



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

PAPEL DE LA DOBLE DETERMINACIÓN DE ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) EN EL CRIBADO DE
TUMORES PROSTÁTICOS PARA EVITAR BIOPSIAS
INNECESARIAS

Alumno: Flores Sirvent, Lydia

Tutor: Sirvent Pedreño, Ana Esther

Curso: 2016-2017

ÍNDICE

Aspectos preliminares	3
RESUMEN	3
ABSTRACT.....	4
Cuerpo de TFM.....	5
I. INTRODUCCIÓN	5
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	9
III. MATERIAL Y MÉTODOS	10
IV. ASPECTOS ÉTICOS	14
V. MEMORIA ECONÓMICA.....	14
VI. LIMITACIONES.....	15
VII. DECLARACIÓN DE INTERESES Y AGRADECIMIENTOS	15
Bibliografía.....	16
Anexos.....	17
ANEXO I. RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN RELACIÓN CON NIVELES BAJOS DE PSA	17
ANEXO II. ENLACES A CALCULADORAS DE RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA	18
ANEXO III. INDICACIONES DE BIOPSIA DE PRÓSTATA RECOGIDAS EN EL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO	19
ANEXO IV. INDICACIONES DE BIOPSIA DE PRÓSTATA RECOGIDAS EN GUÍAS CLÍNICAS DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE UROLOGÍA	20
ANEXO V. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON.....	21
ANEXO VI. GRUPOS DE RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE UROLOGÍA.....	22



Aspectos preliminares

RESUMEN

Introducción:

La indicación actual de realización de una biopsia de próstata derivada del cribado de tumores prostáticos se realiza en función de las cifras de PSA total y de la relación PSA libre/PSA total, estableciendo su indicación cuando estas cifras se sitúan entre 3-10 con un cociente menor al 20% o bien cuando el PSA total es mayor a 10. La indicación puede llevarse cabo con una sola determinación patológica o bien tras la confirmación de dicho ascenso con una segunda determinación unas semanas después. Nuestro objetivo será determinar si existe una mayor proporción de biopsias evitables, entendiendo como tales aquellas con resultado negativo o con tumores clínicamente no significativos, cuando la indicación se sienta tras una única determinación patológica.

Material y métodos:

Para ello realizaremos un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluirán todos los varones remitidos desde Atención Primaria a consulta de Urología del Hospital de Poniente (Almería) por elevación de PSA en rango de biopsia y pacientes en seguimiento en consulta de Urología de dicho hospital con elevación de PSA e indicación de biopsia, siendo sometidos a biopsia prostática en el período comprendido entre los años 2014 y 2015. Quedarán excluidos los pacientes sometidos a biopsia de próstata con tacto rectal patológico y aquellos que se someten al procedimiento como parte de un protocolo de vigilancia activa. Realizaremos un estudio descriptivo de las características clínicas y patológicas del grupo de estudio, agruparemos en la variable “biopsias evitables” aquellas que reúnan los siguientes requisitos: PSA<10, Gleason<7, ≤ 2 cilindros afectados, <50% afectación tumoral. Asimismo realizaremos un análisis bivariante entre la determinación de PSA única o doble y las biopsias evitables.

Palabras clave:

PSA, biopsia de próstata, cáncer de próstata de bajo riesgo

ABSTRACT

Introduction:

The current indication to perform a prostate biopsy derived from prostate tumor screening is based on the total PSA and *free PSA/total PSA* ratio. Prostate biopsy indication is established when these values are in the range 3-10 with a ratio less than 20% or when the total PSA is greater than 10. This indication may be carried out with a single pathological determination or after the confirmation of an increase in the second determination few weeks later. This study is aimed at determining a plausible occurrence of a greater percentage of unnecessary biopsies (those with negative results or with clinically insignificant tumors) when the indication is based on a single pathological determination.

Material and methods:

For this purpose, a retrospective cohort study is carried out. The study includes males delivered from the Primary Care Services to the medical office of the Urology Services of the "Hospital de Poniente" (Almeria) manifesting PSA elevation within the range of biopsy and patients being followed up in the Urology office with elevation of PSA and indication of biopsy. All of them underwent prostate biopsy between 2014 and 2015. Patients who experienced prostate biopsy with pathological rectal examination and those who undergo the procedure as part of an active surveillance protocol are excluded. A descriptive study of the clinical and pathological features of the study group is performed. Those variables meeting the following requirements: PSA <10, Gleason <7, ≤ 2 cores affected, <50% of tumor affection are assigned to the variable "unnecessary biopsies". Furthermore, a bivariate analysis between single or double PSA determination and unnecessary biopsies will be carried out.

Keywords:

PSA, prostate biopsy, low risk prostate cancer

Cuerpo de TFM

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres, estimándose 1.1 millones de diagnósticos en 2012 en todo el mundo, representa el 15% de todos los cánceres diagnosticados. La frecuencia de detección de cáncer de próstata en autopsias es aproximadamente la misma en todo el mundo, una revisión sistemática de estudios de autopsia mostró una prevalencia de cáncer de próstata en menores de 30 años del 5%, aumentando con una odds ratio de 1.7 por década, con una prevalencia de 59% en mayores de 79 años [1].

El origen étnico/racial y la presencia de historia familiar asociadas a una mayor incidencia de cáncer de próstata han sugerido predisposición genética. Sin embargo, sólo una pequeña subpoblación de hombres con cáncer de próstata (en torno al 9%) tienen una verdadera enfermedad hereditaria. Esto se define como tres o más familiares afectados o por lo menos dos familiares que han desarrollado cáncer de próstata de inicio temprano (menores de 55 años). Los pacientes con cáncer de próstata hereditario por lo general tienen un inicio de la enfermedad 6-7 años antes que la media, pero su curso clínico no difiere en otros aspectos, por ejemplo, en la agresividad. Por el contrario, los hombres de origen africano tienen una incidencia más elevada de cáncer de próstata y generalmente la enfermedad muestra un curso más letal [1].

Una amplia variedad de factores ambientales han sido discutidos como etiológicamente importantes en la progresión de la forma latente al cáncer de próstata clínico. Entre ellos, factores relacionados con la dieta, síndrome metabólico, obesidad, uso de antidiabéticos orales (metformina) o de estatinas. Sin embargo, no se pueden recomendar de manera definitiva medidas preventivas o dietéticas específicas para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de próstata [1].

Cualquier forma de cribado tiene como objetivo reducir la mortalidad global y específica de la enfermedad, así como mejorar la futura calidad de vida de las personas. El cribado de cáncer de próstata ha generado un considerable debate en la comunidad médica, como demuestran las recomendaciones hechas por organizaciones médicas y regidas por políticas nacionales. El cribado poblacional o de masas se define como el examen sistemático de hombres asintomáticos (en riesgo) y suele ser iniciado por las

autoridades sanitarias. Por el contrario, la detección temprana o la prueba oportunista (ad hoc) consiste en hallazgos de casos individuales, que son iniciados por el hombre que está siendo examinado (paciente) y/o su médico.

Actualmente, el cribado de cáncer de próstata es uno de los temas más controvertidos en Urología. La comparación entre el cribado sistemático y el oportunista ha sugerido el diagnóstico excesivo y la reducción de la mortalidad en el grupo de cribado sistemático en comparación con un mayor sobrediagnóstico con un beneficio marginal de supervivencia, en el mejor de los casos, en el régimen de cribado oportunista. Una revisión sistemática publicada en 2013 concluyó que el cribado se asocia con un incremento en el diagnóstico de cáncer de próstata, se asocia con la detección de formas más localizadas de la enfermedad y menos cáncer de próstata avanzado, sin embargo no se observa beneficio en la supervivencia cáncer-específica ni en la supervivencia global [2]. Además, la detección se ha asociado con daños menores y mayores como el sobrediagnóstico y el exceso de tratamiento. Todo esto ha conducido a un fuerte asesoramiento contra el cribado sistemático basado en la población en todos los países.

Por ello, la recomendación actual de las guías de práctica clínica europeas se basa en establecer una estrategia adaptada al riesgo de forma individualizada, ofreciendo la detección temprana a hombres bien informados con una esperanza de vida de al menos 10-15 años.

Los hombres con mayor riesgo de padecer cáncer de próstata son aquellos mayores de 50 años o mayores de 45 años afroamericanos o con antecedentes familiares (ya sean maternos o paternos). Además, los hombres con un PSA >1 ng/ml a los 40 años y >2 ng/ml a los 60 años también tienen un riesgo mayor de presentar metástasis de cáncer de próstata o muerte por cáncer de próstata varias décadas después [1].

La edad en la que se debe detener el diagnóstico precoz sigue siendo controvertida pero la esperanza de vida del individuo debe tenerse en cuenta, según datos de los ensayos de intervención versus observación en cáncer de próstata (PIVOT: Prostate cancer Intervention versus Observation Trial), los hombres con una esperanza de vida menor a 15 años no se beneficiarían del diagnóstico precoz. Además, aunque no existe una herramienta sencilla para evaluar la esperanza de vida individual, la comorbilidad es al menos tan importante como la edad [1].

Los hombres bien informados candidatos a un diagnóstico precoz de cáncer de próstata deben someterse a un tacto rectal y una determinación de PSA, en base a estos datos se puede sospechar un cáncer de próstata. El diagnóstico definitivo depende de la verificación histopatológica de adenocarcinoma en los cilindros obtenidos mediante una biopsia de próstata. La indicación de biopsia de próstata se hará en base a los niveles de PSA y /o la exploración de un tacto rectal sospechoso [3]. Sólo en el 18% de los casos el cáncer de próstata es detectado por un tacto rectal sospechoso independientemente del nivel de PSA [1].

El uso del PSA como marcador sérico ha revolucionado el diagnóstico del cáncer de próstata, aunque se trata de un marcador órgano específico y no cáncer específico, por lo que puede elevarse en procesos como la hiperplasia benigna de próstata, prostatitis y otros procesos benignos. A pesar de ello, es mejor predictor de cáncer de próstata que el tacto rectal. El PSA es un parámetro continuo cuyos niveles más altos indican mayor probabilidad de cáncer de próstata, aunque muchos hombres pueden albergar un tumor prostático a pesar de tener un nivel bajo de PSA (Anexo I).

Con el fin de evitar biopsias innecesarias se están comercializando nuevas determinaciones séricas como el PHI (Prostate Health Index) que combina el PSA libre y el PSA total, la isoforma pro-PSA y la kaliceína 4 (4K). Unos pocos estudios multicéntricos han demostrado que tanto PHI como 4K son capaces de predecir mejor el cáncer de próstata clínicamente significativo en hombres con PSA entre 2-10 ng/ml. El PCA3 es un biomarcador de ARNm específico de la próstata detectable en sedimentos urinarios tras masaje prostático, su determinación se ha comercializado con el nombre de ProgenSA y actualmente su indicación principal es determinar si se necesita una biopsia repetida después de una primera biopsia negativa, aunque su eficacia clínica sigue siendo incierta [1]. Con la misma finalidad de reducir biopsias innecesarias, se han desarrollado calculadoras de riesgo a partir de estudios de cohortes que pueden ser útiles para determinar, sobre una base individual, cuál puede ser el riesgo potencial de cáncer de próstata (ver Anexo II).

Con todo lo expuesto se pone de manifiesto el interés en la práctica clínica habitual y, en consecuencia, en el campo de la investigación el hecho de evitar biopsias de próstata innecesarias.

El manejo en consulta está basado en guías de práctica clínica, a nivel andaluz existe el Proceso Asistencial Integrado de HBP y Cáncer de próstata que se usa tanto a nivel de Atención Primaria como en la Atención Especializada. En esta guía clínica queda recogido, entre otras cosas, los niveles de PSA con los cuales indicar una biopsia de próstata. En principio, con una determinación patológica de PSA (PSA > 10 o PSA 3-10 con cociente PSA libre/PSA total <20%) es suficiente para sentar esta indicación [2]. De uso más extendido en Atención Especializada son las guías de práctica clínica europeas (European Association of Urology), en ellas se especifica que una primera elevación de PSA no debe sentar la indicación inmediata de biopsia de próstata sino que debe ser confirmada unas semanas después en el mismo laboratorio y bajo unas condiciones estandarizadas [3]. La edad del paciente, sus comorbilidades y las potenciales consecuencias terapéuticas también deben ser consideradas y discutidas de antemano, siendo a día de hoy la estratificación del riesgo una herramienta primordial para reducir las biopsias innecesarias. En un análisis a 10 años de seguimiento de 19.639 pacientes mayores de 65 años que no recibieron tratamiento curativo, la mayoría de hombres con un índice de comorbilidad de Charlson >2 fallecieron a consecuencia de patología concomitante a los 10 años, sea cual fuere su edad inicial. La agresividad tumoral tuvo poco impacto en la supervivencia global, lo que sugiere que los pacientes podrían haberse evitado la biopsia y el diagnóstico de cáncer. Los hombres con un índice de Charlson <1 tuvieron un riesgo bajo de muerte a los 10 años, especialmente para lesiones bien o moderadamente diferenciadas. Esto pone de relieve la importancia de revisar las comorbilidades de los pacientes antes de considerar una biopsia de próstata [1] (ver Anexo V).

El principal problema derivado del cribado prostático es el sobrediagnóstico y sobretratamiento del cáncer de próstata, por ello es importante romper el vínculo existente entre diagnóstico y tratamiento activo como única forma de disminuir el sobretratamiento [3]. El riesgo de sobrediagnóstico se estima entre el 5% y el 44,9% para pacientes entre 50-69 años de edad diagnosticados por cribado de PSA [6].

Una selección más cuidadosa de los pacientes para el cribado puede discriminar entre cáncer de próstata agresivo y no agresivo («clínicamente significativo») para reducir el sobretratamiento y los daños del cribado [7].

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1.- HIPÓTESIS

La realización de dos determinaciones de PSA frente a una sola determinación podría reducir el número de biopsias negativas o con tumor clínicamente no significativo.

II.2.- OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si la proporción de biopsias de próstata negativas o con tumor clínicamente no significativo es menor al indicar la biopsia prostática tras dos elevaciones consecutivas de PSA frente a una sola determinación patológica.

II.3.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Rentabilidad de las biopsias consecutivas, es decir, si hay más biopsias evitables a partir de la segunda biopsia.
- Valor predictivo positivo del tacto rectal, es decir, si cuando indicamos una biopsia por tacto rectal patológico se corresponde con un mayor número de biopsias positivas.
- Valor predictivo negativo del tacto rectal, es decir, si al indicar una biopsia a pesar de un tacto rectal negativo se confirma la ausencia de tumor.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.- Diseño

Estudio de cohortes retrospectivo, en el que trataremos de establecer una asociación entre la variable de exposición (determinación simple o doble de PSA) y la variable respuesta (proporción de biopsias negativas y/o con tumor clínicamente no significativo).

III.2.- Población de estudio y criterios de inclusión

Se incluirán todos los varones remitidos desde Atención Primaria a consulta de Urología del Hospital de Poniente (Almería) por elevación de PSA en rango de biopsia y pacientes en seguimiento en consulta de Urología de dicho hospital con elevación de PSA e indicación de biopsia, siendo sometidos a biopsia prostática en el período comprendido entre los años 2014 y 2015.

III.3.- Criterios de exclusión

Quedarán excluidos del estudio aquellos pacientes sometidos a biopsia de próstata con tacto rectal patológico así como los pacientes sometidos al procedimiento como parte de un protocolo de vigilancia activa.

III.4.- Descripción de variables recogidas

Las variables estudiadas se explican a continuación:

- “Edad”. Recogeremos la fecha de nacimiento de los pacientes y la fecha de realización de la biopsia de próstata, lo que nos permitirá calcular la edad de los mismos en el momento de realizar la biopsia.
- “Toma de fármacos”. Incluye las siguientes opciones:
 - Ningún fármaco.
 - Metformina: algunos estudios sugieren que la toma de este hipoglucemiante se relaciona con un menor riesgo de diagnóstico de cáncer de próstata. Otros estudios realizados en pacientes diabéticos sugieren que el uso de metformina no se asocia significativamente con el diagnóstico de cáncer de próstata [1, 9].
 - Estatinas: hasta la fecha no se ha demostrado asociación significativa entre el cáncer de próstata y los niveles de colesterol total, HDL y LDL. El estudio REDUCE no ha demostrado efecto preventivo de las estatinas en el cáncer de próstata [1].

- Inhibidores de la 5- α fosfodiesterasa: aunque parece que estos fármacos tienen el potencial de prevenir o retrasar el desarrollo de cáncer de próstata, ninguna de las formas comercializadas ha sido aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos para este fin [1].

➤ Tacto rectal:

- Negativo: no se palpan nódulos patológicos, estos pacientes tendrán indicación de biopsia de próstata únicamente por elevación de PSA, lo que nos permitirá seleccionar los pacientes para nuestro estudio, ya que como explicaré más adelante quedarán excluidos aquellos pacientes con tacto rectal positivo.

- Dudoso: próstata irregular sin ser claramente patológica.

- Positivo: tacto rectal claramente patológico por consistencia pétreo o nódulo palpable.

Registraremos también los niveles de “PSA total”, “PSA libre”, “cociente PSA libre/PSA total” medidos en ng/mL. Se recogerán también los niveles de “PSA previo” en ng/mL cuando existan dos determinaciones de PSA antes de la biopsia separadas como máximo dos meses entre sí.

➤ “Volumen prostático”. Será recogido en centímetros cúbicos medido por ecografía transrectal en el momento de la biopsia. Es de interés diagnóstico al poder realizar el cálculo de la densidad de PSA, que no es otra cosa que el nivel de PSA sérico dividido por el volumen prostático. Cuanto mayor es la densidad de PSA, mayor es la probabilidad de que el cáncer de próstata sea clínicamente significativo [1]. El volumen prostático también se usa en el momento de plantear opciones terapéuticas, por ejemplo en el caso de la braquiterapia, únicamente los pacientes con un volumen prostático menor de 50 cc son candidatos a este tratamiento.

➤ “Número de orden de la biopsia”. Será recogido como variable numérica ordinal es también relevante ya que según lo descrito en la bibliografía la rentabilidad de las biopsias se reduce conforme aumenta el número de las mismas [2]. Nos servirá como explico más adelante para el análisis de uno de los objetivos secundarios, la rentabilidad de las biopsias consecutivas.

- “Anatomía Patológica” de la biopsia, contemplando las siguientes opciones desde la normalidad hasta la presencia de cáncer de próstata:
 - Negativa: ausencia de células neoplásicas.
 - Prostatitis crónica: hallazgos compatibles con inflamación crónica.
 - PIN: neoplasia intraepitelial prostática.
 - Atipia: focos de glándulas atípicas, proliferación acinar atípica.
 - Adenocarcinoma.

- “Patrón de Gleason primario” y “patrón de Gleason secundario”, ambos en una escala de 2 a 5, de manera que se puede obtener una suma del patrón de Gleason total.

- “Número de cilindros obtenidos en la biopsia”. Habitualmente se toman 5 cilindros por lóbulo prostático pero puede variar el número de cilindros si la biopsia se realiza por saturación (10 cilindros por lóbulo), procedimiento que llevamos a cabo en biopsias consecutivas, no en primeras biopsias. También se obtienen mayor número de cilindros en caso de nódulos sospechosos visibles en ecografía transrectal o en otras pruebas de imagen, en estos casos se realiza la biopsia normalizada de 5 cilindros por lóbulo más la toma de biopsia de la zona sospechosa.

- “Número de cilindros afectados”. En caso de biopsias positivas, nos permite estratificar el riesgo de los pacientes ya que aquellos que presentan un adenocarcinoma Gleason 6 con dos o menos cilindros afectados se consideran pacientes de muy bajo riesgo y son candidatos a vigilancia activa.

- “Afectación tumoral en milímetros”: longitud lineal del tumor en milímetros.

- “Porcentaje de afectación tumoral”: menos del 50% por cilindro es requerido para considerarse tumor de bajo riesgo.

- “Infiltración perineural”: factor considerado de peor pronóstico y, por tanto, aquellos pacientes que lo presenten no formarán parte de la nueva variable “biopsias evitables”.

- “Agresividad del tumor”. Establecemos cuatro grupos de riesgo (Ver Anexo VI):
 - Bajo riesgo: patrón de Gleason menor o igual a 6, PSA entre 3-10 ng/mL, estadio clínico T1-T2a.

- Riesgo intermedio por PSA: Gleason menor o igual a 6, PSA entre 10-20 ng/mL, estadio clínico T2b.

- Riesgo intermedio por patrón de Gleason: Gleason 7, PSA entre 3-10 ng/mL, estadio clínico T2b.

- Alto riesgo: Gleason mayor de 7, PSA mayor de 20 ng/mL, estadio clínico T2c; cualquier PSA, cualquier Gleason, estadio clínico T3-T4 o N+.

➤ “Tratamiento”. Contemplamos las siguientes opciones:

- Vigilancia activa

- Cirugía

- Radioterapia externa

- Radioterapia externa asociada a hormonoterapia

- Braquiterapia

- Hormonoterapia exclusiva

- Actitud expectante/Observación

- Otros

- Perdido/otro centro

➤ “Biopsias evitables”. Variable nueva creada a partir de las variables recogidas y explicadas ampliamente con anterioridad. Engloba las biopsias con resultado negativo más aquellas que reúnan los siguientes requisitos: PSA <10, Gleason<7, ≤ 2 cilindros afectados, <50% afectación tumoral.

III.5.- Plan de trabajo

En enero de 2017 un único investigador confeccionará una base de datos mediante el programa informático SPSS en la que se incluirán todos los pacientes sometidos a biopsia de próstata en el Hospital de Poniente entre enero de 2014 y diciembre de 2015 por elevación de PSA. En el período comprendido entre febrero y julio de 2017 dos investigadores revisarán las historias clínicas de los pacientes registrados en la base de datos para obtener los datos clínicos y patológicos correspondientes a cada una de las variables, excluyendo aquellas biopsias realizadas como parte del protocolo de vigilancia activa y los pacientes con tacto rectal patológico. En septiembre de 2017 un solo investigador llevará a cabo el análisis estadístico. Los dos investigadores que llevan a cabo el estudio pertenecen al Servicio de Urología del Hospital de Poniente (Almería).

III.6.- Análisis estadístico

Para nuestro objetivo principal en primer lugar realizaremos un análisis descriptivo de nuestra población. A continuación, desarrollaremos un análisis crudo de los datos para establecer si existe asociación estadísticamente significativa entre la variable exposición y la variable resultado así como las medidas de asociación oportunas, al tratarse de un estudio de cohortes la medida utilizada será el riesgo relativo. Por último, realizaremos un test de Chi cuadrado al tratarse de dos variables cualitativas.

Para estudiar la rentabilidad de las biopsias consecutivas, compararemos aquellos pacientes sometidos a ≤ 2 biopsias frente a aquellos que se realizan >2 biopsias con el fin de determinar en qué grupo se detecta una mayor proporción de biopsias evitables. Al tratarse de una comparación entre una variable continua y una categórica el test empleado será la T de Student.

Para determinar el valor predictivo positivo y negativo del tacto rectal, realizaremos una tabla de doble entrada comparando tacto rectal positivo o negativo con presencia o ausencia de tumor. Al tratarse ambas de variables categóricas utilizaremos un test de Chi cuadrado.

IV. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realiza siguiendo la ley de protección de datos asegurando la confidencialidad de los sujetos participantes. Se limita a dos investigadores el acceso a las historias clínicas y se evita el uso de datos que pudieran permitir la identificación de los pacientes.

V. MEMORIA ECONÓMICA

El Servicio de Urología del Hospital de Poniente cuenta tanto con la infraestructura física como con el soporte informático necesario para llevar a cabo el estudio. Existe colaboración fluida con el Servicio de Documentación clínica y el equipo de informáticos del centro. El propio investigador principal llevará a cabo el análisis estadístico no siendo necesario mayor presupuesto para este aspecto.

VI. LIMITACIONES

Las principales limitaciones encontradas en el desarrollo del estudio derivan de la falta de datos en las historias clínicas, informes de Anatomía Patológica incompletos con ausencia de datos relevantes como la longitud de los cilindros afectos o el porcentaje de afectación de los mismos en algunos casos, escaso número de pacientes con doble determinación de PSA que cumplan los requisitos de tiempo establecidos entre ambas determinaciones.

VII. DECLARACIÓN DE INTERESES Y AGRADECIMIENTOS

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradezco la colaboración en este trabajo al Servicio de Documentación Clínica y al departamento de Informática del Hospital de Poniente en el desarrollo del mismo. También me gustaría agradecer a mi tutora de Trabajo Fin de Máster su dedicación en el guiado de este trabajo.



Bibliografía

1. Mottet, N; Bellmunt, J; Briers, E; Bolla, M; Cornford, P; De Santis, M; Henry, A; Joniau, S; Lam, T; Mason, MD; Matveev, V; Van der Poel, H; Van der Kwast, TH; Rouvière, O; Wiegel, T. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2016.
2. Ilic, D; Neuberger, MM; Djulbegovic, M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (1): CD004720.
3. Baena, V; et al. Hipertrofia benigna de próstata/cáncer de próstata: proceso asistencial integrado. 3ª ed. Consejería de Salud. Sevilla, 2011.
4. Roobol, MJ; Steyerberg, EW; Kranse, R; Wolters, T; Van den Bergh, RC; Bangma, CH; Schröder, FH. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010; 57: 79-85.
5. Dong, F; Kattan, MW; Steyerberg, EW; Jones, JS; Stephenson, AJ; Schröder, FH; Klein, EA. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol.* 2008; 180: 150-154.
6. Gulati, R; Inoue, LY; Gore, JL; et al. Individualized estimates of overdiagnosis in screen-detected prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: 1–5.
7. Louie, K.S; Seigneurin, A; Cathcart, P; Sasieni, P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26: 848-864.
8. Liu, X; Li, J; Schild, SE; Schild, MH; Wong, W; Vora, S; Herman, MG; Fatyga, M. Use Is Associated with Lower PSA Levels in Prostate Cancer Patients Presenting for Radiation Therapy. *J Cancer Ther.* 2017; 8 (2): 73-85.

Anexos

**ANEXO I. RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN
RELACIÓN CON NIVELES BAJOS DE PSA**

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of Gleason \geq 7 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7



ANEXO II. ENLACES A CALCULADORAS DE RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

- from the PCPT cohort: PCPTRC 2.0
<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>;
- from the ERSPC cohort: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-riskcalculators>;
- from a local Canadian cohort: <http://sunnybrook.ca/content/?page=occ-prostatecalc> (among others).



ANEXO III. INDICACIONES DE BIOPSIA DE PRÓSTATA RECOGIDAS EN EL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO

PROFESIONALES DE AH: MÉDICO Y ENFERMERÍA DE UROLOGÍA	
Actividades	Características de calidad
<p>20°</p> <p>VALORACIÓN DEL ESTUDIO Y PLAN TERAPÉUTICO</p> <p>Solicitud prueba diagnóstica</p>	<p>20.1 Tras el establecimiento de la sospecha de cáncer de próstata (actividad 6.8.3) se procederá a la confirmación diagnóstica mediante la realización de biopsia transrectal de próstata ecodirigida en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Tacto rectal sospechoso de cáncer de próstata (Grado de recomendación A)¹². b) PSA total > 10 ng/ml (Grado de recomendación A)¹². c) PSA total entre 3 y 10 ng/ml con PSA libre < 20% (PSA no unido a proteínas) (Grado de recomendación C)¹². d) PSA total entre 3 y 10 ng/ml con PSA libre > 20% (Nivel de evidencia 2A. Grado de recomendación C)¹²: se realizará una reevaluación cada 6-12 meses, valorando el tiempo de duplicación del PSA respecto a la situación inicial y el PSA – densidad. <ul style="list-style-type: none"> d.1) Si en cualquier revisión el tacto rectal es positivo o el PSA densidad es superior a 0,15 ng/ml/g o el tiempo de duplicación es inferior a 3 años o la velocidad del PSA es > 0,75 ng/ml/año, se realizará biopsia transrectal de próstata ecodirigida. d.2) Si no se dan las condiciones anteriores, se seguirán realizando reevaluaciones cada 6-12 meses ✓. d.3) No se recomienda la realización de más de 2 biopsias prostáticas (Nivel de evidencia 2A. Grado de recomendación B)¹². A partir de la 3ª biopsia el rendimiento diagnóstico es muy bajo, por lo que deben realizarse sólo en casos muy seleccionados, dependiendo de las características individuales de <p>cada paciente. (Si en 2 biopsias no se ha podido diagnosticar el cáncer es porque no tiene tumor o es tan pequeño que clínicamente es irrelevante).</p> <p>20.2 Se procederá a la solicitud de la biopsia prostática en caso de que exista indicación, realizándose en el formato normalizado.</p> <p>20.3 Se le administrará la profilaxis antibiótica según PNT de cada centro.</p> <p>20.4 ! Se le informará del procedimiento a realizar, de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, de los riesgos, beneficios y alternativas. Se le entregará el formulario de CI escrito del procedimiento a realizar, recomendándole su lectura reflexiva, manifestando una actitud facilitadora para atender a sus dudas y preguntas en todo momento.</p>
Actividades	Características de calidad

ANEXO IV. INDICACIONES DE BIOPSIA DE PRÓSTATA RECOGIDAS EN GUÍAS CLÍNICAS DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE UROLOGÍA

5.2.3. *Prostate biopsy*

5.2.3.1. *Baseline biopsy*

The need for prostate biopsy is based on PSA level and/or suspicious DRE. Age, potential comorbidity, and therapeutic consequences should also be considered and discussed beforehand [119]. Risk stratification is a potential tool for reducing unnecessary biopsies [119].

Limited PSA elevation alone should not prompt immediate biopsy. Prostate specific antigen level should be verified after a few weeks using the same assay under standardised conditions (i.e., no ejaculation, manipulations, and urinary tract infections [UTIs]) in the same laboratory [120,121]. Empiric use of antibiotics in an asymptomatic patient in order to lower the PSA should not be undertaken [122].

Ultrasound (US)-guided biopsy is now the standard of care. A transrectal approach is used for most prostate biopsies, although some urologists prefer a perineal approach. Cancer detection rates are comparable with both approaches [123,124].



ANEXO V. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Puntuación	Condiciones comorbidas
1	ECV (infarto de miocardio ó fallo congestivo cardiaco ó enfermedad vascular periférica ó enfermedad cerebro vascular) Demencia Enfermedad pulmonar crónica Úlcera péptica Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad hepática leve Diabetes
2	Hemiplegia Enfermedad renal moderada o severa Diabetes con lesión de órganos diana Tumor Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Metástasis de tumor sólido SIDA

ECV: Enfermedad cardiovascular; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
A cada condición comorbida de la columna de la derecha, se le asigna la puntuación de la columna de la izquierda, y deben sumarse todos los puntos

ANEXO VI. GRUPOS DE RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE UROLOGÍA

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+ Any ISUP grade
Localised			Locally advanced

