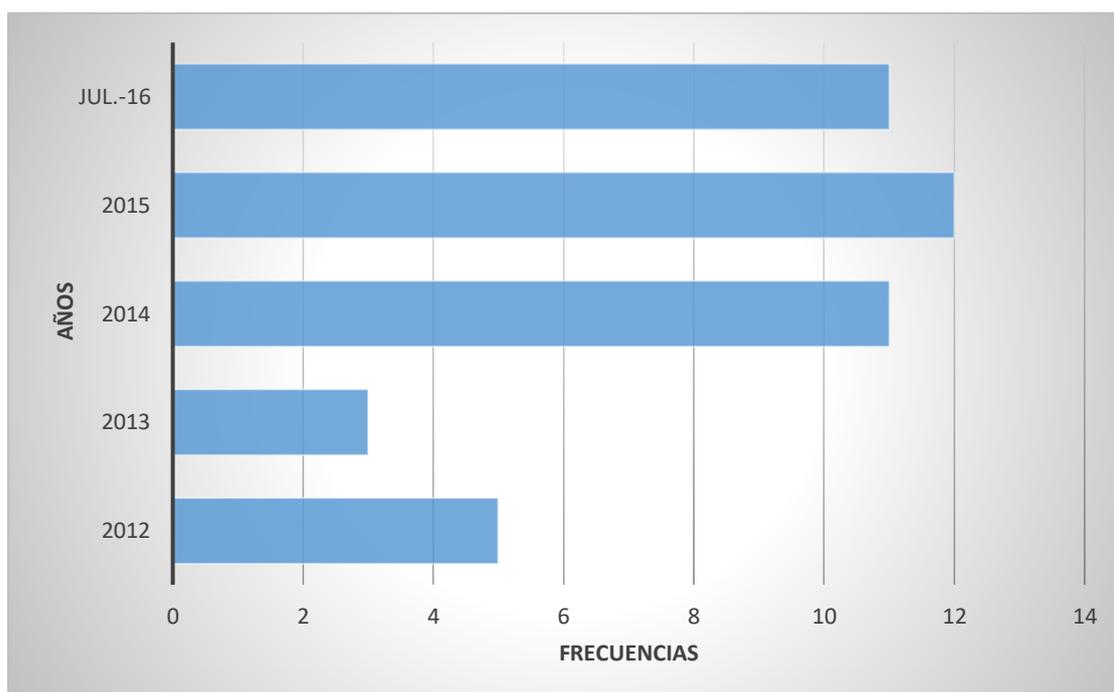


Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los lugar de residencia de los pacientes se agruparon en provincias, siendo San José la de mayor incidencia con un 31% de los casos, seguida por Alajuela y Heredia con un 26% y 21% respectivamente, esto a pesar de que no son directamente del área de atracción del Hospital México. Debe aclararse que durante este periodo el servicio de urología de este centro médico se encargaba de realizar las biopsias de pacientes con sospecha de cáncer de próstata de ambas provincias, así como todos los pacientes con cáncer de próstata que requieren tratamiento de radioterapia son valorados en el servicio de Radioterapia del Hospital México, y en forma conjunta la sesión multidisciplinaria toma la decisión consensuada sobre el tratamiento a recibir.

Grafico 5.

Distribución de casos por año en el programa de vigilancia activa del Hospital México entre el periodo de enero 2012 a julio 2016



Fuente: Instrumento de recolección de datos

En cuanto a la distribución por año de los casos que se incluyeron en el programa de vigilancia activa, y cumplieron los criterios de inclusión para este estudio, se documentó un claro incremento entre el 2014 a julio del 2016, siendo este último semestre el que incluyó mayor cantidad de casos, que corresponde al 26% de los casos.

El uso de la vigilancia activa para pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo ha sido respaldado por grupos clave internacionales como una modalidad de tratamiento en estos pacientes por lo cual cada vez es una práctica más frecuente en nuestro servicio.

Tabla 1.
Cálculo de media estadística según variables de inclusión para grupo de estudio

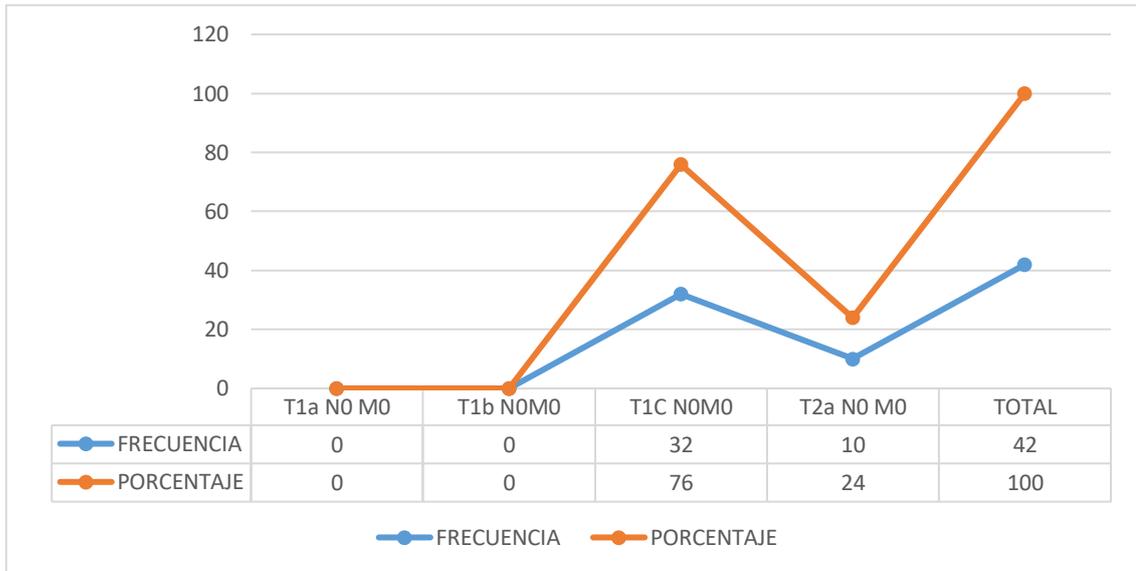
	Media	N	Desviación estándar
<i>Antígeno Prostático</i>	6,05	42	0,78
<i>Densidad del APE</i>	0,13	42	0,04
<i>Volumen Prostático</i>	49,6	42	0,5

Fuente: Instrumento de recolección de datos

De los 42 pacientes que se incluyeron en el programa de vigilancia activa del Hospital México durante el periodo de establecido en este estudio, se documentó que la mediana de PSA fue de 6.05 ng/dl (rango 2.5---10 ng/dl), la mediana del PSA densidad 0.13 ng/ml/cc (rango 0.04--020) y la mediana del volumen prostático 49.6 cc (rango 29---76).

Grafico 6.

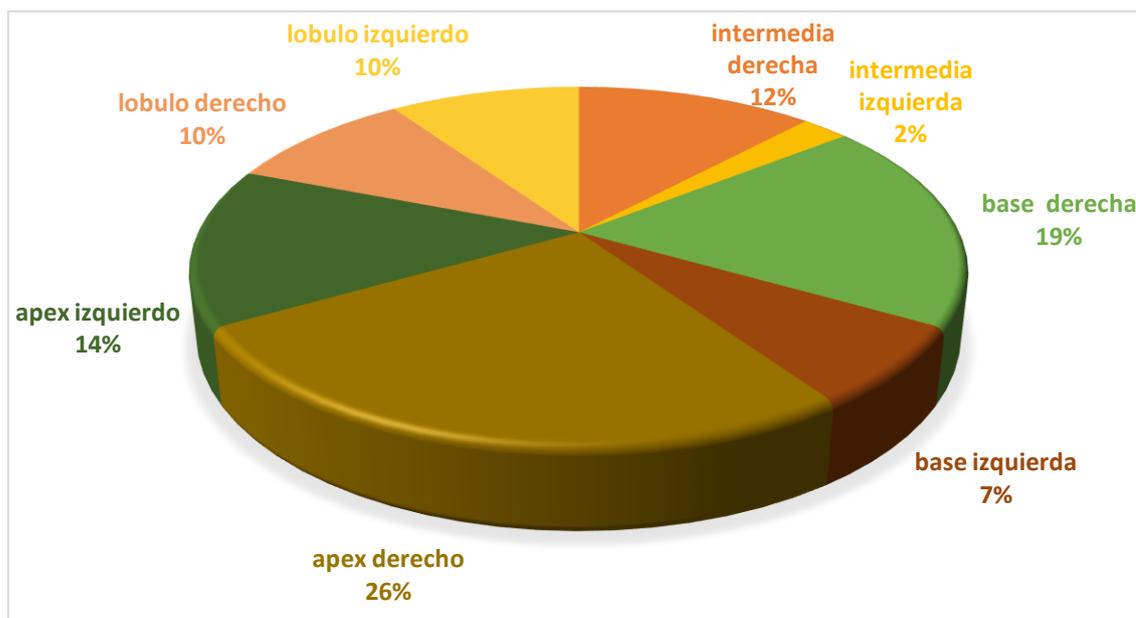
Distribución según la clasificación TNM para los pacientes en vigilancia activa del Hospital México durante el periodo 2012 a julio 2016



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Todos los pacientes fueron clasificados en grupo de riesgo según la clasificación D Amico como Bajo Riesgo, sin embargo según la clasificación TNM demostró que el 69% de los pacientes fueron clasificados como T1c N0 M0 para un total de 32 pacientes, siendo estos pacientes en el que el diagnóstico se realizó por biopsia, siendo el tacto rectal no sospechoso de malignidad. Seguidos en frecuencia fueron las clasificaciones T2a con un 24% no documentándose pacientes en las clasificaciones T1a T1b.

Gráfico 7.
Distribución según la clasificación TNM para los pacientes en
vigilancia activa del Hospital México durante el periodo 2012 a
julio 2016

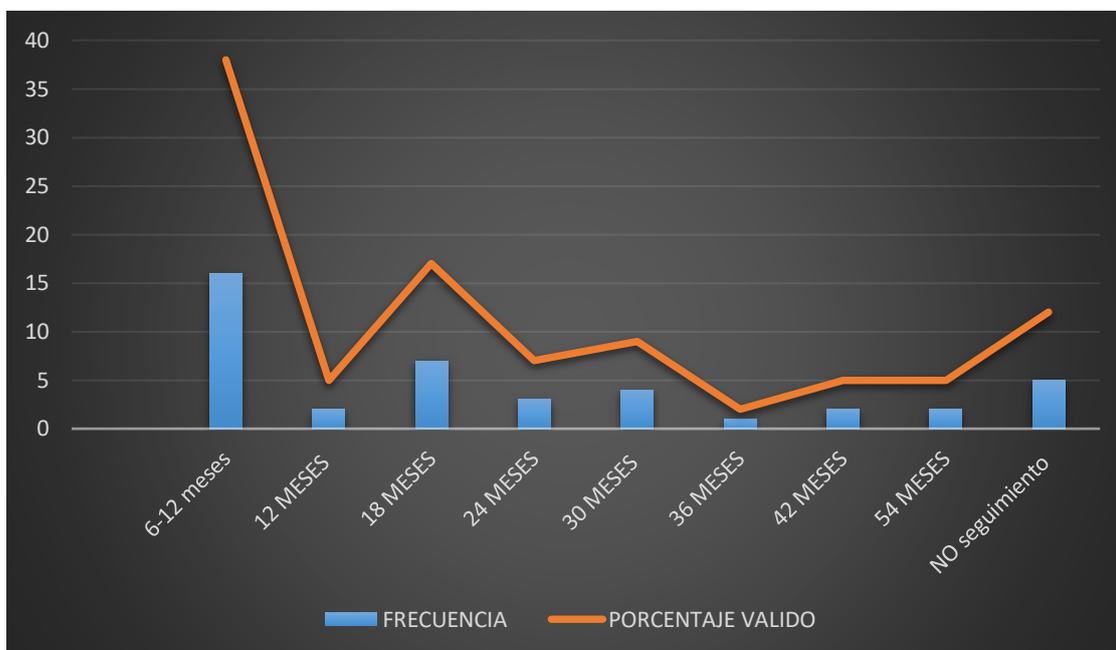


Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se documentó mayor porcentaje de biopsias positivas en el ápex derecho con un 26% seguida de la base derecha para un total 19% , siendo la que menos tuvo biopsias positivas la zona intermedia izquierda. El 95% de las biopsia tenían compromiso del 5% muestra, y la restante 5% comprendían un 10 a un 20% de la muestra positiva .

Gráfico 8

Distribución del tiempo total de los pacientes en vigilancia activa durante el periodo de enero 2012 a julio 2016 en el Hospital México



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se estableció un seguimiento mínimo en series de 6 meses para definir los patrones de frecuencia en los pacientes incluidos en el estudio, documentándose que no existieron pacientes que permanecieran menos de 6 meses en el programa de vigilancia activa, considerándose esta etiqueta de valor, como un valor perdido estadístico por lo que se incluyeron de inicio la etiqueta de valor definida como 6-12 meses, representando esta 38% para un total de 17 pacientes; sin embargo, son pacientes que en su mayoría fueron incluidos entre los años 2015-2016 que a la fecha del estudio se contaba con un seguimiento menor de 12 meses.

Existen aproximadamente 5 pacientes que al ser referidos de otras áreas de atracción y posterior a la definición de incluirlos en los programas de vigilancia activa por la sesión multidisciplinaria del Hospital México, se difirieron a los servicios de urología de su localidad, se desconoce a la fecha del estudio el seguimiento que se les ha dado.

Un total de 5 pacientes tienen más de 3 años de seguimiento, continuando con criterios de bajo riesgo.

Tabla 2

Número de pacientes y su distribución por año que recibieron tratamiento activo durante el periodo de enero 2012 a julio 2016

ETIQUETAS VALOR	FRECUENCIA
<i>RECIBEN TRATAMIENTO ACTIVO</i>	10
AÑO DE TRATAMIENTO	
2012	0
2013	0
2014	2
2015	5
jul-16	3

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla 3.

Criterios de tratamiento activo y tratamiento definido

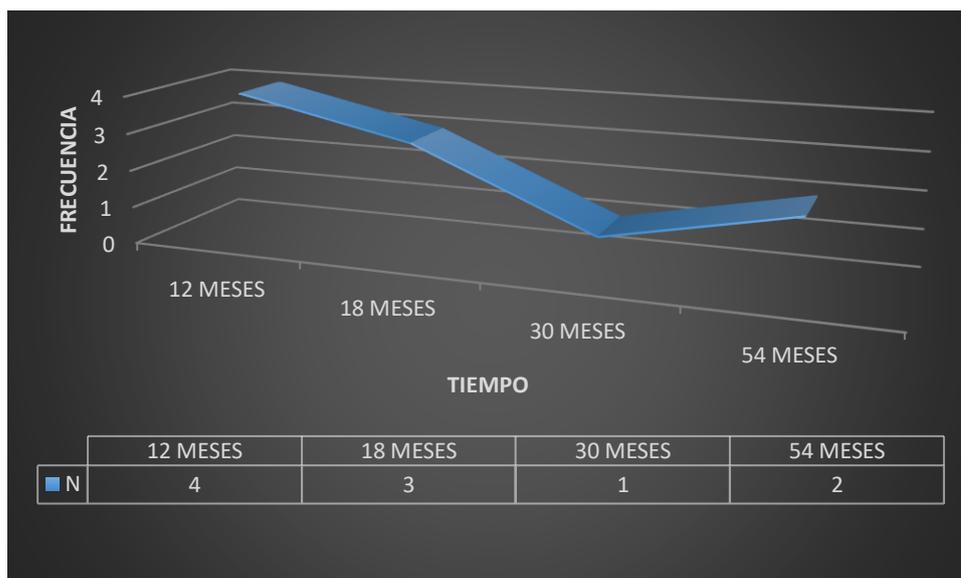
CRITERIO DE TX	FRECUENCIA
Elevación del GLEASON	4
Hallazgos en el TR+ variación del GLEASON	1
Elevación del APE + variación del GLEASON	2
Elevación del APE	1
OTROS (decisión del paciente)	2
TIPO DE TRATAMIENTO	
RT+ ANALOGOS	7
RADIOTERAPIA	2
CIRUGIA	1

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se documentó un total de 10 pacientes de los 42 incluidos en el estudio que recibieron tratamiento activo luego de un periodo de vigilancia activa para un 23% de los casos, en su mayoría con un periodo superior a los 18 meses, permaneciendo una de ellos por un periodo de 4 años, el 70% de los casos tuvo como criterio la variación de Gleason.

Gráfico 9

Distribución del tiempo total de los pacientes en vigilancia activa que recibieron tratamiento activo durante el periodo de enero 2012 a julio 2016 en el Hospital México

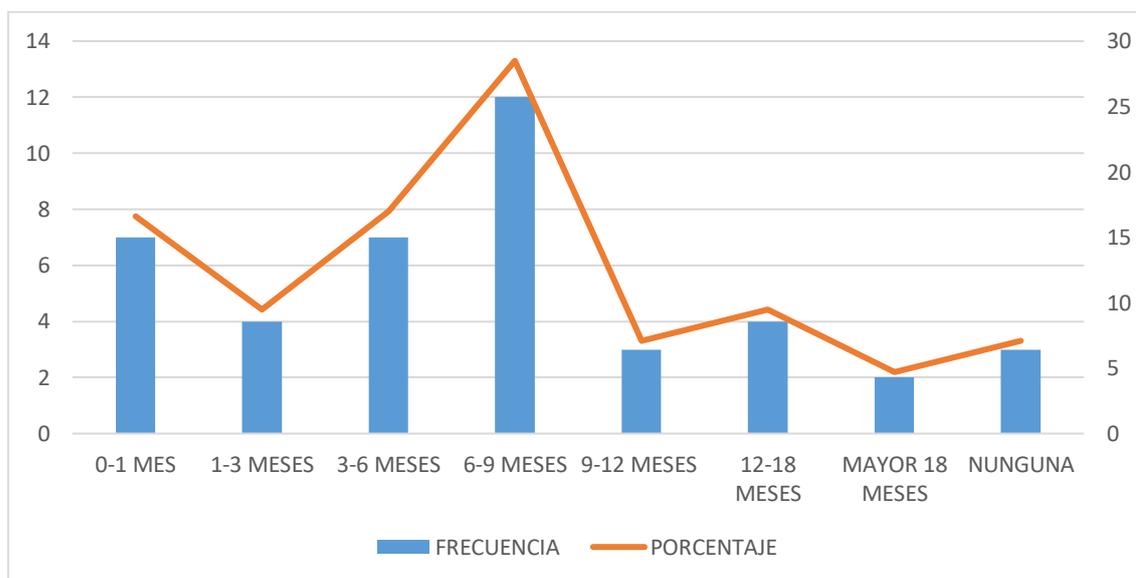


Fuente: Instrumento de recolección de datos

El 40% de los pacientes que recibieron tratamiento activo permanecieron en vigilancia activa al menos 12 meses, 30 % para un total de 3 pacientes completaron 18 meses de vigilancia y 2 paciente permanecieron en vigilancia activa por 54 meses.

Gráfico 10

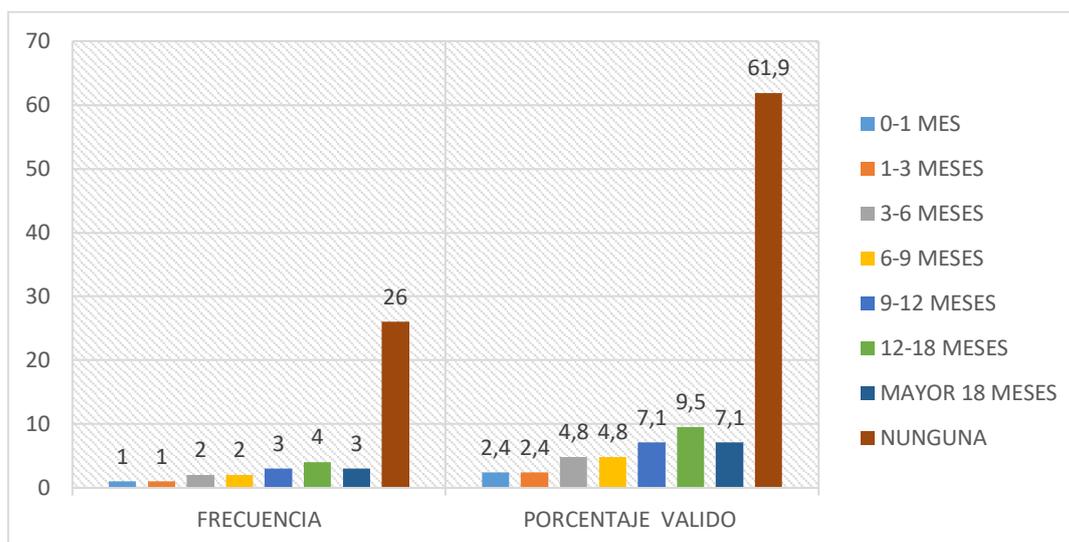
Distribución por periodicidad de solicitud y control del antígeno prostático en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa del Hospital México de enero 2012 a julio 2016



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se documenta que la mayor frecuencia con que se solicita en el control de vigilancia activa durante él se encuentra con una periodicidad de 6-9 meses correspondiente al 28%, seguida de una frecuencia de 3-6 meses, sin embargo no existe un consenso para definir un tiempo de periodicidad que puede ser tan corto como 1 mes y tal largo como 18 meses en pacientes que requieren vigilancia

Grafico 11
Distribución por periodicidad de solicitud y control del tacto rectal en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa del Hospital México de enero 2012 a julio 2016

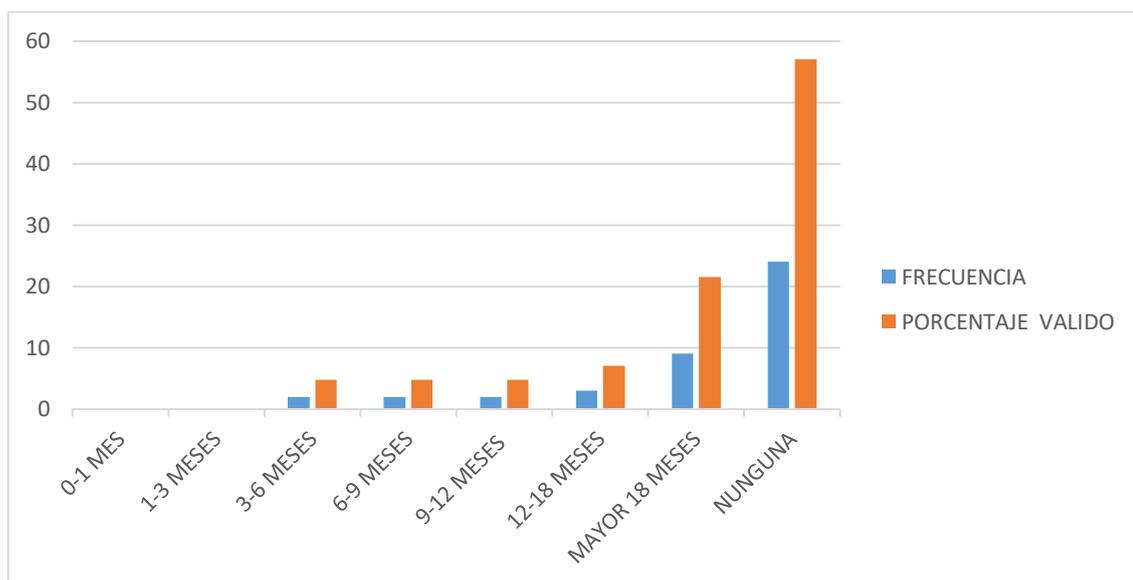


Fuente: Instrumento de recolección de datos

El criterio de control del tacto rectal no se realizó durante todo el proceso de vigilancia activa en 26 pacientes, esto debido a que el antígeno prostático en estos pacientes era menor a 10ng/ml sin elevaciones que sugirieran sospecha de progresión. Se observa una tendencia a realizar este examen entre los meses 9-12 en adelante, en relación a la decisión del médico tratante o bien por variaciones en el antígeno prostático que sugieran sospecha de progresión. Se estimó como desviación estándar 0.99

Grafico 12.

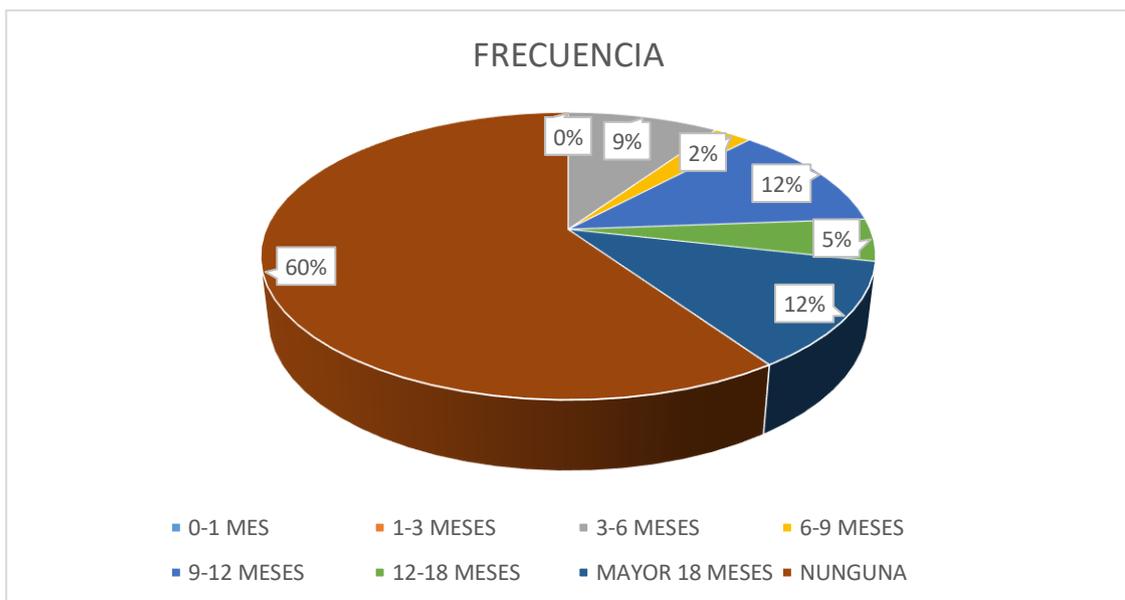
Distribución por periodicidad de solicitud y control de biopsias en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa del Hospital México de enero 2012 a julio 2016



Fuente: Instrumento de recolección de datos

La periodicidad para la realización de la biopsia, al igual, a lo observado en la realización del tacto rectal, está sujeta a la decisión médico tratante como a las variaciones tanto del tacto rectal como del antígeno prostático; sin embargo, con una mayor frecuencia posterior a los 12 meses, concordante con lo establecido en la literatura donde la recomendación es anual o a los 18 meses. Se estimó como desviación estándar 0.99

Grafico 13.
Distribución por periodicidad de solicitud y control de biopsias en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en el programa de vigilancia activa del Hospital México de enero 2012 a julio 2016



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Al igual que lo observado en los grafico 11 y 12 cuando se valora la periodicidad de la solicitud de estudios de imágenes tenemos como factor denominador que el 60% de los pacientes no han requerido ningún otro estudio aparte de la valoración del antígeno prostático, generalmente estos otros parámetros está asociado a elevaciones de este estudio o por criterio del médico tratante ante sospecha de progresión o control de biopsia entre los 12-18 meses. Se estimó como desviación estándar 0.99 para cada análisis

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Hoy día tenemos la evidencia clara de que algunos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, clasificados como bajo riesgo, tendrá una baja probabilidad de morir de esta enfermedad debido a que la tasa de crecimiento de este tumor que es lenta y la probabilidad biológica de metástasis es baja, requiriendo cada vez menos tratamientos que lleven a efectos secundarios no deseados y con ello impacten su vida cotidiana

Siendo la vigilancia activa una modalidad de seguimiento en estos paciente, que si progresaran, aun tendrían un tratamiento curativo, respaldada por las principales organizaciones que determinan el tratamiento del cáncer de próstata y la suficiente evidencia científica como una buena opción en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo con una expectativa de vida mayor o igual a 10 años. Se documentó que el 50% de los pacientes se encontraron entre de 61-70 años que coinciden con edad de diagnóstico de esta patología, así como con uno de los criterios para ingresar en vigilancia que es la expectativa de vida mayor o igual a 10 años.

El compromiso que adquiere el grupo multidisciplinario al decidir que un paciente es candidato a vigilancia activa y, en coordinación y acuerdo con el paciente, es el pilar de que esta modalidad de tratamiento se lleve a cabo de la mejor forma. Aún existe en la literatura algunos puntos no claros en cuanto a la frecuencia de su seguimiento; sin embargo, es claro que es el médico tratante quien pautará esta periodicidad de seguimiento, según lo que valore en cada consulta; sin embargo, existen algunos parámetros que orientan para continuar un programa de vigilancia activa .

Existen criterios que han sido aprobados por los diferentes organismos internacionales, con el respaldo de diferentes estudios, que son la base de cualquier programa de vigilancia activa como son

- Enfermedad clínicamente localizada menor a T2b
- Puntuación Gleason 6(3+3)
- Antígeno prostático menor o igual a 10ng/ml

A estos parámetros se han adicionado otros como el uso de resonancia magnética multiparamétrica, el porcentaje de núcleos positivos en la biopsia diagnóstica, así como la densidad del PSA; sin embargo, sin lograr añadir un valor discriminatorio.

Nuestro trabajo ha permitido valorar estos parámetros y correlacionarlos con las directrices de los diferentes organismos institucionales, donde se ha evidenciado que aunque aún nuestra experiencia es poca va en auge y más pacientes se están beneficiando de esta conducta. Aún sigue existiendo un alto porcentaje de pacientes que reciben tratamiento quirúrgico, lo que conlleva a un alto costo para nuestra institución y un claro impacto en los pacientes que sufren de efectos secundarios. Obtuvimos un total de 55 pacientes que fueron seleccionados por sus características como edad, valor del antígeno prostático, resultado del tacto rectal y la puntuación del Gleason; sin embargo, solo 42 pacientes cumplieron los criterios seleccionados para este estudio.

Es importante anotar que de los 42 pacientes en el periodo de enero 2012 a julio 2016, solo 10 pacientes habían recibido tratamiento, correspondiendo al 24% que, si lo comparamos con dos datos del estudio PRIAS, es mucho menor, ya que este estudio reportó que el 52% de los pacientes a los 5 años habían suspendido la vigilancia activa; sin embargo, el 40% de los pacientes que recibieron tratamiento activo permanecieron en vigilancia activa al menos 12 meses, 30% para un total de 3 pacientes completaron 18 meses de vigilancia y 2 paciente permanecieron en vigilancia activa por 54 meses.

Entre los criterios que definieron el tratamiento activo en su mayoría fueron asociados a variaciones del Gleason ya sea asociados a variación en el antígeno prostático o con variación en el tacto rectal, como lo descrito en la literatura

Se evidenció que es en el control de estos pacientes donde no existe un consenso sobre la periodicidad de estudios y valoración que debe realizarse. Si bien existe aún controversia en la exactitud de los tiempos a nivel internacional, existen claras recomendaciones en las cuales los pacientes deberán tener al menos un antígeno prostático cada 3 meses en el primer año, seguido de cada 6 meses durante los siguientes 2 años, y posteriormente de forma anual. En cuanto al control de tacto rectal y la biopsia se recomienda valoración anual.

En conclusión podemos detallar brevemente que

- Un total de 486 paciente con cáncer de próstata de bajo riesgo existen 55 pacientes ingresaron al programa de vigilancia activa

de los cuales 42 pacientes cumplieron los criterios de elección para una $p=0,025$.

- La edad promedio estuvo en 61-70 años correspondiente la tendencias y la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata en varones, indicada en la literatura a nivel mundial.
- Las provincias con mayor incidencia fueron San José, Alajuela y Heredia correspondiendo con la incidencia en nuestro país.
- Se documentó un aumento de ingreso al programa de vigilancia activa después entre 2015-2016, esto coincidente con el respaldo internacional a esta modalidad de tratamiento.
- Aunque se documentó que 38% de los pacientes estuvieron menos de 12 meses en el programa de vigilancia activa, debe tomarse en cuenta que 23 de los 42 pacientes ingresaron en el último año.
- El 40% de los pacientes que recibieron tratamiento activo permanecieron en vigilancia activa al menos 12 meses, 30 % para un total de 3 pacientes completaron 18 meses de vigilancia.
- El seguimiento de estos pacientes no ha sido el sugerido en las diferentes guías, documentándose la mayor frecuencia de solicitud de PSA a los 6-9 meses, pero con variaciones importantes en el tiempo, en cuanto al tacto rectal, la biopsia y los estudios de imágenes por arriba del 60% no habían sido solicitados; sin embargo no existe consenso en el tiempo de la solicitud.
- 5 pacientes que en sesión multidisciplinaria se decidió vigilancia activa no tienen control en este centro médico y se desconoce si se encuentran en vigilancia activa a la fecha y que seguimiento tiene.

5.2 Recomendaciones

- Abordar de manera multidisciplinaria a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata bajo riesgo.
- Elaborar una guía sobre de los criterios de inclusión de vigilancia activa y el seguimiento a seguir en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de bajo riesgo que se les dará seguimiento en el Hospital México.
- Establecer cuáles serán los tiempos de seguimiento de estos pacientes durante el tiempo que se encuentren en el programa de vigilancia activa.
- Consignar en el expediente clínico que el paciente está de acuerdo con esta modalidad de tratamiento.
- Establecer un sistema eficiente y real de estadística en el servicio de radioterapia que permita complementarse con el resto servicios hospitalarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aigner F, M. M. (2010). Status of transrectal ultrasound imaging of the prostate. *J Endourol* , 24:685.
2. AJCC Cancer Staging, M. (2010.). *Prostate*. In: New York: Springer,.
3. Barringer. (1922;). Carcinoma of the prostate. *Surg Gynecol Obstet*, 34: 168-76.
4. Barzell WE, M. M. (2007). Appropriate patient selection in the focal treatment of prostate cancer: the role of transperineal 3-dimensional pathologic mapping of the prostate--a 4-year experience. . *Urology* , 70:27.
5. BENSON M, W. I. (1992). Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer". *J Urol* . , 147(3 Pt 2):15-16.
6. Bokhorst LP, V. R. (2016). A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. . *Eur Urol* , 70:954.
7. Bul M, Z. X. (2013). Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. . *Eur Urol* , 63:597.
8. Carter HB, F. L. (2006). Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. . *J Natl Cancer Inst*, 98:1521.
9. Carter HB, P. J. (1992). Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. . *JAMA*, 267:2215.
10. Chen RC, R. R. (2016). Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. . *J Clin Oncol* .
11. D'Amico AV, C. K. (2002). Determinants of prostate cancerspecific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. . *J Clin Oncol* . , 20(23):4567-13. .
12. D'Amico AV, W. R. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*., 280(11):969-74.
13. Eberhardt SC, C. S. (2013). American College of Radiology. ACR Detection, Staging, and Surveillance. . *J Am Coll Radiol*, 10:83-92.
14. Eble JN, S. G. (2004). Tumours of the prostate. In: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. p.159.
15. Eichler K, H. S. (2006). Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic. review. *J Urol*, 175(5):1605---12.
16. Epstein. (2010). An update of the Gleason grading system. *J Urol*, 183:433.
17. Epstein JI, E. L. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. . *Am J Surg Pathol* .

18. Epstein JI, Y. X. (2002.). *Prostate biopsy interpretation, 3rd.*, Philadelphia : Lippincott, Williams, and Wilkins,.
19. FergusonRS. (1930). Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration. . *Am J Surg.* , 9: 507-11.
20. GARBER S, G. S. (1994). "Systematic transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate". . *J Can Assoc Radiol.* ;45387-390.
21. Gleason DF, M. G. (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. . *J Urol.* , 111:58.
22. Hamdy FC, D. J. (2016). 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* , 375:1415.
23. Hamoen EH, d. R. (2015). Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* , 67:1112.
24. Hegde JV, M. R. (2013). Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* , 37:1035.
25. Hodge KK, M. J. (1989). Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. . *J Urol*, 142: 66-7.
26. Holmberg, L. e. (2012). "Results From the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: A Randomized Controlled Trial of Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting." . *Journal of the National Cancer Institute.* .
27. HSING A, D. (2001). Trends and patterns on prostate cancer: What do they suggest? *Epidemiol Rev.*, págs. 23:3-13. .
28. Kittel JA, R. C. (2015). Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 92:884.
29. Klotz L, V. D. (2015). Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* , 33:272.
30. Lilja H, C. A. (1991). Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. . *Clin Chem* , 37:1618.
31. Luciani LG, D. G. (2006). Role of transperineal six---core prostate biopsy in patients with prostate---specific antigen level greater than 10 ng/mL and abnormal digital rectal examination findings. *Urology*, 67-3.
32. MCNEAL. (1968). "Regional morphology and pathology of the prostate". *Am J Clin Pathol*, págs. 49:347-357.
33. MCNEAL, J. (1980). "Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent reviews". *Prostate.*, 1:3-13.
34. Michalski JM, Y. Y.-B. (2013). Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87:932.
35. Mitterberger M, P. G. (2007). The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*, 100:47.

36. Morris DE, E. B. (2005). Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 62:3.
37. Musunuru HB, K. L. (2015). Cautionary tale of active surveillance in intermediate-risk patients: Overall and cause-specific survival in the Sunnybrook experience . *J Clin Onco*, 33.
38. Nag S, B. D. (1999). American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 44:789.
39. NCCN, N. C. (2016). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. (Accessed on February 27).
40. Okotie OT, R. K. (2007). Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only . *Urology*, 70(6): 1117-20.
41. Pollack A, D. M. (Trial 92-02). .Ki-67 staining is a strong predictor of distant metastasis and mortality for men with prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation: Radiation Therapy Oncology Group . I. *J Clin Onco*, 20.
42. SAKR W, G. D. (1996;). "Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia". *Eur Urol.*, 30:138-144.
43. Salud, M. d. (2011-2017). *Plan Nacional para la prevención y control del cáncer. Ministerio de Salud*. San José, Costa Rica: 1ª edición.
44. Scattoni V, R. M. (2010). Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24---core biopsy. *Eur Urol.*, 57(1):1-8.
45. Shinohara K, W. T. (1989). The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. . *J Urol* , 142:76.
46. Stewart CS, L. B. (2001). Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. . *J Urol.*, 166 (1): 86-91.
47. Têtu B, R. J. (1987). Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. . *Cancer* , 59:1803.
48. Thompson I, T. J. (2007). Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. *update. J Urol* ; , 177:2106.
49. Walsh DL, C. S. (2009). Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. . *Urol Oncol* , 27:352.
50. Wilt TJ, B. M. (2012). Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. . *N Engl J Med*, 367:203.
51. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Mail Genital Organs, 4th, Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. (Eds), WHO, Lyon 2016.
52. Young HH, D. D. (1926). Practice of Urology. *WB Saunders*, 2, 414-512.
53. Zelefsky MJ, K. M. (2012). Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 84:125.

