

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

VIGILANCIA ACTIVA COMO MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO:
EXPERIENCIA ACUMULADA EN EL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN
GUARDIA DE LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL EN UN PERÍODO NO
MENOR A 5 AÑOS

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Posgrado de Estudios de Posgrado de
Urología para optar al grado y título de Especialista en Urología

DR. RICARDO PORTA SANDOVAL

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a la Dra. Carvajal, tutora de la tesis, quien desde el día uno de residencia ha sido más que una profesora de posgrado y fue fundamental en mi crecimiento como persona y como profesional.

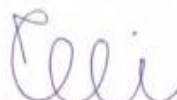
También, debo agradecer a todos los demás profesores de posgrado y urólogos con los que he tenido la dicha de compartir; gracias por las enseñanzas y consejos brindados y espero en un futuro poder devolver un poco de todo el aprendizaje que me han compartido.

Por último, agradezco a mis compañeros de residencia, quienes me acompañaron en todos estos años de estudio.

Dedicatoria

Esta tesis se la dedico a mi familia, Katherine y Catalina, quienes son las que me inspiran e impulsan a seguir adelante todos los días y también a mis padres, quienes me enseñaron desde el ejemplo que con perseverancia y trabajo duro todas las metas son posibles.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Urología”



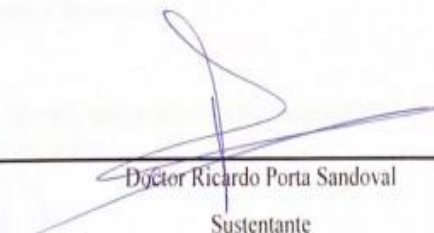
Doctora Triana Carvajal Rojas

Profesora Guía de Tesis



Doctor Andrés Rodríguez Valverde

Director del Programa de Posgrado de Urología



Doctor Ricardo Porta Sandoval

Sustentante



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Ricardo Porta Sandoval, con cédula de identidad 1-1497-0867, en mi condición de autor del TFG titulado Vigilancia Activa como manejo del cáncer de próstata localizado = Experiencia acumulada en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS en un periodo No menor a 5 años.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Ricardo Porta Sandoval

Número de Carné: 889913 Número de cédula: 1-1497-0867

Correo Electrónico: rporta92@gmail.com

Fecha: 12/06/23 Número de teléfono: 83410810

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Triáng Laruejal Rojas


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Carta de revisión filológica

Puntarenas, 09 de junio de 2023

Programa de Estudios de Posgrado de Urología

Facultad de Medicina

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio, yo, Alejandro José Mena Monge, mayor, soltero, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 313, vecino de Buenos Aires de Puntarenas, portador de la cédula de identidad número 1-1540-0005, hago constar:

1. Que he revisado la tesis para optar por el grado y título de Especialista en Urología titulada **“VIGILANCIA ACTIVA COMO MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO: EXPERIENCIA ACUMULADA EN EL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA DE LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL EN UN PERÍODO NO MENOR A 5 AÑOS”**.
2. Que la tesis es sustentada por el estudiante Ricardo Porta Sandoval, cédula de identidad número 1-1497-0867.
3. Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical, coherencia, formato Vancouver y otras del campo filológico.
4. Que se han hecho las observaciones pertinentes y que cualquier cambio posterior a esta revisión queda bajo la responsabilidad del sustentante.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica, se suscribe atentamente,



Alejandro José Mena Monge

Bach. en Filología Española

Céd. 1-1540-0005

Carné No. 313

Filólogo

Índice general

Agradecimientos.....	ii
Dedicatoria	iii
Hoja de aprobación.....	iv
Hoja aprobación del SEP.....	v
Carta de revisión filológica.....	vi
Índice general	vii
Resumen.....	ix
Lista de abreviaturas.....	xiii
Justificación	1
Hipótesis.....	2
Introducción	3
Objetivos.....	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
Marco teórico	6
1. Desarrollo y biología celular de la próstata.....	6
1.1 Diferenciación regional del tracto urinario bajo y brote prostático	6
1.2 Citodiferenciación	6
1.3 Control endocrino del crecimiento prostático	7
2. Anatomía e histología normal de la próstata	8
2.1 Consideraciones anatómicas.....	8
2.2 Irrigación y drenaje venoso.....	9
2.3 Histología normal de la próstata	10
2.4 Variantes histológicas	11
3. Epidemiología del cáncer de próstata	11
3.1 Tamizaje del cáncer de próstata	12
4. Factores de riesgo.....	14
4.1 Historia familiar y genética	15
4.2 Inflamación e infección	16
4.3 Síndrome metabólico.....	16
4.4 Factores dietéticos.....	17
4.5 Influencia de los andrógenos	17

4.6 Raza.....	18
5. Clasificación y sistemas de estadiaje.....	18
5.1 Estratificación de riesgo.....	19
5.2 Biomarcadores en el cáncer de próstata.....	20
5.3 Cambio en la clasificación de la puntuación de Gleason.....	22
6. Historia natural del cáncer de próstata localizado.....	24
Ensayos clínicos randomizados controlados.....	26
7. Vigilancia activa.....	27
7.1 Antecedentes de la vigilancia activa.....	27
7.2 Situación actual de la vigilancia activa.....	28
7.3 Resonancia Magnética Multiparamétrica.....	31
Marco metodológico.....	34
1. Materiales y métodos.....	34
2. Definición de las variables.....	35
Resultados.....	36
1. Características de los pacientes.....	36
2. Evaluación anatomopatológica de las biopsias.....	39
3. Pacientes que se intervinieron.....	41
4. Resultados oncológicos.....	42
Discusión.....	44
Conclusión.....	47
Bibliografía.....	48

Resumen

Antecedentes y objetivos: En Costa Rica, el cáncer de próstata es el tumor más frecuentemente diagnosticado en el hombre; a nivel mundial, su incidencia es tan alta que se espera que 1 de cada 8 hombres va a desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida³. A pesar de ser una patología seria, la mayoría de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata no van a morir por la enfermedad y se ha visto -en los últimos años- un aumento en el número de diagnósticos de cáncer de bajo riesgo, en los que el tratamiento radical podría significar un sobretratamiento. Debido a estos antecedentes, se ha aplicado el concepto de “vigilancia activa”, que implica el manejo conservador de ciertos pacientes con cáncer de próstata localizado, a los cuales se les da un seguimiento para una adecuada identificación precoz de los casos potencialmente agresivos, para plantear un tratamiento con intención curativa. Cabe destacar que la vigilancia activa genera dudas -principalmente- en cuanto a los resultados oncológicos, por lo que se quiso realizar este estudio para analizar dichos resultados y poder informar acerca de la seguridad y eficacia de la aplicación de este tipo de tratamiento para el cáncer de próstata.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de una serie de 16 pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a vigilancia activa como tratamiento primario en un hospital de tercer nivel de atención, que tiene el fin de analizar la experiencia acumulada, para -con los resultados obtenidos- analizar los resultados oncológicos y valorar si es posible aplicarlo en los servicios de urología del país. Se incluyeron pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y sometidos a un protocolo de vigilancia activa en el servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia.

Resultados: Dieciséis pacientes estuvieron en un programa de vigilancia activa para el manejo de cáncer de próstata localizado (la edad media de los pacientes fue de 65,6 años). La media de seguimiento desde la primera biopsia fue de 5.18 años (intervalo desde los 2 años hasta los 11 años). Además, la probabilidad de progresión histológica en la biopsia confirmatoria fue del 25%, similar a lo que ocurre a nivel mundial. Dentro de los pacientes que recibieron tratamiento curativo, ninguno presentó recurrencia de la enfermedad y solamente 1 paciente falleció por causa ajena al cáncer de próstata. La supervivencia cáncer específica fue del 100 %, al igual que la supervivencia libre de metástasis.

Conclusiones: La vigilancia activa no es una modalidad terapéutica muy popular en los servicios de urología en Costa Rica, como se ve reflejado en el poco número de pacientes estudiados; sin embargo, es una conducta recomendable para pacientes seleccionados, con cáncer de próstata localizado. Los resultados obtenidos en el estudio son similares a los de la literatura internacional, por lo que se espera que cada vez haya más pacientes en programas de vigilancia activa, siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión.

Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación TNM 2017	19
Tabla 2. Nuevo sistema de grados de la ISUP	24
Tabla 3. Estudios con mayor seguimiento en V.A.....	29
Tabla 4. Características de los pacientes.....	37

Lista de figuras

Figura 1. Estadio clínico	37
Figura 2. APE al momento del diagnóstico	38
Figura 3. Tiempo en vigilancia activa.....	38
Figura 4. Motivo de la realización de la biopsia inicial	40
Figura 5. Resultados patológicos en la biopsia de confirmación.....	40
Figura 6. Probabilidad de salir de vigilancia activa en relación con cada biopsia.....	41
Figura 7. Motivos de abandono del programa de vigilancia activa	42
Figura 8. Porcentaje de supervivencia libre de tratamiento	43
Figura 9. Estimación de supervivencia según curvas de Kaplan Meier	43

Lista de abreviaturas

VA: Vigilancia activa

SEER: por sus siglas en inglés, Surveillance, Epidemiology and End Results

INEC: Instituto de Estadística y Censo

PLCO: por sus siglas en inglés, Prostate, Lung, Colorectal and Ovary trial

APE: antígeno prostático específico

NCI: instituto nacional del cáncer

USPSTF: por sus siglas en inglés, US Preventive Services Task Force

AGR: riesgo genómico promedio

TNM: por sus siglas en inglés, Tumor Node Metastasis

UICC: Unión internacional contra el cáncer

PSA-D: densidad del antígeno prostático específico

TR: Tacto rectal

GLOBOCAN: por sus siglas en inglés, Global Cancer Observatory

5-ARI: 5 Alfa reductasa

DHT: Dihidrotestosterona

LHRH: Hormona Luteinizante

GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofinas

LH: Hormona Luteinizante

FSH: Hormona Foliculoestimulante

ACTH: Hormona Adrenocorticotrófica

HGPIN: Neoplasia intraepitelial prostática

FDA: por sus siglas en inglés, Food, drug administration

ERSPC: European Randomized Study for Prostate Cancer

ADN: Ácido desoxirribonucleico

RMN: Resonancia Magnética

ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica

NCCN: por sus siglas en inglés, National Comprehensive Cancer Network

EAU: Asociación Europea de Urología

OMS: Organización mundial de la salud

ESUR: Sociedad europea de radiología urogenital

PIRADS: Sistema de información y reporte de las imágenes de la próstata

ACR: Colegio americano de radiología

AHF: Antecedente heredo familiar

Justificación

El uso generalizado del antígeno prostático específico se ha asociado con una disminución significativa en la mortalidad del cáncer de próstata; sin embargo, se ha asociado a mayor tasa de diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias, donde -en muchos casos- son clínicamente insignificantes⁵. Se define como tumores malignos que no se hubieran detectado si no fuera por el tamizaje, dado que no provocan síntomas ni son causa de morbi-mortalidad

Debido al bajo riesgo de mortalidad en el cáncer de próstata localizado, las terapias radicales locales, como la cirugía y la radioterapia, conllevan -muchas veces- a complicaciones que afectan no solo desde el punto de vista físico, sino también la parte emocional del paciente, y estas se realizan para tratar una neoplasia que probablemente no vaya a ser causa de muerte ni sintomatología significativa.

Por lo anterior, se considera necesario valorar la experiencia acumulada de los últimos años de pacientes tratados con vigilancia activa, para así poder objetivar los resultados oncológicos de esta modalidad terapéutica en los servicios urológicos del país, para, de esta manera, valorar la aplicación de este tipo de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de riesgo favorable y así lograr evitar el sobretratamiento.

Hipótesis

Consiste en que la aplicación en Costa Rica de un protocolo de vigilancia activa es factible y segura y los resultados oncológicos son superponibles a los obtenidos en la literatura internacional.

Introducción

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en el hombre y la quinta causa de muerte por cáncer en Costa Rica¹. En el 2020, se diagnosticaron 1909 casos que suponen el 14.5 % de los tumores malignos en la población masculina, con una mortalidad del 6.8 %. Afecta principalmente a pacientes mayores de edad, con una incidencia pico a los 67 años y la incidencia varía según la raza / etnia, siendo más frecuente y agresivo en los hombres de raza negra².

Ahora bien, a pesar de ser una enfermedad seria, la mayoría de hombres diagnosticados con cáncer de próstata no van a morir de la enfermedad; de hecho, más de 3.1 millones de hombres en los Estados Unidos que han sido diagnosticados están vivos hoy en día³.

Desde la introducción del antígeno prostático específico en 1986, el 81 % de los casos nuevos diagnosticados presentan enfermedad localizada y la incidencia de enfermedad metastásica ha disminuido hasta un 75 %⁴. Según la base de datos *Surveillance, Epidemiology an End Results* (SEER), para la enfermedad localizada, la supervivencia específica de cáncer de próstata a 10 años es del 95 %, mientras que la sobrevida a 5 años en la enfermedad metastásica es de aproximadamente el 35 %.

Por lo anterior, en la última década, la vigilancia activa ha emergido como una alternativa al tratamiento inmediato o definitivo, teniendo como objetivo iniciar una terapia local curativa, si hay evidencia de progresión de la enfermedad, para así tratar de evitar los efectos secundarios que puede tener un tratamiento local, sea cirugía o radioterapia.

Cabe destacar que el crecimiento lento de los tumores de próstata localizados ha creado preocupaciones en el riesgo del sobretreatment. Hace 10 años, más del 90 % de los hombres en Estados Unidos, Canadá y Europa diagnosticados con cáncer de próstata de riesgo favorable (bajo riesgo o intermedio favorable) eran tratados de forma radical; hoy en día, aproximadamente el 50 % son tratados con vigilancia activa.

Por su parte, la vigilancia activa ofrece los beneficios de evitar los efectos secundarios significativos que pueden conllevar la terapia local radical para aquellos con enfermedad indolente, estable o regresiva, con la opción de aplicar una terapia definitiva para aquellos pacientes que son reclasificados en el tiempo, teniendo mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Finalmente, es posible afirmar que la aplicación de un protocolo de vigilancia activa como modalidad terapéutica genera dudas, principalmente en los resultados oncológicos que se puedan obtener, por lo que se ha decidido hacer un análisis retrospectivo para tratar de objetivar los resultados oncológicos y valorar la seguridad y eficacia de esta forma de tratamiento “conservadora” en el contexto costarricense.

Objetivos

Objetivo general

Describir la experiencia acumulada de la aplicación de un protocolo de vigilancia activa en una serie de pacientes con cáncer de próstata localizado, en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes sometidos a vigilancia activa.
2. Conocer la supervivencia global, libre de tratamiento, libre de progresión, cáncer específica y libre de metástasis de los pacientes sometidos a vigilancia activa.
3. Analizar los resultados clínicos e histológicos de los pacientes que han recibido tratamiento radical.

Marco teórico

1. Desarrollo y biología celular de la próstata

1.1 Diferenciación regional del tracto urinario bajo y brote prostático

La próstata se desarrolla a partir del endodermo primitivo. La diferenciación regional del tubo intestinal primitivo en intestino anterior, medio y posterior es seguida de una dilatación en el extremo caudal que forma la cloaca, la cual se divide por el tabique uorrectal durante la embriogénesis, para crear tractos de salida separados para el aparato urinario y el digestivo. El compartimento ventral recibe el nombre de seno urogenital, que, a su vez, se segmenta para formar la vejiga en su extremo craneal y la uretra en su extremo caudal⁴.

En los hombres, la próstata se desarrolla justo debajo del cuello vesical, mediante la proliferación de brotes epiteliales que se extienden desde el epitelio del seno urogenital. Dicho crecimiento es estimulado por los altos niveles en sangre de testosterona en el embrión masculino y representan los primeros eventos en el desarrollo prostático. La localización exacta donde se forman estos crecimientos epiteliales es a través de un mecanismo que aún no se conoce del todo⁴.

Por su parte, para la aparición de estos brotes prostáticos, se requiere de intrincadas interacciones entre el epitelio y el mesénquima, donde median varios factores de crecimiento y su producción es estimulada o inhibida por los andrógenos. Luego, los brotes prostáticos crecen como cordones epiteliales sólidos que, posteriormente, se ramifican y canalizan como parte de un programa sofisticado de morfogénesis por ramificación. Finalmente, los ductos se canalizan y la citodiferenciación del epitelio da como resultado glándulas prostáticas maduras⁴.

1.2 Citodiferenciación

El epitelio prostático se compone de dos tipos principales de células: las epiteliales y las células del estroma. El compartimento epitelial de la próstata consiste en células madre y las células epiteliales basales, células intermedias, células neuroendocrinas y células epiteliales secretoras luminales; a su vez, el estroma tiene función de sostén estructural y se constituye -sobre todo- de tejido conectivo, células musculares lisas y fibroblastos. Además, el estroma no celular y el

tejido conectivo de la próstata forman lo que se conoce como sustancia basal y matriz extracelular, las cuales desempeñan un papel importante en la función y la enfermedad de la próstata⁴.

Cabe destacar que estas células epiteliales luminarias secretan el antígeno prostático específico que se halló inicialmente en plasma seminal, en 1971, como resultado de una búsqueda en la eyaculación y el líquido prostático por inmunoprecipitación, a fin de descubrir proteínas específicas para uso forense. Luego se purificó del tejido prostático -en 1980- y se extendió su uso como marcador clínico del cáncer de próstata al final de la década de los ochenta⁴.

Hay que mencionar que el APE es una glucoproteína que actúa como serinoproteasa, de peso molecular 33kD, que se halla casi exclusivamente en las células epiteliales de la próstata y que tiene como función principal la licuefacción del coágulo seminal⁴.

En las últimas décadas, ha sido utilizada para el tamizaje y seguimiento en pacientes con cáncer de próstata, debido a su elevación en sangre, por el paso anormal del acino glandular a la circulación general, como consecuencia del daño de la membrana basal de las células, el cual puede ser provocado por factores como las lesiones tumorales⁴.

1.3 Control endocrino del crecimiento prostático

La próstata, al igual que otros órganos accesorios, es estimulada para su crecimiento, mantenimiento y otras funciones secretoras por ciertas hormonas y factores de crecimiento. El principal entre ellos es la testosterona, que se convierte dentro de la próstata en el andrógeno más activo dihidrotestosterona (DHT), por la acción de la 5 alfa reductasa. A su vez, la testosterona es sintetizada en las células de Leydig de los testículos a partir de la pregnenolona, a través de un conjunto de reacciones reversibles, pero, una vez convertida en DHT, el proceso es irreversible⁴.

Por otro lado, la fisiología endocrina de la próstata depende inicialmente de la secreción por parte del hipotálamo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), también denominada hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), la cual estimula la hipófisis para

liberar las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) que estimulan a las células de Leydig de los testículos, para sintetizar testosterona⁴.

En adición a lo anterior, la conversión periférica de testosterona por aromatización produce los andrógenos en el hombre. A su vez, la glándula suprarrenal es estimulada por la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y libera los andrógenos menores. Se ha observado que la próstata también puede producir sus propios factores de crecimiento (autocrinos o paracrinos) o responder a los factores de crecimiento circulantes⁴.

1.3.1 Receptor androgénico

El gen del receptor de andrógenos se halla en el brazo largo del cromosoma X y, dado que solo hay un cromosoma X en el hombre, es una única copia en un solo alelo. Este receptor es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares, la cual consiste en un grupo de factores de transcripción inducibles por ligando. Además, la activación de este receptor parece ser función de múltiples etapas que incluyen la formación de un complejo inicial con ciertas chaperoninas, unión con el ligando, modificaciones posteriores a la traducción, dimerización, localización nuclear y fijación del receptor a ciertos complejos coactivadores de la transcripción que remodelan la cromatina⁴.

Estudios recientes en la biología del cáncer de próstata han revelado que las células cancerígenas son capaces de sintetizar andrógenos de novo, causando interés en medicamentos que actúan directamente en estos receptores androgénicos, por lo que es posible que un bloqueo androgénico verdadero requiera más de un medicamento⁴.

2. Anatomía e histología normal de la próstata

2.1 Consideraciones anatómicas

En el hombre adulto sin hiperplasia prostática significativa, la próstata tiene forma ovoide, con la base proximal al cuello de la vejiga y el ápex direccionado hacia el diafragma urogenital. Mide 3 cm de longitud, 4 cm de ancho y 2 cm de profundidad. Además, pesa entre 18 g y 20 g y está

localizada dentro de la pelvis, fijada al hueso púbico anteriormente y por los ligamentos puboprostáticos cerca del ápex de la próstata⁴.

A su vez, se encuentra anterior al recto y es atravesada por una porción de uretra que funciona como un punto de referencia importante; está compuesta aproximadamente 70 % de elementos glandulares y un 30 % de estroma fibromuscular. Anatómicamente, se divide en 4 zonas descritas por McNeal en 1988, usando la uretra prostática y los ductos eyaculadores como puntos de referencia; dichas zonas presentan diferente volumen, histología y patologías⁴.

Por su parte, la zona de transición rodea la uretra proximal a los conductos eyaculadores; es la zona más pequeña de todas, ocupa el 5-10 % de todo el tejido normal de la próstata y es el sitio más frecuente donde ocurre la hiperplasia prostática benigna. Respecto a la zona central, esta rodea los conductos eyaculadores y se expande hacia el cuello de la vejiga (ocupa el 25 % todo el tejido glandular de la próstata). Las glándulas en esta zona son distintas desde el punto de vista estructural e inmunohistoquímico, por lo que se ha sugerido que su origen puede provenir del conducto de Wolff⁴.

En lo que refiere a la zona periférica, es la más grande de todas, aproximadamente el 70 % del tejido glandular de la próstata está formada por esta zona, la cual origina los aspectos laterales y posteriores de la glándula prostática. Cabe destacar que hasta un 70 % de los tumores malignos son encontrados en esta zona y es ahí donde más enfermedades inflamatorias ocurren. El estroma fibromuscular anterior se extiende desde el cuello vesical hasta el esfínter uretral estriado y ocupa hasta un tercio de la masa prostática, la cual está compuesta por colágeno, músculo liso y estriado, y elastina⁴.

2.2 Irrigación y drenaje venoso

La arteria vesical inferior es aquella que normalmente irriga a la próstata y se divide en arterias uretrales que entran a la unión prostatovesical posterolateral y siguen una ruta perpendicular hacia la uretra, la cual irrigan, así como la zona de transición. La arteria vesical inferior también se divide en la arteria capsular, cuyas ramas entran en un ángulo de 90 grados y proveen

irrigación al tejido glandular. Además, la arteria vesical inferior -por lo general- viaja en la región posterolateral de la próstata para formar -junto a los nervios cavernosos- el haz neurovascular que termina en el diafragma pélvico. Las ramas de la arteria pudenda interna y de la arteria hemorroidal media contribuyen a la irrigación de la próstata⁴², y el drenaje venoso ocurre a través del plexo periprostático, el cual se anastomosa con la vena dorsal profunda del pene y las venas ilíacas internas⁴.

2.3 Histología normal de la próstata

Las glándulas prostáticas normales tienen un contorno irregular con ondulaciones luminales y pliegues papilares. Está tapizado por dos células principales, las células secretoras y las basales, y múltiples tipos de células intermedio entre estas dos. Las células secretoras son de morfología cuboide o columnar y presentan un citoplasma pálido y un núcleo pseudoestratificado. En el caso de las células basales, están situadas en la periferia de la glándula, por debajo de las células secretoras, tiene forma de huso y son paralelas a la membrana basal⁴³.

Cabe destacar que puede ser difícil diferenciar las células basales con las células secretoras o fibroblasto estromal con la tinción rutinaria de hematoxilina y eosina; sin embargo, los núcleos de ambos han mostrado ciertas diferencias durante la tinción, principalmente que las células secretoras tienen una cromatina granular rojiza, mientras que las células basales tienen una cromatina azul grisáceo semitransparente. Un dato curioso es que las células epiteliales con diferenciación neuroendocrina raramente son vistas⁴³.

Por su parte, como se había mencionado previamente, la zona central de la próstata es morfológicamente distinta de la zona periférica y la zona de transición. Las glándulas en esta zona están formadas por acinos complejos con crestas cribiformes intraluminales con estroma denso. Estas glándulas pueden ser confundidas con el HGPIN, sin embargo, a diferencia del HGPIN, las glándulas de la zona central carecen de atipia nuclear significativa⁴³.

2.4 Variantes histológicas

Las variantes histológicas del adenocarcinoma acinar de la próstata, el adenocarcinoma ductal, los tumores neuroendocrinos y otros tipos de carcinoma constituyen el 5-10 % de los carcinomas de la próstata. El espectro morfológico de estas variantes histológicas del adenocarcinoma acinar va desde tumores semejantes a condiciones benignas -como los carcinomas pseudohiperplásicos y carcinomas xantomatosos (espumosos)- hasta formas mucho más agresivas -como el carcinoma sarcomatoide-. Estas variantes difieren del adenocarcinoma acinar en características clínicas, inmunofenotípicas, ultraestructurales y genéticas; algunos también difieren en el pronóstico y hacen que sea necesario otro tipo de abordaje⁴³.

3. Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en los hombres en todo el mundo: según los últimos datos de GLOBOCAN, en 2020 se diagnosticaron 1,4 millones de casos y casi el 50 % de ellos (712,918) fueron diagnosticados en las regiones más desarrolladas del planeta. Ese mismo año fallecieron por esta enfermedad 375 304 hombres, posicionando el cáncer de próstata como la octava causa de muerte por cáncer a nivel mundial, siendo más frecuentes en países de ingresos bajos y en las poblaciones con predominio de raza negra.

Por su parte, en América Central, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en el hombre, con una incidencia de 36 728 casos diagnosticados en el 2020 y siendo la cuarta causa de mortalidad por cáncer en dicha región¹. Costa Rica no es la excepción y el cáncer de próstata también es la principal causa de cáncer en los hombres, suponiendo el 29.3 % de todos los tumores malignos en la población masculina, con una mortalidad del 6.8 %¹.

Aunado a lo anterior, en el 2021, la provincia con mayor tasa de mortalidad fue Guanacaste, con un 20.9 %, es decir, uno de cada cinco pacientes diagnosticados fallecía por la enfermedad; luego, aparece Puntarenas, con una tasa de mortalidad de 21 fallecimientos por cada 100.000 habitantes, mientras que en tercer lugar está Alajuela, con una tasa de 19 muertes por cada 100.000 habitantes, según datos de la Dirección de Vigilancia del Ministerio de Salud, basados en la información recopilada por el Instituto de Estadística y Censo (INEC). Es importante

recalcar que el 69 % de los fallecimientos por cáncer de próstata registrados en el 2021 se ubican en el grupo de edad de mayores de 75 años.

Hoy en día, en Costa Rica, el cáncer se ubica como la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares. Según datos del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud, de cada 100 casos de hombres con cáncer, 30 tienen un tumor maligno en la próstata y, con respecto a la mortalidad las muertes asociadas al cáncer de próstata, aumentaron en un 5 % en el año 2021, por lo que -debido a la alta incidencia y mortalidad- los tumores malignos de próstata se han definido como uno de las siete neoplasias prioritarias, con base en el estudio “Situación epidemiológica del cáncer” del Dr. Alejandro Calderón Céspedes, del “Proyecto de fortalecimiento de la atención del cáncer”, donde se revela el impacto del cáncer en el país.

3.1 Tamizaje del cáncer de próstata

La medición del antígeno prostático específico, una proteína secretada por células epiteliales lumbinales, fue aprobado por la FDA en 1986 para su uso en el monitoreo de pacientes con cáncer de próstata y luego, en 1994, como una ayuda en la detección del cáncer de próstata en unión con el tacto rectal en pacientes mayores de 50 años.

Esta aprobación ocurrió ante la falta de evidencia que respalde que la detección temprana del cáncer de próstata lleve a mejores resultados para el paciente. El comienzo del uso indiscriminado del APE a finales de la década de los ochenta generó un importante incremento en la incidencia del cáncer de próstata, que fue observada en la siguiente década. Luego, tuvo una disminución en los inicios del año 2009 y, desde entonces, se ha mantenido relativamente estable. La mortalidad del cáncer de próstata también ha ido disminuyendo luego de un pico a inicio de los años noventa y, en las últimas dos décadas, ha reducido aproximadamente un 50 %².

Debido a lo anterior, el tamizaje del cáncer de próstata ha generado debate entre los especialistas y esto ha ocasionado la necesidad de evaluar el efecto del cribado usando el APE en la mortalidad del cáncer de próstata en dos ensayos clínicos aleatorizados que incluyen un gran número de casos: el estudio *Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Trial* (PLCO) -en Estados Unidos- y el *European Randomized Study for Prostate Cancer* (ERSPC) -en Europa-.

En lo que refiere al estudio PLCO, fue un ensayo clínico grande randomizado y patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), donde se randomizó a 76.693 hombres para recibir tamizaje anual vs. control (tratamiento usual) en un período de 15 años. En este ensayo clínico, se concluyó que la mortalidad por cáncer de próstata en el grupo sometido al cribado fue baja y que no mostraba diferencias significativas con el grupo no sometido al tamizaje; sin embargo, al final, dentro de las razones del porqué no existe una diferencia significativa, se documentó un fenómeno que conocido como “la contaminación del APE”, donde casi el 90 % de los pacientes en el brazo de control (tratamiento usual) recibieron tamizaje con un APE antes o durante el ensayo clínico¹⁰ y esto hizo que se detectara cáncer de próstata que pudo ser tratado tempranamente, disminuyendo la tasa de mortalidad⁸.

Por otro lado, en el estudio ERSPC (también un ensayo clínico randomizado, multicéntrico y grande), participaron 182.162 pacientes de 8 países europeos y se randomizó a los sujetos del estudio para recibir tamizaje cada 4 años vs. control, con un seguimiento de 13 años y con objetivo primario de evaluar la mortalidad específica por cáncer de próstata. En los resultados finales del estudio, se documentó que en el grupo de tamizaje hubo una disminución significativa en la mortalidad por cáncer de próstata del 21 %, luego de 11 años de seguimiento; no obstante, el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir este beneficio permanece elevado y, además, no hubo diferencia significativa en la mortalidad en general. Cabe recalcar que en dicho estudio el brazo del tamizaje se encontró en un 10.1 % de casos con cáncer de próstata, de los cuales el 59.9 % fueron de bajo riesgo, el 21.9 % de riesgo intermedio y el 7.0 % de alto riesgo⁹.

A partir de los resultados de estos ensayos clínicos en Estado Unidos, el US Preventive Task Force (USPSTF) recomendó -en 2012- no utilizar la prueba del APE para el tamizaje del cáncer de próstata (13 – en la tesis del español para ver la referencia) en hombres sanos, independientemente de la edad, raza o historia familiar, dando al APE un grado de recomendación D, indicando que los daños superan los beneficios al realizar el tamizaje¹¹. Luego de esta recomendación, se observó casi un 30 % de disminución en la incidencia por cáncer de próstata e inicialmente la tendencia con respecto a la mortalidad no se pudo evaluar, ya que

ameritaba un mayor seguimiento; sin embargo, hoy en día, se sabe que no tamizar del todo a los pacientes conlleva a un aumento en la tasa de cáncer de próstata metastásico y mortalidad cáncer específica¹⁷.

Aunado a lo anterior, en 2017, el USPSTF dio marcha atrás con sus declaraciones previas y dio nuevas recomendaciones, como realizar el tamizaje para el cáncer de próstata en hombres entre 55 y 69 años, en los cuales se haya discutido previamente los posibles beneficios y daños de realizar el tamizaje. Este cambio en las recomendaciones se generó principalmente por la evidencia en las limitaciones del estudio PLCO con respecto a la contaminación del APE en el brazo control, en la marcada disminución de la mortalidad cáncer específica en los pacientes del brazo de tamizaje en el estudio ERSPC y en la mayor aceptación de la vigilancia activa como forma de tratamiento primario en pacientes con enfermedad de bajo riesgo, que ha llevado a un menor sobretratamiento en cánceres clínicamente no significativos.

Todo lo anterior ha ocasionado que el tamizaje del cáncer de próstata sea objeto de un debate científico donde se busca disminuir la mortalidad y el sobretratamiento; incluso, hoy en día, la Asociación Americana de Urología puso a disposición las recomendaciones más recientes acerca del tamizaje del cáncer de próstata, donde cambió las indicaciones previas y propone ahora realizar el tamizaje cada 2-4 años en pacientes entre 50 y 69 años. Al respecto, la vigilancia activa funciona como una forma de tratamiento donde se logra mantener este balance, dando un manejo conservador inicial, pero manteniendo una ventana terapéutica, en caso de requerir algún tratamiento más agresivo, mientras se avanza cada día más a nivel molecular, lo cual -en un futuro- podría ayudar a detectar tumores clínicamente significativos.

4. Factores de riesgo

Un factor de riesgo es cualquier determinante que afecte la probabilidad de que se sufra de una enfermedad, de manera que diferentes tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Con respecto al cáncer de próstata, la evidencia sugiere que tanto factores genéticos como ambientales juegan un rol importante en el origen y evolución del cáncer de próstata

4.1 Historia familiar y genética

El riesgo de desarrollar cáncer de próstata hereditario ronda un 60 %²³, sin embargo, aproximadamente entre un 5-10 % de los casos de cáncer de próstata son causados principalmente por factores genéticos heredados de alto riesgo o genes de susceptibilidad, por lo que una pequeña porción de la población realmente presenta una enfermedad heredada. Una historia familiar de cáncer de próstata en familiares de primer grado (hermano, padre) aumenta el riesgo de tener cáncer de próstata y el riesgo es inversamente relacionado a la edad al momento del diagnóstico del familiar. Este aumento en el riesgo puede ser tan alto como del 11.4 %, como se demostró en el estudio sueco²⁶.

Cabe mencionar que tener enfermedad hereditaria se asocia con la aparición de la enfermedad hasta 6 a 7 años más temprano, sin embargo, la agresividad y el curso clínico de la enfermedad no parece alterarse²⁵. Parece ser que la etiología del cáncer de próstata tiene una herencia significativa poligénica, dado que se han identificado más de cien locus susceptibles que contribuyen al riesgo para el cáncer de próstata²⁷.

Por su parte, las mutaciones más comunes son las del gen BRCA2 (5.35 %), ATM (1.6%), CHEK2 (1.9 %), BRCA1 (0.9 %) y PALB2 (0.4 %). Un estudio prospectivo de cohorte en hombres con mutaciones del gen BRCA1 y BRCA2 confirma la asociación entre el BRCA2 y la agresividad del tumor²⁸; además, se reportó que tenían un peor resultado cuando se comparó con los que no portaban esta mutación luego de terapia local.

A su vez, el estudio IMPACT evaluó el tamizaje del cáncer de próstata en hombres entre los 40 y 69 años de edad, con mutaciones BRCA 1 y 2 en la línea germinal, y se concluyó que, luego de 3 años de tamizaje, las mutaciones BRCA2 fueron asociadas a una mayor incidencia del cáncer de próstata, una edad más temprana al momento del diagnóstico y tumores clínicamente más significantes, en comparación con los que no presentaban esta mutación. La influencia de las mutaciones del BRCA1 en el cáncer de próstata permanecen desconocidas hasta el momento³⁰.

Actualmente, múltiples test genómicos para encontrar variantes asociados al cáncer de próstata están disponibles y cada día son utilizados de forma más frecuente en la práctica diaria.

4.2 Inflamación e infección

Las infecciones causan el 16 % de todos los cánceres a nivel mundial³¹. La inflamación crónica lleva a una proliferación celular que reemplaza el tejido dañado, contribuyendo al desarrollo de tumores relacionados con procesos infecciosos. A nivel de la próstata, algo similar ocurre; aunque no se haya identificado un agente infeccioso específico, la inflamación producto de infecciones, dieta u otras causas pueden contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad en etapas tempranas.

También, se han visto alteraciones genéticas en genes que regulan la respuesta inflamatoria y media la reparación del ADN; observaciones histológicas en cáncer de próstata sugieren que las células de defensa comprometidas en contra de agentes oxidantes pueden iniciar y/o perpetuar la carcinogénesis prostática.

4.3 Síndrome metabólico

Los componentes aislados del síndrome metabólico, la Hipertensión Arterial y la circunferencia abdominal mayor a 102cm han sido asociados a mayor riesgo de padecer cáncer de próstata, sin embargo, en contraste, el presentar 3 o más componentes de este síndrome están asociados a un riesgo disminuido³². Se ha sugerido que la obesidad medida por el índice de Masa Corporal es un factor de riesgo para el cáncer de próstata debido a su ocurrencia en hombres de mediana edad y su relación con el cáncer de colon y de mama, pero la evidencia actual no ha logrado demostrar una clara relación entre la obesidad y la incidencia de cáncer de próstata en general³³. Lo que si se ha demostrado en varios estudios es la relación entre la obesidad y el riesgo de padecer una enfermedad de alto grado, así como morir por cáncer de próstata³⁴ como también se ha visto una relación entre la obesidad y mayores tasas de recurrencia bioquímica luego de cirugía o la radioterapia³⁵.

4.4 Factores dietéticos

Se ha estudiado la asociación entre una gran variedad de alimentos y el cáncer de próstata. Se ha visto que la alta o muy poca ingesta de alcohol puede generar mayor riesgo de tener cáncer de próstata y de morir por esta enfermedad³⁶. Los fitoestrógenos se asociaron significativamente a una disminución del riesgo de padecer la enfermedad³⁷, mientras que la vitamina E y el selenio tuvieron una relación inversa entre los niveles de sangre y el cáncer de próstata agresivo; sin embargo, el uso de suplementos con estos componentes no afecta en la incidencia³⁸. Adicionalmente, no se ha demostrado alguna relación entre la ingesta de lácteos y carne roja y el riesgo de padecer cáncer de próstata.

4.5 Influencia de los andrógenos

Los andrógenos juegan un papel fundamental en la carcinogénesis prostática, sin embargo, se ha visto que los pacientes con hipogonadismo que reciben suplemento de testosterona no han tenido mayor aumento de riesgo de padecer cáncer de próstata³⁹. Con respecto a medicamentos hormonalmente activos, los inhibidores de la 5 alfa reductasa (5-ARI) reprimen la conversión de testosterona a dihidrotestosterona a nivel prostático y, a pesar de que tienen el potencial de prevenir o demorar el desarrollo de un cáncer de próstata, la utilización de estos medicamentos debe ser puesta en una balanza, debido a los efectos secundarios del tratamiento, así como el riesgo de presentar enfermedad de alto riesgo⁴⁰.

Por lo anterior, tales medicamentos no se han aprobado para ser utilizados como agentes de quimioprevención. En resumen, esto sugiere que los niveles intraprostáticos de andrógeno están determinados localmente dentro de la próstata, principalmente afectados más por factores genéticos y metabólicos que por los altos niveles en sangre.

4.6 Raza

Es aceptado que los hombres con descendencia africana muestran una mayor incidencia del cáncer de próstata y tienen un curso más agresivo de la enfermedad⁶⁵, con estadios más avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico y con mayores tasas de recurrencia luego de la prostatectomía, en comparación a los caucásicos⁶⁶.

5. Clasificación y sistemas de estadiaje

El manejo del cáncer de próstata es muy dependiente del estadio de la enfermedad antes de iniciar cualquier tratamiento. Los tumores localizados u órgano confinado se manejan diferente que los tumores localmente avanzados o con enfermedad a distancia⁴³. La necesidad de un adecuado sistema de estadiaje es fundamental en el momento del diagnóstico, así como al momento de recurrencia de la enfermedad o, incluso, en estadios más avanzados, antes o durante algún tratamiento sistémico.

El objetivo de un sistema de clasificación de un tumor es combinar pacientes que van a obtener un resultado clínico similar, lo cual permite el diseño de ensayos clínicos en poblaciones de pacientes relativamente homogéneas. En el cáncer de próstata, se utiliza la octava edición del sistema Tumor, Node, Metastasis (TNM) empleada desde el 2017 (Tabla 1), por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Hay que recordar que en este sistema de clasificación el estadio clínico está dado por el tacto rectal solamente y no por estudios de imagen, por lo que el estadiaje por estudio de imagen debe ser reportado de forma separada.

Tabla 1. Clasificación TNM 2017

T- Tumor primario (estratificar únicamente con base en el tacto rectal [TR])	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia del tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente que no se palpa
T1a	Hallazgo histológico incidental de tumor en menos del 5% del tejido reseado
T1b	Hallazgo histológico incidental de tumor en más del 5% del tejido reseado
T1c	Tumor identificado por biopsia con aguja (e.g. por APE elevado)
T2	Tumor palpable limitado a la próstata
T2a	El tumor involucra la mitad o menos de un lóbulo
T2b	El tumor involucra más de la mitad de un lóbulo pero no ambos
T2c	El tumor involucra ambos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4	El tumor está fijo o invade a las estructuras adyacentes que no sean las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica.
N- Ganglios Linfáticos Regionales (pélvicos)¹	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
M- Metástasis a Distancia²	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

5.1 Estratificación de riesgo

El cáncer de próstata se sospecha generalmente con base en los hallazgos del examen físico hecho mediante el tacto rectal (TR) y la determinación del APE en sangre. La mayoría de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la próstata y pueden ser detectados por TR cuando su volumen es mayor a los 0.2 ml, sin embargo, el TR tiene una sensibilidad y especificidad baja, por debajo del 60 % en atención primaria, principalmente por la

inexperiencia, por lo que no puede ser la única herramienta utilizada para excluir el cáncer de próstata⁵⁹. A pesar de lo anterior, un TR alterado está asociado a un riesgo aumentado de encontrar un cáncer con un grado de ISUP mayor⁶³ y es indicación para RMN y biopsia⁶⁴.

Conviene decir que algunos pacientes con enfermedad localizada desarrollan enfermedad metastásica en un tiempo variable, luego del tratamiento local, ya sea cirugía, radioterapia o combinaciones de estos con hormonoterapia, y esta progresión es lógicamente más frecuente en los pacientes con tumores de riesgo intermedio – alto (definido fundamentalmente por el valor del APE, el puntaje de Gleason y el estadio tumoral T)⁵⁰.

Debido a lo anterior, es importante la adecuada estratificación de riesgo de los pacientes con cáncer de próstata, para proporcionar una mejor estructura en su manejo⁵¹. La clasificación de riesgo más común -inicialmente- fue la clasificación D'Amico, propuesta en 1998, y de la cual se basan las demás estratificaciones, principalmente las de la Asociación Europea de Urología (EAU) y las de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶⁰, la cual incluye el porcentaje de afectación de la muestra e incluso la densidad del APE en algunos casos⁵². Además de estas herramientas, existen normogramas, puntajes de riesgo, densidad del APE y test de la línea germinal, que son útiles para mejorar la toma de decisiones clínicas

Con respecto a la densidad del APE, es la división del APE total entre el volumen prostático, con un punto de corte de 0.15ng/ml/cc; valores superiores a este hacen más probable que se encuentren tumores clínicamente significativos⁶¹ y se ha visto pacientes con valores menores a 0.09 ng/ml/cc que tuvieron poca probabilidad de ser diagnosticados con cáncer de próstata⁶².

5.2 Biomarcadores en el cáncer de próstata

Debido al elevado número de biopsias prostáticas negativas en pacientes con APE de riesgo, así como la detección de cánceres de próstata de baja agresividad que pueden atentar contra la calidad de vida de los pacientes y que han llevado a la difusión masiva de los términos “sobrediagnóstico” y “sobretatamiento” cuando se habla del cáncer de próstata en sus etapas iniciales, es que se han propuesto múltiples alternativas para tratar de reducir el número de

biopsias innecesarias en pacientes con APE de riesgo e intentar definir mejor los tumores prostáticos cuya agresividad puede representar un riesgo de vida para los pacientes.

Una de estas herramientas refiere a los marcadores biomoleculares, los cuales se pueden realizar en pacientes con APE de riesgo sin biopsia previa y aquellos que se utilizan en pacientes con APE de riesgo y biopsia negativa⁵³. Entre los biomarcadores utilizados, están los que son aislados en orina como en tejido; el PCA3, por ejemplo, fue el primer biomarcador en estar incluido en las guías europeas y americanas. Su uso más aceptado, con mayor evidencia, ocurre luego de una biopsia prostática negativa para evitar rebiopsias innecesarias, pero también se puede valorar su uso en el contexto previo a la biopsia.

Por su parte, las Calicreínas (4k Score) han mejorado el valor predictivo positivo del APE (fue aprobado por la FDA en 2014)⁵⁴. Esta prueba combina el APE total, la porción libre, el APE intacto y la h2 calicreína a la edad, tacto rectal y -en caso de contar- la biopsia previa. A través de un algoritmo, se brindan los resultados en porcentaje de riesgo de tener un cáncer de próstata agresivo para cada paciente. Luego, está el Panel Genético basado en estudios de ARNm (SelectMDx), donde se utilizaron 3 genes para identificar cáncer de próstata significativo. Los 3 genes identificados como los más representativos fueron los HOXC6, TDRD1 y DLX1, que surgieron de la valoración de 39 genes asociados a cáncer de próstata (55).

Cabe destacar que la asociación del PCA3 y el gen de fusión TMPRSS2-ERG ha demostrado ser superior al PCA3 aislado para predecir cáncer de próstata Gleason 7 o más. Los genes de fusión se encuentran presentes en la mitad de los cánceres de próstata y, dentro de estos, el 90 % son ERG+. Por último, están los estudios epigenéticos (ConfirmMDx), donde valoran la metilación de los genes GSTP1, APC y RASSF1 en el tejido prostático de la biopsia realizada. En caso de encontrar alteraciones epigenéticas, aparecerá en qué cilindro se encontraron dichas alteraciones, con el fin de guiar la rebiopsia⁵⁶. Con dicho estudio, se disminuyen las biopsias innecesarias hasta en un 64 %⁵⁶.

También, se pueden utilizar biomarcadores previo al tratamiento en cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, como el GPS (Genomic Prostate Score) (Oncotype DX), el cual tiene su principal

indicación en aquellos pacientes con cáncer de próstata de bajo o muy bajo riesgo en los que se quiere optar por una vigilancia activa, ya que es un predictor de tumores con Gleason igual o mayor a 7, tumores no confinados a la próstata, recurrencia bioquímica y metástasis⁵⁷. El GPS permite una reclasificación dentro de los grupos de riesgo, la cual aumenta la precisión y, por ende, la seguridad de incluir un paciente en vigilancia activa⁵⁸.

5.3 Cambio en la clasificación de la puntuación de Gleason

El sistema Gleason constituye la base para el sistema de clasificación histológica del cáncer de próstata a nivel mundial. Desde su introducción por el Dr. Donald Gleason en 1966 (con modificaciones en 1974 y 1977), este sistema de clasificación ha permanecido como la piedra angular en el diagnóstico y el manejo del cáncer de próstata⁴³. Inicialmente, realizó el estudio con 270 pacientes, llegando, luego, a los 1032.

Usando las características arquitectónicas, todos los tumores son puestos en uno de cinco patrones, representando una continuidad de morfologías complejas progresivas usando microscopios de bajo aumento. Un aspecto único de este sistema es que, en vez de asignar el peor grado, una suma del patrón más prevalente y el segundo más prevalente es asignado a cada tumor. De todos los sistemas de gradación para el cáncer de próstata propuestos a lo largo de los años, este sistema de clasificación es el universalmente más aceptado y utilizado, y está avalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su utilización.

Con el uso generalizado del antígeno prostático específico en el tamizaje, el diagnóstico y el manejo del cáncer de próstata han cambiado drásticamente, así como los resultados clínicos. Además de esto, hoy en día, hay un mejor entendimiento del espectro morfológico de esta enfermedad. Todos estos cambios han incitado a que se realicen modificaciones y ajustes en el sistema de clasificación de Gleason original, para adaptarlo a la práctica contemporánea. Los cambios más significativos fueron introducidos en el 2005, por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP), además de ciertas modificaciones en el 2014 y luego en el 2019, dando como resultado el llamado “Sistema de Clasificación modificado de Gleason”.

Entre los principales cambios realizados, sobresale que, en el consenso del 2005, el puntaje de Gleason se modificó y se decidió realizar con la sumatoria del patrón más extenso (primario), más el segundo más común (secundario) -si hay dos presentes-, mientras que, si solo hay un patrón presente, este se duplica para poder producir el puntaje. Cuando hay 3 patrones, el puntaje de Gleason debe ser compuesto del patrón más común, más el patrón más alto, independientemente de su extensión. También, se reclasificó el patrón Gleason 3 a patrón Gleason 4 y, además, se dieron recomendaciones sobre cómo gradar las diferentes variables y cómo reportar el grado de Gleason en la biopsia de próstata y la prostatectomía radical⁴².

En el 2014, en la segunda convocatoria, se introdujo el concepto de grupos de grados, también referidos como “Grados de la ISUP” (Tabla 2). Este nuevo sistema de agrupamiento pronóstico está basado en el puntaje del Gleason y tienen ciertas ventajas con respecto a la comunicación de los resultados de los pacientes, clínicos e investigadores⁴⁶. Esta idea nació por la publicación de Epstein y Cols en el 2013, a partir de un estudio donde se le dio seguimiento a 20.845 pacientes, luego de una prostatectomía radical, con un seguimiento promedio de 5 años; se observó que los pacientes con puntaje de Gleason igual o menor a 6 tenían un comportamiento similar con riesgo de progresión, en comparación al puntaje de Gleason más altos mucho menor, al igual que con la sobrevida libre de recurrencia a los 5 años, que también fue mucho menor en comparación a otros puntajes⁴⁹.

Con estos cambios, se agrupan los tumores con puntaje Gleason menores o iguales a 6 como grado 1. La identificación de esta categoría de muy bajo riesgo ayuda a dar alivio a la preocupación del paciente de tener una gradación 6 o intermedia en la escala anterior que abarca puntuaciones de 2-10. La reclasificación del grado 1 de la escala de clasificación de la ISUP se enfoca en su naturaleza indolente^{47 48} y, al permitir disminuir la ansiedad del paciente, ayuda a que la vigilancia activa sea más aceptada. Otro cambio importante con este nuevo sistema de agrupamiento fue definir la distinción entre puntaje de Gleason 7 (3+4) y 7 (4+3), ya que tienen un comportamiento oncológico completamente distinto que impacta en el pronóstico del paciente.

Tabla 2. Nuevo sistema de grados de la ISUP

Grade group 1	GS ≤ 6	Only individual discrete well-formed glands
Grade group 2	GS 3 + 4 = 7	Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly formed/fused/cribriform glands
Grade group 3	GS 4 + 3 = 7	Predominantly poorly formed/fused/cribriform glands with a lesser component of well-formed glands
Grade group 4	GS 4 + 4 = 8	Only poorly formed/fused/cribriform glands
	GS 3 + 5 = 8	Predominantly well-formed glands with a lesser component lacking glands
	GS 5 + 3 = 8	Predominantly lacking glands or with a lesser component of well-formed glands
	GS 9/10	Lacks gland formation (or with necrosis) with or without poorly formed/fused/cribriform glands

6. Historia natural del cáncer de próstata localizado

El cáncer de próstata constituye el tumor sólido indolente más frecuentemente encontrado en las autopsias de hombres en varias series estudiadas¹³. La mayoría de los tumores indolentes son adenocarcinomas bien diferenciados y su historia natural sin ningún tratamiento es larga, ya que la mayoría no progresa en los años siguientes¹⁴.

Por lo anterior, una gran mayoría de cánceres de próstata no ocasionarían ningún síntoma o pérdida de expectativa de vida, si no se diagnostican; sin embargo, hay una fracción de tumores que son más agresivos y que provocan que el cáncer de próstata esté entre los 5 principales tumores con mayor mortalidad en el mundo. Estudios recientes moleculares entre tumores de alto riesgo han documentado la heterogeneidad genómica para igualar la variabilidad clínica del cáncer de próstata¹⁶.

Cabe destacar que la mayoría de estudios genómicos en la variabilidad molecular del cáncer de próstata se han concentrado en enfermedad avanzada y se ha encontrado mayor heterogeneidad en los cánceres tratados de forma agresiva. No hay tantos estudios en tumores clínicamente localizados en etapas tempranas de la enfermedad que no han sido tratados¹⁸; sin embargo, se ha visto que el cáncer de próstata de bajo riesgo raramente progresa a un estadio clínico significativo, al menos durante la primera década de seguimiento¹⁹.

Al respecto, se ha documentado el curso indolente del cáncer de próstata de bajo riesgo: dos estudios de más de cinco mil pacientes evidenciaron el comportamiento poco agresivo de los tumores con Gleason 6, donde solamente el 0.2 % tuvo enfermedad a distancia luego de haber realizado una prostatectomía radical como tratamiento primario²¹. Esto ha hecho que se genere el debate de si se deben llamar los adenocarcinomas del grupo de grado 1, según la clasificación del ISUP en 2014, como cáncer.

Dentro de las razones de los que están a favor de cambiar la terminología y dejar de llamarlo cáncer, está que disminuiría el sobrediagnóstico y sobretratamiento, al tiempo que cambiaría el costo-beneficio del tamizaje con APE, además de que quitaría ansiedad e incluso riesgo de suicidio relacionado al diagnóstico; sin embargo, esta propuesta por Eggener et al. ha sido cuestionada por algunos expertos en el campo²⁰.

Como primera oposición a la idea anterior, sobresale que los tumores patrón 3 comparten muchas alteraciones morfológicas y canónicas asociadas a adenocarcinomas de alto grado²⁰; aproximadamente 15 % de los pacientes de bajo riesgo tienen puntuaciones mayores de riesgo genómico asociados con cánceres de próstata de alto riesgo, esto quiere decir que, a pesar de tener arquitectura histológica favorable, pueden tener características concordantes con tumores de mayor grado²², por lo que hoy en día se sigue recomendando seguir siendo llamado cáncer.

Múltiples herramientas han surgido para establecer un riesgo en cáncer de próstata y, con esto, tratar de dilucidar el curso de la enfermedad; por ejemplo, está el APE, el estadio clínico, la clasificación del Gleason, la puntuación de la clasificación de CAPRA, el número de biopsias positivas y ahora se está tomando en cuenta una parte fundamental en la biología del cáncer, que son alteraciones genómicas, por lo que el cáncer de próstata no es la excepción y es importante - para predecir el comportamiento de los tumores- tomar en cuenta el riesgo genómico promedio donde se ven las alteraciones genéticas de los pacientes y con esto poder tomar decisiones acerca del manejo.

Hay que decir que todo esto ha cambiado totalmente el manejo de los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, ya que, a pesar de que la estadificación clínica de riesgo al momento del diagnóstico es relativamente precisa, solo toma en cuenta algunos aspectos biológicos y no

permite la evaluación molecular, por lo que uno de los objetivos más importantes en la investigación contemporánea de la biología del cáncer de próstata de bajo riesgo es ayudar a determinar cuál de estos tumores va a tener un comportamiento agresivo (lo que ameritará un tratamiento inmediato) y cuáles van a ser menos agresivos y se pueden manejar con tratamiento más conservadores e incluso descifrar protocolos de seguimiento en pacientes en vigilancia activa¹⁸.

Ensayos clínicos randomizados controlados acerca del manejo conservador o tratamiento curativo

Hay tres estudios principales que han mostrado la evolución del cáncer de próstata y los resultados cuando se realiza un tratamiento curativo versus un manejo conservador. Uno de ellos es el estudio “The Prostate testing for cancer and Treatment” (ProtecT), en la cual se seleccionó a pacientes diagnosticados con cáncer de próstata luego de realizar la biopsia por un antígeno prostático específico elevado. Los pacientes eran asignados de forma randomizada a prostatectomía, radioterapia o monitoreo activo.

Aunado a lo anterior, a los 10 años de seguimiento, la mortalidad por cáncer de próstata fue baja y no hubo diferencias clínicamente significativas; sin embargo, la tasa de metástasis por cada 1000 personas fue mayor en el brazo del monitoreo activo. Hay que tomar en cuenta que el 77 % de los pacientes seleccionados presentaban una enfermedad de bajo riesgo y que ninguno de los pacientes seleccionados era de raza negra. Hubo una actualización a los 15 años de seguimiento y los resultados fueron similares, sin lograr evidenciar diferencias en la mortalidad significativas.

Por su parte, en los otros estudios: “U.S Prostate Intervention versus Observational Trial” (PIVOT) y “Scandinavian Prostate Study Group” (SPCG), se asignó de forma randomizada a los pacientes a someterse a prostatectomía o solamente observarlos sin intención curativa. Ambos ensayos clínicos mostraron una disminución en la incidencia de muertes por cáncer de próstata en el brazo de la cirugía, sin embargo, no fue una diferencia significativa y es importante recalcar que esta disminución en la mortalidad fue mayor en el ensayo clínico SPCG, en comparación al estudio PIVOT, y esta diferencia se podría explicar con base en que los pacientes seleccionados en el primer estudio presentaban mayor incidencia de enfermedad de alto riesgo, mientras que -

en el estudio PIVOT- la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía eran tumores detectados por un APE elevado.

Ahora bien, a partir de estos estudios, principalmente del ProtecT, es que se empezó a formular propuestas acerca de la vigilancia activa como forma de tratamiento primario, ya que en pacientes con tumores de bajo riesgo no hubo diferencias significativas a largo plazo en la mortalidad cáncer específica con otras formas de tratamiento más invasivas y así se disminuye las posibles complicaciones de la cirugía o radioterapia y no aumentó la mortalidad en este grupo de pacientes, por lo que tales resultados fueron fundamentales para el inicio de la vigilancia activa como una herramienta más para el tratamiento del cáncer de próstata localizado.

7. Vigilancia activa

7.1 Antecedentes de la vigilancia activa

El manejo óptimo y adecuado para los pacientes con cáncer de próstata localizado ha sido controversial debido al comportamiento heterogéneo del cáncer de próstata, de manera que las opciones de abordaje han variado desde lo conservador (manejo expectante) hasta un tratamiento definitivo (radioterapia o prostatectomía)⁶⁷. Varios estudios sugieren que el manejo expectante provee tasas de supervivencia a 10 años similares a los pacientes tratados de forma más invasiva⁶⁸; sin embargo, el manejo expectante por sí solo priva a algunos pacientes de la oportunidad de brindar una terapia curativa.

Por su parte, es importante decir que la principal dificultad en el manejo del cáncer de próstata localizado ha sido determinar cómo diferenciar pacientes con enfermedad biológica agresiva (para los cuales la terapia curativa estaría indicada) de aquellos con malignidad indolente (para los cuales el manejo conservador es suficiente).

Relacionado con lo anterior, en el 2002, se publicó un estudio de factibilidad liderado por Choo y cols del Centro Regional de Cáncer de Sunnybrook en Toronto Canadá, donde se reclutó un total de 206 hombres y evaluaron un abordaje nuevo en este grupo de pacientes, en el cual la opción entre terapia definitiva y manejo conservador estaría determinada por la tasa de aumento del

APE en el tiempo y el desarrollo de progresión clínica y/o histológica⁶⁷. Esta estrategia ofrecería una terapia más individualizada y acorde al comportamiento biológico del cáncer a tratar.

Al final, se logró realizar un protocolo observacional con intervenciones postergadas selectivas, utilizando factores clínicos, histológicos y/o progresión del APE como indicación para realizar un tratamiento invasivo. Es importante recalcar que los pacientes reclutados en este estudio y que entraron en este protocolo presentaban como criterios de inclusión un estadio clínico t1b-t2b N0M0, con APE ≤ 15 ng/ml y un puntaje de Gleason ≤ 7 . La mayoría de los pacientes presentaba puntajes de Gleason 6 con una media de APE inicial de 6.5ng/ml y un estadio clínico T1c⁶⁷. El seguimiento medio fue de 29 meses: 137 pacientes permanecieron en el protocolo y 69 discontinuaron la vigilancia (de estos, 41 se discontinuaron por factores clínicos, histológicos y/o progresión del APE).

Cabe destacar que este estudio fue fundamental en el manejo de pacientes con cáncer de próstata localizado en lo que se conoce hoy en día como vigilancia activa. Este nuevo abordaje permitió un equilibrio entre la intervención radical y la observación, y ofrece la posibilidad de individualizar la terapia acorde al comportamiento biológico de la enfermedad. Además, brinda el beneficio de retrasar o disminuir la morbilidad asociada al tratamiento en la mayoría de hombres, mientras que el tratamiento curativo es una opción viable en los pacientes que presenten una enfermedad más agresiva.

7.2 Situación actual de la vigilancia activa

Con el advenimiento de la vigilancia activa, gracias a los estudios mencionados previamente, se empezó a investigar con más detalles esta nueva forma de manejo de los pacientes con cáncer de próstata localizado. Debido a que el seguimiento de los pacientes en la mayoría de los estudios era corto y todavía no había una validación prospectiva para la selección del criterio de enfermedad de bajo riesgo, en el año 2006, se empezó a reclutar pacientes de más de 100 centros médicos en 17 países a nivel mundial, recolectando los datos a partir de una herramienta basada en internet (www.prias-project.org), con el objetivo de reflejar la práctica diaria y generar una recolección de datos prospectivos⁶⁹.

Para dicho estudio, denominado “Investigación Internacional del Cáncer de Próstata: Vigilancia Activa” o “PRIAS” por sus siglas en inglés, se utilizó un protocolo que todos los involucrados debían respetar. Los criterios de inclusión -inicialmente- eran el tener un estadio clínico T2 o menor, APE ≤ 10 ng/ml, PSA-D < 0.2 ng/ml, 1 o 2 fragmentos positivos y una puntuación del Gleason (GS) ≤ 6 . El protocolo que debían cumplir inicialmente era darles seguimientos con mediciones del APE cada 3 meses por los primeros dos años y, luego, cada 6 meses, repetir la biopsia al año, a los cuatro y a los siete años.

La última actualización de este estudio se dio a conocer en el 2021, luego de 15 años de seguimiento. Para este momento, se han reclutado 8321 pacientes de 192 centros (la mayoría de los pacientes presentaban un ISUP 1). La incidencia acumulada de aparición de enfermedad metastásica fue de 0.3 % y una supervivencia específica de la enfermedad de un 99.8 % tras 15 años del diagnóstico⁷⁰.

Hoy en día, no hay ningún ensayo randomizado controlado que compare la vigilancia activa versus tratamiento curativo, sin embargo, hay múltiples cohortes que han investigado la vigilancia activa en pacientes con enfermedad órgano confinada, arrojando resultados que se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Estudios con mayor seguimiento en V.A

Studies	N	Median FU (mo)	pT3 in RP patients*	10-year OS (%)	10-year CSS (%)
Van As, <i>et al.</i> 2008 [487]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter, <i>et al.</i> 2007 [488]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy, <i>et al.</i> 2011 [489]	533-1,000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway, <i>et al.</i> 2010 [490]	99	45	0/2	100	100
Roemeling, <i>et al.</i> 2007 [491]	278	41	-	89	100
Godtman, <i>et al.</i> 2013 [492]	439	72	-	81	99.5
Klotz, <i>et al.</i> 2015 [493]	993	77	-	85	98.1
Tosoian, <i>et al.</i> 2020 [494]	1,818	60	-	93	99.9
Carlsson, <i>et al.</i> 2020 [495]	2,664	52	-	94	100
Total	7,557-8,024	50.8	-	92	99.6

* Patients receiving active therapy following initial active surveillance.

CSS = cancer-specific survival; FU = follow-up; mo = months; n = number of patients; n.r. = not reported; OS = overall survival; RP = radical prostatectomy.

Hay una considerable variación y heterogenicidad entre los estudios en cuanto a la selección del paciente, protocolos de seguimiento y el momento en que se debe aplicar un tratamiento curativo⁷¹. Como consecuencia, en 2019, se realizó un estudio colaborativo internacional, el “DETECTIVE study”, que involucra al personal de salud y a los pacientes, para desarrollar un consenso de las declaraciones en cuanto a todo lo relacionado a los programas de vigilancia activa⁷². Al final, se logró llegar a un consenso en 93 declaraciones, dejando ciertas dudas con respecto a la importancia clínica de la extensión de la enfermedad en la biopsia en pacientes con bajo riesgo y el rol de la resonancia magnética (RMN), en determinar el estadio de la enfermedad y la agresividad como un criterio de inclusión o exclusión.

Es importante mencionar que los criterios de inclusión más utilizados incluyen grupo 1 del ISUP, estadio clínico T1c o T2a, APE < 10ng/ml y PSA-D <0.15ng/ml/cc, basados en biopsias de próstata sistemáticas⁷³. No hubo acuerdo en el consenso acerca del número máximo de fragmentos sistemáticos que pueden presentar cáncer ni el porcentaje máximo que involucre al fragmento, aunque sí hubo reconocimiento de que la enfermedad extensa por RMN debe ser un criterio para excluir a los hombres de V.A, a pesar de que no hay una definición concreta del concepto de enfermedad extensa.

Por su parte, una revisión sistemática y metaanálisis encontró tres variables clínico – patológicas, las cuales fueron asociadas significativamente con la reclasificación, PSA-D alto, > 2 fragmentos positivos (en biopsia sistemática) y pacientes con descendencia afroamericana⁷⁴. Así como hay variables que influyen en la reclasificación, también hay múltiples factores que se han asociado a bajas tasas de reclasificación y largas sobrevividas libres de progresión; dentro de estos factores, hay pacientes con RMN negativa al inicio o durante el seguimiento, PSA-D bajos, velocidad del APE bajo y con biopsia confirmatoria o de seguimiento negativa que se mantenían más tiempo en un programa de vigilancia activa.

Con respecto a los test de la línea germinal, recientemente, un consenso multidisciplinario acordó que el testeo del gen BRCA2 era recomendado en pacientes con historia familiar de cáncer de próstata, mama y ovario, sin embargo, hoy en día, no hay ninguna enunciación de que

estos pacientes con tales alteraciones genéticas deban ser excluidos de programas de vigilancia activa.

Basados en el consenso de expertos del grupo de estudio DETECTIVE, las estrategias de seguimiento deberían basarse en realizar TR (al menos una vez cada año), medición del APE (al menos una vez cada 6 meses) y biopsias repetidas. También, se acordó que la progresión del APE o cambios en la cinética por sí solas no deben llevar a la reclasificación, solamente si estos cambios se acompañan de cambios histológicos en una biopsia repetida⁷⁵.

7.3 Resonancia Magnética Multiparamétrica

En las últimas décadas, el desarrollo de nuevos escáner de RMN y la adquisición de nuevas secuencias diagnósticas permitió que este método diagnóstico fuera cada vez más útil en la identificación y caracterización de las lesiones prostáticas sospechosas de malignidad. La RMN con contraste dinámico ha mostrado una alta precisión, del 87-90 % para la detección del cáncer, y otras enfermedades como la prostatitis y los nódulos de hiperplasia prostática benigna, que pueden producir falsos negativos⁷⁶.

En 2012, la sociedad europea de radiología urogenital (siglas en inglés ESUR: European Society of Urogenital Radiology) desarrolló la clasificación del Sistema de Información y Reporte de las Imágenes de Próstata (PIRADS, por sus siglas en inglés), un sistema de puntuación utilizado para el informe de las imágenes de la próstata en la RMN⁷⁸, creado con el objetivo de estandarizar el formato de reportaje de este estudio, de promover un valor diagnóstico de la RMNmp y facilitar la comunicación y el entendimiento entre clínicos y radiólogos⁸⁰.

No obstante, PIRADS V1 (versión 1) tuvo limitaciones debido a la rápida evolución de la RM y, por esto, en 2015, la ESUR y el Colegio Americano de Radiología (sigla inglés ACR: American College of Radiology) actualizaron y mejoraron la clasificación. Este esfuerzo resultó en el desarrollo del PI-RADS V2 (versión 2)⁷⁸. La clasificación actual PIRADS se basa en la escala de cinco puntos de Likert y debe de incluir un esquema gráfico de la próstata con 16-27 regiones, el diámetro máximo de la lesión más grande encontrada y, finalmente, el puntaje PIRADS

individual para cada lesión descrita (en rango de 1-5), de acuerdo con la probabilidad de presencia de CaPcs⁸¹.

En el ensayo clínico randomizado multicéntrico y de no inferioridad publicado en el 2018, denominado “Evaluación de la Próstata para Enfermedad Clínicamente Importante: Muestra usando Guía por Imágenes o no” o “PRECISION” -por sus siglas en inglés-, muestra una población de 500 pacientes con sospecha de cáncer de próstata, a los cuales no se les ha realizado nunca una biopsia de próstata. Este ensayo randomiza a los pacientes en dos brazos, uno en el que se realizaron RMN y, dependiendo de los hallazgos, si se encontraba lesión, se le realizaba biopsia de próstata dirigida versus los pacientes a los que se les realizaba biopsia de próstata estándar guiado por ultrasonido.

Cabe destacar que las características de los pacientes eran muy similares en ambos grupos, con un APE medio de 6ng/ml y la gran mayoría no presentaba alteraciones en el TR. Los resultados indicaron que, en el brazo donde se había realizado RMN y biopsia guiada, había más tumores clínicamente significativos, ISUP grado 2 o mayor en 95 pacientes (38 %) y solamente en 64 pacientes (26 %), en aquellos en los que se les realizó una biopsia sistemática estándar (Intervalo de confianza 95 % [IC]; p:0.005). También, hubo una diferencia clínicamente significativa en la detección de tumores clínicamente insignificantes, donde fue mucho más frecuente en los pacientes que se sometieron solamente a biopsia estándar, en comparación a las biopsias dirigidas por RMN (Intervalo de confianza 95 % [IC]; p: 0.001)⁷⁷.

En el caso de las biopsias dirigidas por RMN, claramente mejoran la detección de tumores ISUP 2 o mayores y esta mejoría es más notable en el contexto de biopsia repetida y principalmente con niveles de APE mayores a 10ng/ml. Dos ensayos clínicos mostraron que adicionar a la biopsia guiada por RMN una biopsia sistemática mejoraba la detección de tumores clínicamente significativos⁸².

Por otro lado, en el estudio “Imágenes de la Resonancia Magnética en la Vigilancia Activa” o ASIST -por sus siglas en inglés-, se randomizó a hombres en vigilancia activa, en las cuales se programó la biopsia confirmatoria; en un brazo esta biopsia, se realizó de forma guiada con

RMN + biopsia sistémica versus solamente biopsia sistémica. Tras 2 años de seguimiento, se encontró que el uso de la RMN antes de la biopsia confirmatoria resultó en menores fallos en la vigilancia y menores pacientes que progresaban a un grupo ISUP 2 o mayor. También, se determinó la importancia de la biopsia sistémica, por lo que se recomienda realizar las dos; tanto así que el consenso de expertos del estudio DETECTIVE determinó que los pacientes elegibles para vigilancia activa a los que se les realizó biopsia guiada por RMN + biopsia sistémica no requieren biopsia de confirmación.

Por lo anterior, la RMN ha sido una herramienta valiosa en el diagnóstico del cáncer de próstata, para evitar el sobretratamiento y disminuir la necesidad de realizar biopsias innecesarias, así como aumentar la probabilidad de diagnosticar tumores que pueden presentar un comportamiento agresivo e influir en la decisión de mantener a un paciente en un programa de vigilancia activa; esto con la limitante de la reproducibilidad entre los lectores que sigue siendo moderada en el mejor de los casos, la cual limita su amplio uso por radiólogos no dedicados a esta técnica de imagen⁸³.

Marco metodológico

1. Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, basado en la revisión de 963 expedientes clínicos físicos, la plataforma de EDUS y la base de datos del Servicio de Urología de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el año 2019.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Expectativa de vida mayor a 15 años
2. APE menor o igual a 10ng/ml
3. Estadio clínico menor o igual a T2a
4. Tumores Grado 1 del ISUP
5. Aceptación del paciente del programa de vigilancia activa

Los criterios de exclusión fueron dos:

1. Expectativa de vida menor a 15 años
2. Pacientes que rechazaron la inclusión en vigilancia activa

De los 963 expedientes valorados, se excluyó a 4 pacientes, porque presentan una expectativa de vida menor a 15 años.

La información se recopiló a través de una hoja de recolección de datos con las diferentes variables de estudio (Anexo 1) y, con base en la información obtenida, se determinó el perfil demográfico y clínico de los pacientes. A partir de la información obtenida y su análisis comparativo con la literatura actual, se plantearon una serie de recomendaciones para la adecuada selección y seguimiento de los pacientes sometidos a vigilancia activa, así como se anotan las conclusiones a las que se llegan posteriores al análisis dado.

2. Definición de las variables

1. Densidad del APE (PSA-D): calculada dividiendo el valor del APE total entre el volumen de la próstata
2. Volumen prostático: estimación mediante fórmula elipsoide durante la realización de la biopsia prostática
3. Edad en años al momento del diagnóstico
4. Fecha de ingreso y de salida del programa de vigilancia activa
5. Tiempo total en vigilancia activa
6. APE en el momento del diagnóstico
7. TR al momento del diagnóstico
8. Fecha de la primera biopsia: fecha de la realización de la biopsia diagnóstica
9. Fecha de la segunda biopsia: corresponde a la fecha de la realización de biopsia confirmatoria
10. Fecha de tercera o más biopsias: fecha de realización de biopsias de seguimiento
11. Datos patológicos de las biopsias realizadas
12. APE asociados a biopsias de seguimiento
13. Método diagnóstico y razón por la cual se realizó la biopsia
14. Motivo de la reclasificación anatomopatológica
15. Tipo de tratamiento curativo aplicado
16. Biopsia de la pieza quirúrgica en pacientes tratados con cirugía
17. APE control posterior al tratamiento curativo
18. Recidiva bioquímica en los pacientes que recibieron tratamiento curativo
19. Biopsias previas
20. Metástasis
21. Muerte
22. Causa de muerte

Resultados

1. Características de los pacientes

Se realizó la revisión de 20 expedientes clínicos de pacientes que tenían indicación de vigilancia activa como tratamiento para el cáncer de próstata localizado en el servicio de Urología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. De estos, se seleccionaron 16 casos, según los criterios de inclusión para la investigación.

Por su parte, el intervalo de edad de los participantes -al momento del diagnóstico- osciló entre los 54 y los 73 años, para un promedio de edad de 65.6 años (DE ± 7), con un promedio de APE de inicio de 5.95ng/ml (DE 3.59ng/ml) y el 75 % no presentaba un tumor clínicamente palpable al tacto rectal (T1c).

Cabe destacar que 11 pacientes tuvieron un seguimiento por más de 5 años y 4 pacientes se mantuvieron en vigilancia activa por 10 años o más. La media de seguimiento desde el diagnóstico del cáncer fue de 5.18 años. Además, dentro de los 16 pacientes, solo uno falleció durante la vigilancia por causas ajenas al cáncer de próstata, 5 pacientes recibieron tratamiento curativo por reclasificación histológica y ninguno presentó lesiones metastásicas durante su seguimiento.

A su vez, de los 16 pacientes incluidos en el programa de vigilancia activa, ninguno era de raza afroamericana y solamente 3 pacientes tenían antecedentes heredo-familiares, 2 por cáncer de próstata y 1 por cáncer de mama.

Asimismo, todos los pacientes eran catalogados con cáncer de próstata localizado de bajo o muy bajo riesgo, según el sistema de estratificación de la NCCN dado por el estadio clínico, el grupo de ISUP, el APE, la densidad del APE y el número de fragmentos involucrados y el porcentaje de la muestra afectada.

Tabla 4. Características de los pacientes

	n (ND)	Media	DE	Mín.	Máx.
Edad (años)	16	65.6	±7	54	73
APE inicio (ng/ml)	16	5.96	±3.59	1.46	15.3
Volumen prostático (cc)	15 (1)	60.57	±33.16	17	123
DPSA (ng/ml/cc)	15 (1)	0.11	±0.12	0.02	0.52

DE: desviación estándar. DPSA: densidad del APE

ND: dato no disponible

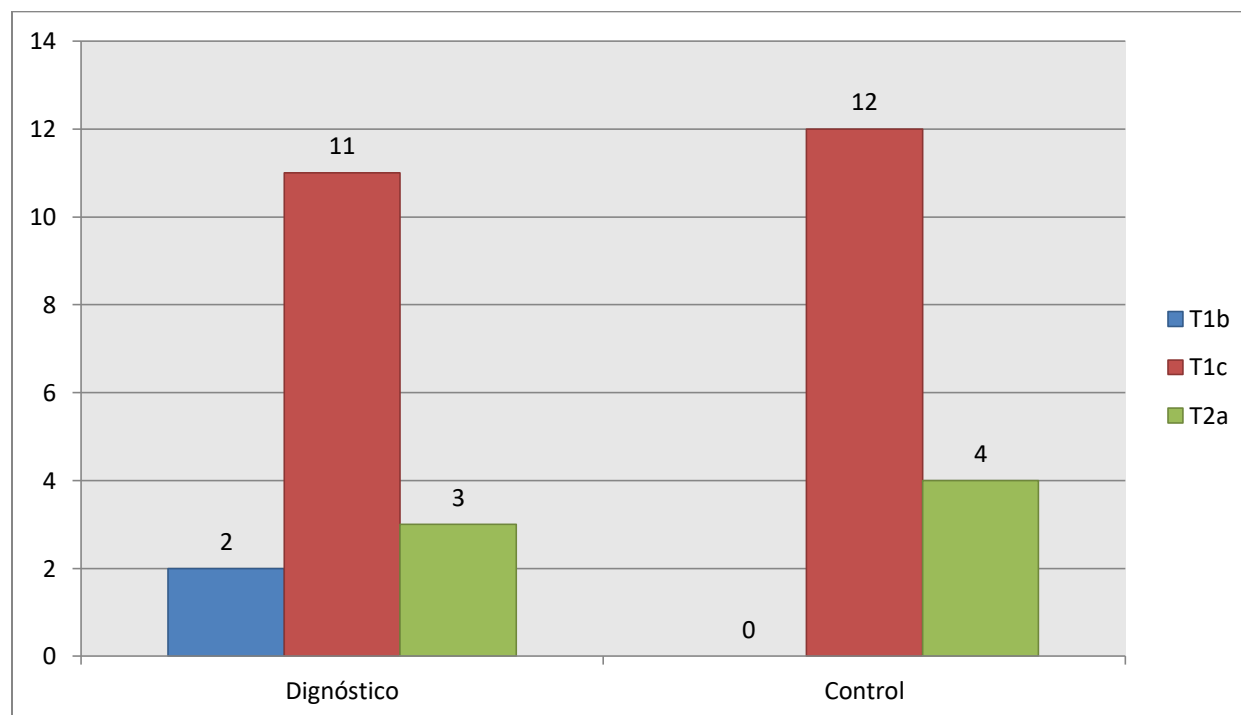
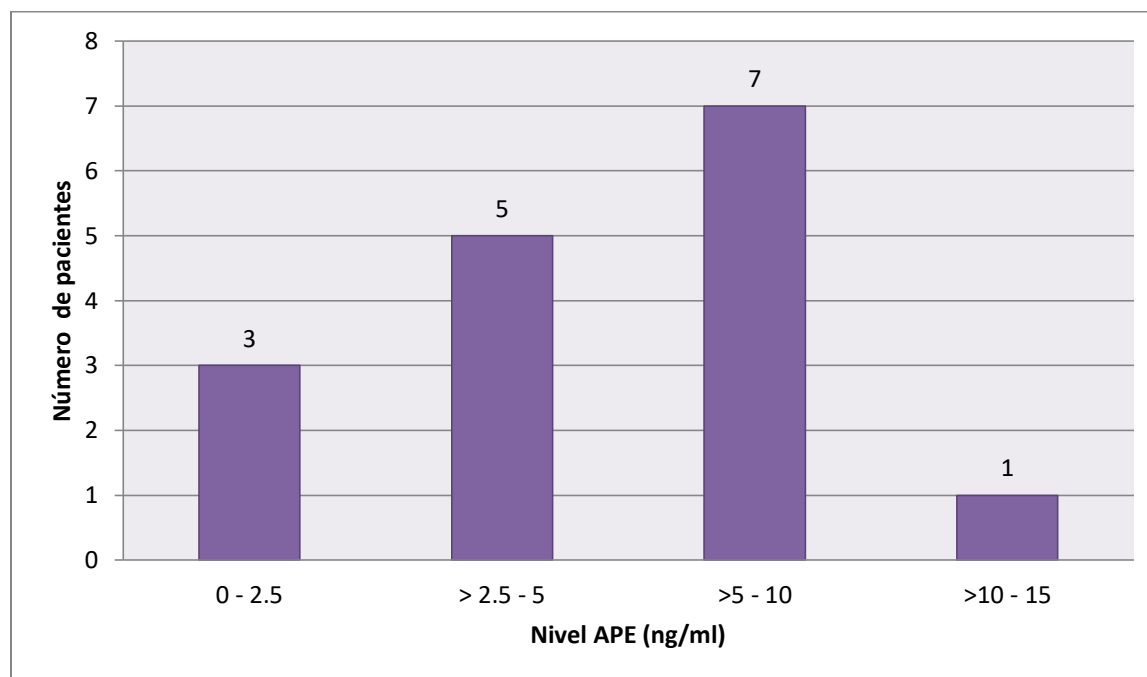
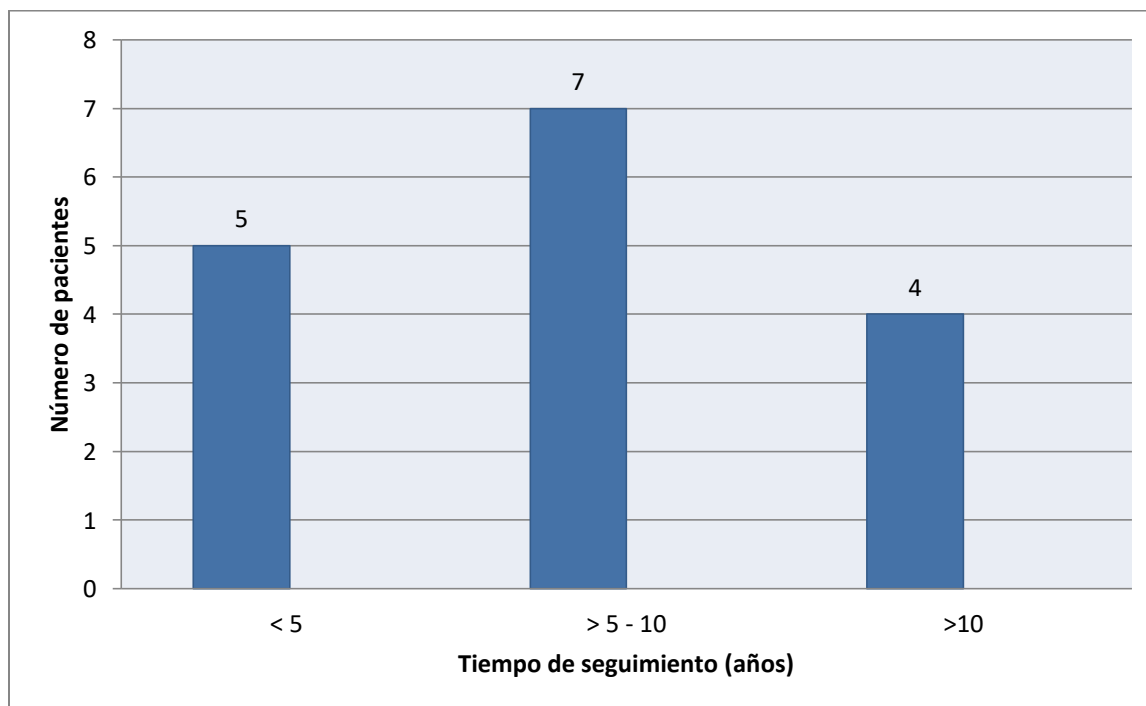
Figura 1. Estadio clínico

Figura 2. APE al momento del diagnóstico**Figura 3.** Tiempo en vigilancia activa

2. Evaluación anatomopatológica de las biopsias

La principal causa por la que los pacientes se realizaron la biopsia de próstata inicialmente fue por presentar un APE elevado en sangre y 2 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de próstata de forma incidental (RTU-P y ATV). Sobresale que todos los pacientes tuvieron un puntaje de Gleason igual a 6 en la biopsia inicial y el 25 % de los pacientes tuvo afectación de la muestra en menos de 50 %.

Dentro de las biopsias confirmatorias, al 81.2 % de los pacientes se le realizó al año o antes y un a 18 % después del año. La principal causa de la biopsia confirmatoria fue por control, aunque a un paciente se le documentó progresión clínica (TR) y de APE, por lo que se le envió a realizar la biopsia de próstata. Dentro de las biopsias posteriores de seguimiento, la principal causa de la realización fue por control, seguido de por aumento del APE y el tiempo promedio de espera entre la biopsia confirmatoria y la primera de seguimiento fue de 1.8 años, con intervalos de 1 a 4 años.

El resultado patológico de la biopsia de confirmación demostró que la mayoría son negativas; un 25 % tuvo progresión en la biopsia y el 12.5 % se mantuvo igual, con puntaje de Gleason igual a la biopsia previa. La primera biopsia de seguimiento se realizó en promedio 1.8 años después de la biopsia confirmatoria; la principal motivación de la realización de esta biopsia fue por control. Dentro de los resultados patológicos, el 72.7 % tuvo un resultado negativo y un 18 % presentó progresión en la biopsia.

A su vez, la probabilidad de que un paciente salga de vigilancia activa en relación con cada biopsia era cada vez menor, conforme aumentaba el número de biopsias. En la primera biopsia confirmatoria, la probabilidad es del 66.6 %, mientras que -en la segunda biopsia (de seguimiento)- fue del 33.3 %. Los pacientes que se realizaron tercera o cuarta biopsia no mostraron alteraciones que ocasionaran la suspensión de la vigilancia.

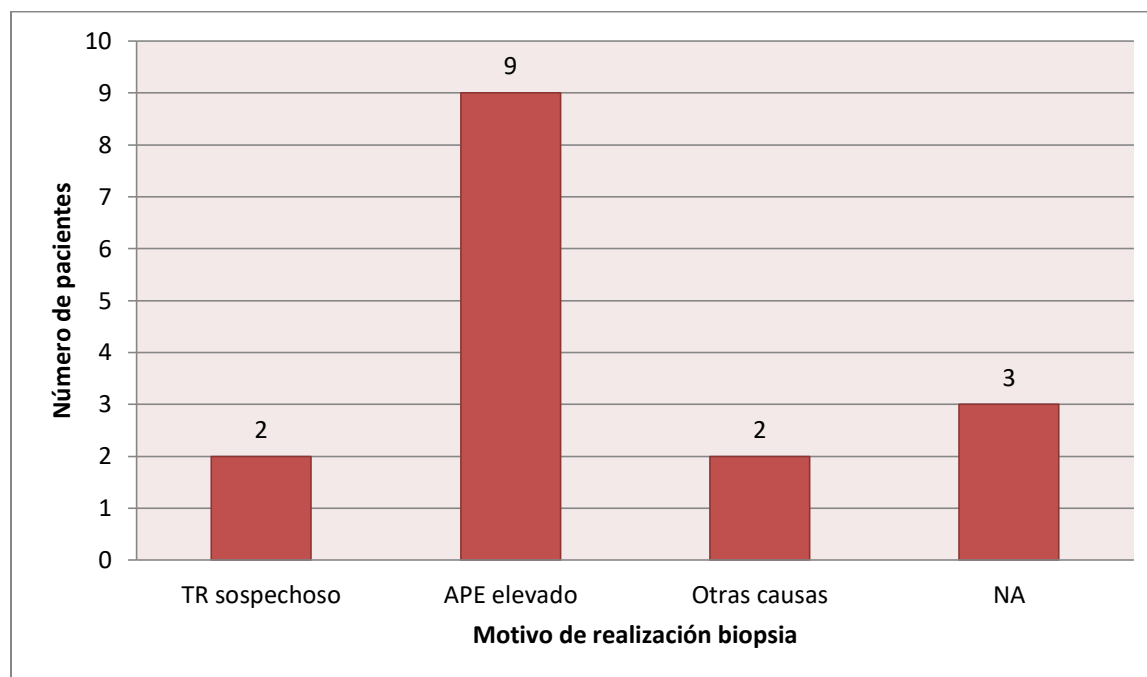
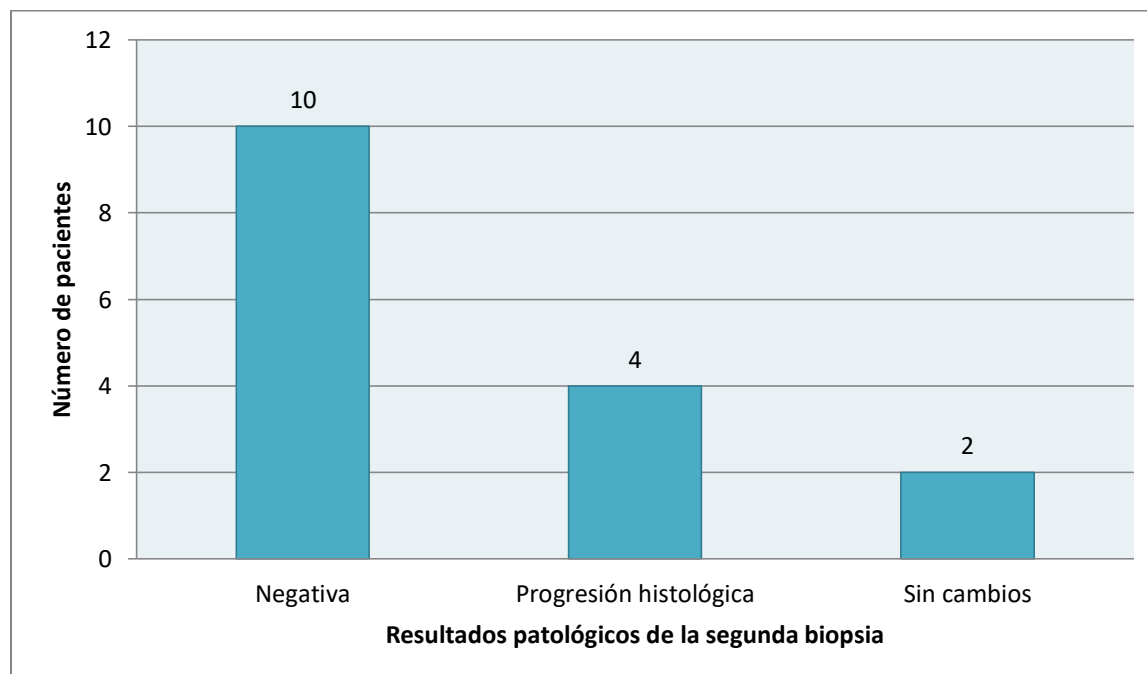
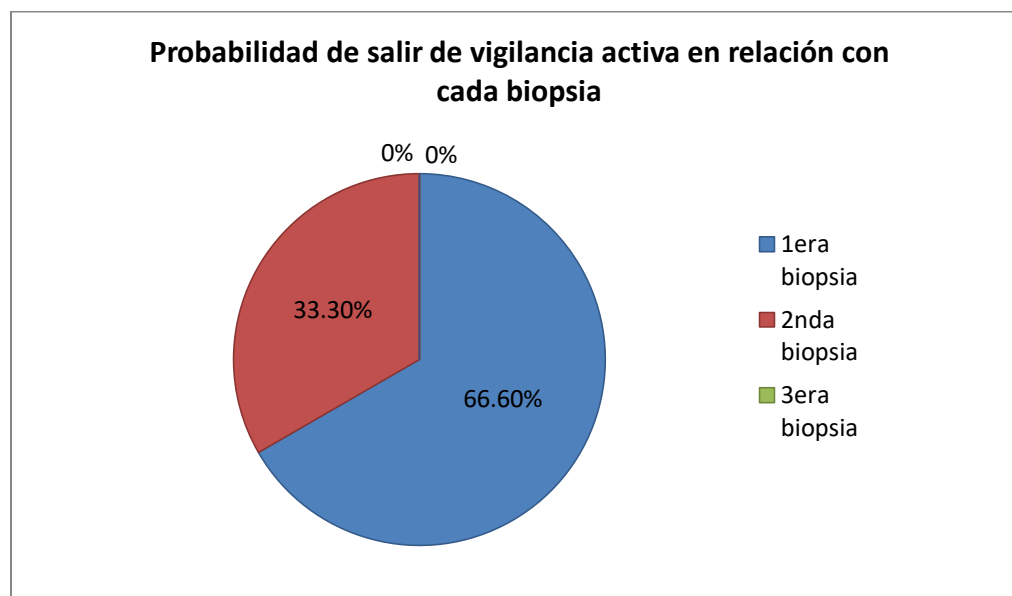
Figura 4. Motivo de la realización de la biopsia inicial**Figura 5.** Resultados patológicos en la biopsia de confirmación

Figura 6. Probabilidad de salir de vigilancia activa en relación con cada biopsia



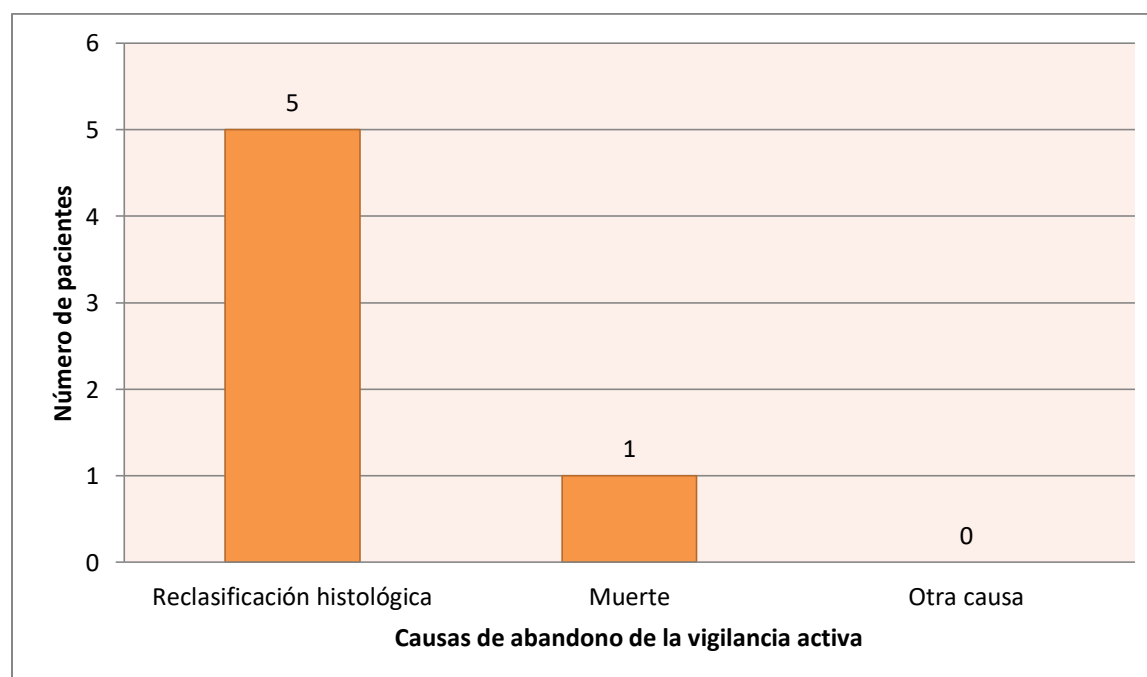
3. Pacientes que se intervinieron

De los 16 pacientes, 6 se sacaron del protocolo de vigilancia activa, 5 para recibir un tratamiento curativo y 1 porque falleció por causas ajenas al cáncer de próstata. La principal causa del abandono del programa de vigilancia activa fue por reclasificación histológica o progresión en la biopsia de control. De estos pacientes, uno tenía un AHF importante, donde el abuelo materno falleció por cáncer de próstata y la madre tuvo cáncer de mama; ninguno tenía un tumor clínicamente palpable, presentaban un APE entre 5-10ng/ml y la densidad del APE promedio de estos pacientes fue de 0.16ng/ml/cc.

De los pacientes que recibieron tratamiento curativo, 2 pasaron por radioterapia, 1 se sometió a una prostatectomía, 1 todavía no ha tomado la decisión del tratamiento a someterse y otro eligió radioterapia (sin embargo, no la ha iniciado por un retraso en la realización de estudios de extensión). De esta manera, solo 3 pacientes han recibido algún tipo de tratamiento curativo, de los cuales ninguno ha presentado recidiva bioquímica -por el momento-, ni ha fallecido a causa de la enfermedad.

Es importante decir que al paciente de la prostatectomía le reportaron en la pieza quirúrgica un AAC Gleason 3+3:6 en el 20 % de la muestra, sin datos de infiltración de vesículas seminales, ni márgenes quirúrgicos y, por el momento, mantiene APE indetectables. Uno de los pacientes se sometió a radioterapia recibió una dosis total de 60GY y análogos por 6 meses, y tuvo APE nadir de 0.02ng/ml, con un APE actual de 0.36ng/ml. Respecto al otro paciente que se sometió a radioterapia, no hay datos en el expediente acerca de la dosis de radioterapia aplicada.

Figura 7. Motivos de abandono del programa de vigilancia activa



4. Resultados oncológicos

Hoy en día, 15 de los 16 pacientes están vivos, un paciente falleció durante el programa de vigilancia activa por neumonía secundario al virus del Sars-cov-2 (COVID-19) y no por cáncer de próstata, por lo que la supervivencia cáncer específica fue del 100 %, al igual que la supervivencia libre de progresión en los pacientes que ameritaron un tratamiento curativo.

La supervivencia libre de tratamiento de los pacientes en vigilancia activa, es decir, aquellos en los que no se aplicó tratamiento radical a lo largo del tiempo de seguimiento, fue del 60 % a los 2

años, 20 % a los 4 años y 20 % a los 5 años. Además, a ningún paciente se le documentó metástasis, por lo que la supervivencia libre de metástasis también fue del 100 %.

Figura 8. Porcentaje de supervivencia libre de tratamiento

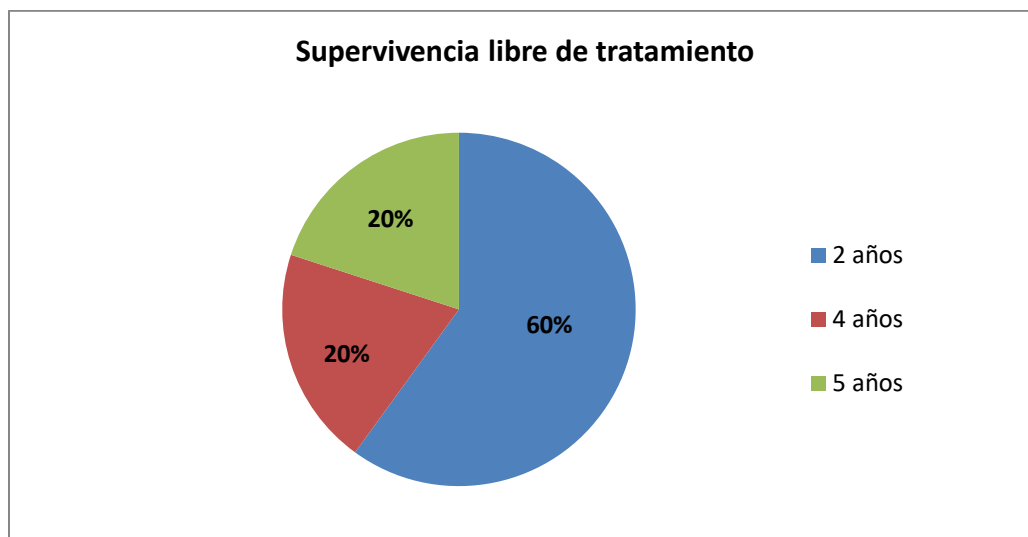
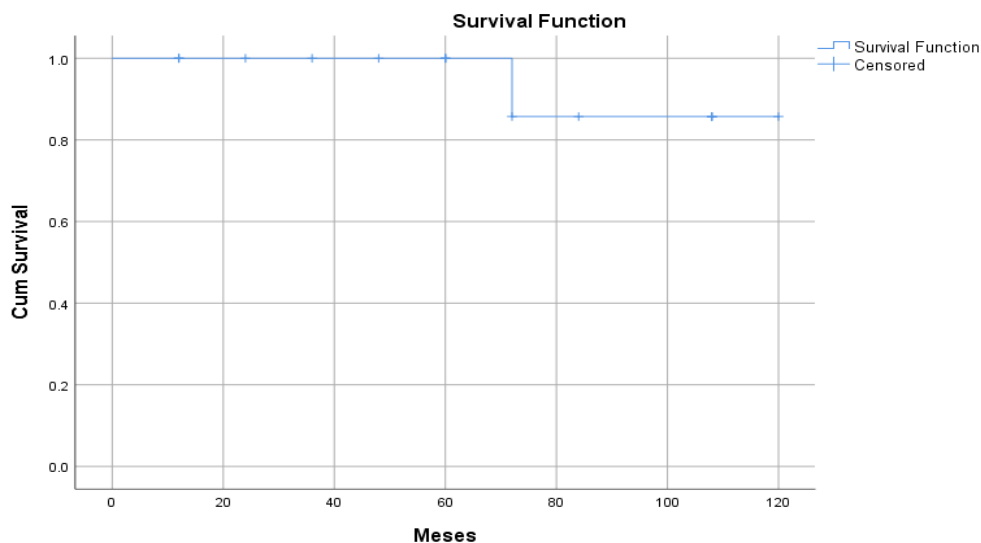


Figura 9. Estimación de supervivencia según curvas de Kaplan Meier



Discusión

Cada vez más se aumenta la aceptación de la vigilancia activa como un abordaje seguro en los pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. Los resultados del presente estudio evaluaron, de forma retrospectiva, los resultados oncológicos, así como también demográficos y clínicos de los pacientes sometidos a vigilancia activa en el servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia. Es importante tener una estadística de estos pacientes en el contexto nacional, ya que -a diferencia de otros países pioneros de esta modalidad terapéutica-, en Costa Rica hay ciertas limitaciones con respecto al sistema de salud pública, los cuales pueden modificar los resultados y limitar la posibilidad de realizar este tipo de abordaje conservador.

Además, con el presente estudio, se pretende tener datos actualizados de los pacientes sometidos a vigilancia activa, para poder compararlos con los resultados a nivel internacional y así -de manera más objetiva- contar con un sustento para poder aplicar este tipo de modalidad en Costa Rica e incluso poder realizar un protocolo de vigilancia activa dentro de los servicios urológicos del país, tomando en cuenta las limitaciones propias, para unificar conceptos y criterios en una adecuada base de datos, que se pueda volver a analizar en un futuro; todo bajo el sustento bibliográfico basado en la evidencia conformada por múltiples ensayos y por las guías prácticas para el manejo de cáncer de próstata de reconocidas sociedades urológicas y oncológicas internacionales.

Por su parte, varios ensayos clínicos han investigado la vigilancia activa en los tumores órgano confinado. La mayoría de estudios cuentan con un importante número de pacientes y con seguimientos medios de más de 5 años; los resultados obtenidos han mostrado una alta supervivencia cáncer específica y de supervivencia libre de metástasis. Aproximadamente, 1/3 de los pacientes presentan progresión en la biopsia.

En este trabajo, se contó con una media de seguimiento de 5.18 años, sin embargo, la población total estudiada fue muy poca y esto puede indicar que la vigilancia activa como modalidad de tratamiento no es muy aceptada por los urólogos del país, ya que -de 963 pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata- solamente 16 se incluyeron en un programa de vigilancia. Con

esta limitante y debido a que desafortunadamente no se cuenta con una base de datos como tal, se observó que la tasa de supervivencia libre de metástasis y cáncer específica fue igual de alta que lo visto en los ensayos clínicos más grandes, con porcentaje similar de pacientes que recibieron tratamiento curativo en comparación a la literatura internacional (31 % versus 39.3 %).

Aunado a lo anterior, otra limitante del contexto costarricense es que no todas las biopsias de próstata pueden ser valoradas por un uropatólogo, de hecho, ninguno de los ensayos clínicos o estudio menciona que las biopsias deben ser analizadas por un solo patólogo ni que haya sido un uropatólogo; sin embargo, sí es importante el adecuado reporte de la biopsia, ya que es un determinante fundamental para definir el tratamiento⁸⁴. Para esto, es necesario incluir el número de fragmentos positivos y el porcentaje de afectación en cada uno de los fragmentos⁸⁵, algo con lo que la mayoría de reportes de las biopsias -en el presente estudio- no contaba.

Finalmente, basado en los resultados obtenidos de este estudio, se proponen algunas recomendaciones para la inclusión de pacientes en un programa de vigilancia activa en el país, tomando en cuenta las limitaciones que se pueden presentar en relación con el sistema de salud pública costarricense. Los protocolos de seguimiento, como se mencionó anteriormente, son muy heterogéneos y varían de forma importante entre los ensayos clínicos, por lo que se recomienda seguir las indicaciones realizadas por el consenso de expertos en el estudio DETECTIVE.

Recomendaciones

1. Realizar densidad del APE a todos los pacientes.
2. En la historia clínica, preguntar por Antecedente Heredo Familiar por cáncer de próstata, mama y ovarios; en caso de ser positivo por alguno de estos, realizar valoración genética para descartar mutaciones de la línea germinal.
3. Biopsia confirmatoria: realizar al año y se debe realizar, además, biopsia por saturación (>20 cores).
4. A pacientes de raza negra, se les debe explicar muy bien los riesgos de progresión de la enfermedad y de presentar una enfermedad más agresiva.
5. En caso de ser posible, realizar RMN antes de la primera biopsia o antes de la biopsia de confirmación.

6. Utilizar biomarcadores en pacientes de bajo riesgo, pero con tumores de alto volumen (muchos cilindros afectados).
7. La biopsia debe ser reportada con patrón histológico predominante, puntaje de Gleason y grupo ISUP, cantidad de cilindros comprometidos, porcentaje y/o milímetros comprometidos de cada cilindro y describir si hay presencia de invasión perineural, linfovascular y/o extraprostática. En caso de que no esté reportada de esta forma, no debería incluirse al paciente en un programa de vigilancia activa.
8. No es necesario que la biopsia sea reportada por un uropatólogo, sin embargo, en caso de dudas, se debe solicitar una segunda opinión.
9. Excluir pacientes temerosos, no convencidos con la vigilancia activa o que el entorno familiar no desea esta modalidad terapéutica.
10. No hay ningún protocolo de seguimiento establecido, pero se recomienda seguir recomendaciones de grupo de estudio DETECTIVE.

Conclusión

Luego de analizar múltiples ensayos basados en la evidencia, se puede decir que la vigilancia activa es una conducta recomendable para pacientes seleccionados con cáncer de próstata localizado. A pesar de los buenos resultados, el principal desafío y talón de Aquiles de la vigilancia activa es la dificultad para detectar aquellos pacientes con focos ocultos de mayor grado histológico y con riesgo de diseminación. Hoy en día, con las nuevas técnicas de imagen y el advenimiento de los test genéticos que permiten identificar mutaciones en la línea germinal, se ha logrado disminuir este riesgo.

En los servicios de urología en el país, la vigilancia activa todavía no es una modalidad terapéutica muy utilizada. A pesar de limitaciones económicas del sistema de salud costarricense que no permiten utilizar ciertas herramientas, seleccionar de forma adecuada a los pacientes al momento del diagnóstico -con una adecuada historia clínica-, un adecuado reporte de patología y usando herramientas prácticas que se pueden realizar en la consulta inicial como la densidad del APE y el volumen prostático, se puede incluir sin temor a pacientes a un programa de vigilancia activa y así disminuir el riesgo de sobretratamiento.

Por otro lado, a pesar de las limitaciones del estudio, principalmente con el número de pacientes incluidos, la media de seguimiento de los pacientes permitió observar resultados que se asemejan a los vistos en la literatura internacional (cabe rescatar que los pacientes en estudio presentaban un cáncer de próstata localizado de bajo o muy bajo riesgo).

Por último, se espera que, en un futuro, este estudio sea un portillo para incitar a la recolección de datos sobre los pacientes que están en un programa de vigilancia activa en los diferentes hospitales del país, siguiendo las recomendaciones previamente indicadas, y así -más adelante- poder analizar los resultados a mediano y largo plazo, y que el país cuente con su propia casuística.

Bibliografía

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory 2020
2. Pinsky, P. F., & Parnes, H. (2023). Screening for Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 388(15), 1405-1414. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2209151>
3. American Cancer Society. *Factas and Figures 2023*. Atlanta GA. 2023
4. Partin, A. W., Peters, C. A., Kavoussi, L. R., Wein, A. J., & Dmochowski, R. R. (2020). *Campbell Walsh Wein Urology: 3-Volume Set*. Elsevier.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277–300
6. Caja Costarricense de Seguro Social (2015), Plan Institucional para la Atención del Cáncer 2015-2018. San José, Costa Rica: Proyecto de Fortalecimiento de la Atención Integral del Cáncer en la Red de la CCSS.
7. INEC-Costa Rica. *Estadísticas vitales, 2020*
8. Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. S., Fouad, M. N., Gelmann, E. P., Kvale, P. A., Reding, D. J., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., Clapp, J. D., Rathmell, J. M., Riley, T. V., Hayes, R. B., Kramer, B. S., Miller, A. B., Pinsky, P. F., . . . Berg, C. D. (2009). Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *The New England Journal of Medicine*, 360(13), 1310-1319.
9. Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L., Recker, F., Paez, A., Määttänen, L., Bangma, C. H., Aus, G., Carlsson, S., Villers, A., Rebillard, X., Van Der Kwast, T., . . . Auvinen, A. (2012). Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *The New England Journal of Medicine*, 366(11), 981-990.
10. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med*. 2016; 374(18):1795–1796.
11. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012; 157(2):120–134.

12. Barocas DA, Mallin K, Graves AJ, et al. Effect of the USPSTF grade D recommendation against screening for prostate cancer on incident prostate cancer diagnoses in the United States. *J Urol*. 2015; 194(6):1587–1593.
13. Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2005; 174(5):1785a8; discussion 1788.
14. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005; 293(17):2095a101.
15. Wei JT, Barocas D, Carlsson S, et al. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline part I: prostate cancer screening. *J Urol*. 2023; 210(1):45-53.
16. Cooperberg, M. R., Erho, N., Chan, J. M., Feng, F. Y., Fishbane, N., Zhao, S. G., Simko, J. P., Cowan, J. E., Lehrer, J., Alshalalfa, M., Kolisnik, T., Chelliserry, J., Margrave, J., Aranes, M., Du Plessis, M., Buerki, C., Tenggara, I., Davicioni, E., & Carroll, P. R. (2018). The Diverse Genomic Landscape of Clinically Low-risk Prostate Cancer. *European Urology*, 74(4), 444-452. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.014>
17. Bryant, A. K., Herschorn, S., Alba, P. R., Murphy, J. D., Martinez, M. E., Natarajan, L., Green, M. D., Dess, R. T., Anglin-Foote, T., Robison, B., DuVall, S. L., Lynch, J. A., & Rose, B. S. (2022). Association of Prostate-Specific Antigen Screening Rates With Subsequent Metastatic Prostate Cancer Incidence at US Veterans Health Administration Facilities. *JAMA Oncology*, 8(12), 1747. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.4319>
18. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:203–13.
19. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415–24.
20. Netto, G. J., Amin, M. B., Comperat, E., Gill, A. J., Hartmann, A., Moch, H., Menon, S., Raspollini, M. R., Rubin, M. A., Srigley, J. R., Tan, P. H., Tickoo, S. K., Tsuzuki, T., Turajlic, S., Cree, I., & Berney, D. M. (2022). Prostate Adenocarcinoma Grade Group 1: Rationale for Retaining a Cancer Label in the 2022 World Health Organization Classification. *European Urology*, 83(4), 301-303.
21. Eggener, S. E., Scardino, P. T., Walsh, P. C., Han, M., Partin, A. W., Trock, B. J., Feng, Z., Wood, D. A., Eastham, J. A., Yossepowitch, O., Rabah, D. M., Kattan, M. W., Yu, C.,

- Lotan, Y., & Stephenson, A. J. (2011). Predicting 15-Year Prostate Cancer Specific Mortality After Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology*, 185(3), 869-875.
22. Labbate, C., Paner, G. P., & Eggener, S. E. (2021). Should Grade Group 1 (GG1) be called cancer? *World Journal of Urology*, 40(1), 15-19.
23. Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(11):2303–2310.
24. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of prostate cancer (PDQ®): health professional version. PDQ cancer information summaries. National Cancer Institute (US): Bethesda, MD; 2002 [Available at].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82221/> [2002].
25. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576.
26. Bratt, O., et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108.
27. Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385.
28. Nyberg, T., et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*, 2020. 77: 24.
29. Castro, E., et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 186.
30. Page, E. M., Bancroft, E., Brook, M. N., Assel, M., Battat, M. H. A., Thomas, S. A., Taylor, N., Chamberlain, A., Pope, J., Raghallaigh, H. N., Evans, D. G., Rothwell, J., Maehle, L., Grindedal, E. M., James, P. A., Mascarenhas, L., McKinley, J., Side, L., Thomas, T. A., . . . Eeles, R. A. (2019). Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *European Urology*, 76(6), 831-842.
31. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13(6):607–615.

32. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132.
33. Yang L, Drake BF, Colditz GA. Obesity and other cancers. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4231–4237.
34. De Nunzio C, Albisinni S, Freedland SJ, et al. Abdominal obesity as risk factor for prostate cancer diagnosis and high grade disease: a prospective multicenter italian cohort study. *Urol Oncol*. 2013;31(7):997–1002.
35. Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? *Eur Urol*. 2013; 63(5):810–820.
36. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049.
37. Zhang, M., et al. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*, 2016. 4: 745
38. Allen, N.E., et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108.
39. Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*, 2015. 193: 80.
40. Kramer, B.S., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 1502.
41. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12(8):619–633.
42. Flocks, R. H. (1937). The Arterial Distribution Within The Prostate Gland: It's RoLe In Transurethral Prostatic Resection. *The Journal of Urology*, 37(4), 524-548.
43. Shah, R. B., & Zhou, M. (2011). *Prostate Biopsy Interpretation: An Illustrated Guide*. Springer Science & Business Media.
44. Shah, R. B., & Zhou, M. (2011). *Prostate Biopsy Interpretation: An Illustrated Guide*. Springer Science & Business Media.
45. Farré, X. (2017). Nueva clasificación del cáncer de próstata basada en grados de grupos pronósticos. *Revista Cubana de Urología*, 6(1), 25-38.

46. Netto, G. J., Amin, M. B., Comperat, E., Gill, A. J., Hartmann, A., Moch, H., Menon, S., Raspollini, M. R., Rubin, M. A., Srigley, J. R., Tan, P. H., Tickoo, S. K., Tsuzuki, T., Turajlic, S., Cree, I., & Berney, D. M. (2022b). Prostate Adenocarcinoma Grade Group 1: Rationale for Retaining a Cancer Label in the 2022 World Health Organization Classification. *European Urology*, 83(4), 301-303.
47. Bolaños Morera, Pamela, & Chacón Araya., Carolina. (2017). Escala patológica de Gleason para el cáncer de próstata y sus modificaciones. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(1), 237-243.
48. Srigley, J., Delahunt, B., Egevad, L., Samaratunga, H., Yaxley, J., & Evans, A. (2016). One is the new six: The International Society of Urological Pathology (ISUP) patient-focused approach to Gleason grading. *Canadian Urological Association*, 10(9-10), 339-341.
49. Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., & Humphrey, P. A. (2015). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(2), 244-252.
50. Sade, J. P. (2014). Cáncer de próstata resistente a la castración. Heterogeneidad tumoral y selección de tratamientos. *Revista Argentina de Cancerología*, Volumen XLII(1-2014), 21.
51. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. (2020). European Association of Urology guidelines.
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. (2022, 16 septiembre). NCCN.org.
53. Martínez, L., & Domenech, F. (s. f.). Marcadores Biomoleculares en Cáncer de Próstata: Uso Clínico [Trabajo monográfico de post grado]. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela Universidad de la REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY Montevideo - Uruguay.
54. Parekh, A mul instuonal prospecve trial in the USA confirms that the 4kscore accurately idenfies men with high-grade prostate cancer, 2014, *Eur Urol*.
55. Leyten , Idenficao of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer, ,2015, *Clinical Cancer Research*

56. Stewart, Clinical Utility of an Epigenetic Assay to Detect Occult Prostate Cancer in Histopathologically Negative Biopsies: Results of the MATLOC Study, 2013, *J Urol*.
57. Cooperberg, Development and validation of the biopsy-based genomic prostate score (GPS) as a predictor of high grade or extracapsular prostate cancer to improve patient selection for active surveillance, Paper presented at: American Urological Association Annual Meeting, Abstract 2131
58. - Badani, The Impact of the Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS) on Initial Treatment Recommendations for Men with Newly Diagnosed Clinically Low-risk Prostate Cancer, Poster Handout, 2014.
59. Naji, L., et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2018. 16: 149.
60. Zelic, R., Garmo, H., Zugna, D., Stattin, P., Richiardi, L., Akre, O., & Pettersson, A. (2020). Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *European Urology*, 77(2), 180-188.
61. Omri, N., et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*, 2020. 80: 1444.
62. Yusim, I., et al. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep*, 2020. 10: 20015.
63. Herrera-Caceres, J.O., et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J*, 2020. 14: E453.
64. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117.
65. Tan, D.S., et al. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 91.
66. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer*, 2006. 107: 75.
67. Choo, R., Klotz, L., Danjoux, C., Morton, G., DeBoer, G., Szumacher, E., Fleshner, N., Bunting, P., & Hruby, G. (2002). Feasibility Study: Watchful Waiting For Localized Low To Intermediate Grade Prostate Carcinoma With Selective Delayed Intervention Based

- On Prostate Specific Antigen, Histological And/Or Clinical Progression. *The Journal of Urology*, 167(4), 1664-1669.
68. Fleming, C., Wasson, J. H., Albertsen, P. C. et al: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA*, 269: 2650, 1993.
 69. Bul, M., Zhu, X., Valdagni, R., Pickles, T., Kakehi, Y., Rannikko, A., Bjartell, A., Van Der Schoot, D. K., Cornel, E. B., Conti, G., Boevé, E. R., Staerman, F., Vis-Maters, J. J., Vergunst, H., Jaspars, J. J., Strölin, P., Van Muilekom, E., Schröder, F. H., Bangma, C. H., & Roobol, M. J. (2013). Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *European Urology*, 63(4), 597-603.
 70. De la Parra Sanchez, I., Gomez Rivas, J., Moreno Sierra, J., Remmers, M., Boeve, E., Valdagni, R., & Roobol, M. (s. f.). Evaluación del estudio PRIAS tras 15 años: más de 1000 hombres en vigilancia activa en seguimiento en la práctica clínica diaria. Asociación Española de Urología. LXXXVI Congreso Nacional de Urología Granada-Jaén, 24 al 26 de mayo de 2023, Granada-Jaén, España.
 71. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 312.
 72. Lam, T. B., MacLennan, S., Willemse, P. M., Mason, M. D., Plass, K., Shepherd, R. K., Baanders, R., Bangma, C. H., Bjartell, A., Bossi, A., Briers, E., Briganti, A., Buddingh, K. T., Catto, J. W., Colecchia, M., Cox, B., Cumberbatch, M. G., Davies, J. K., Davis, N. F., . . . Mottet, N. (2019). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *European Urology*, 76(6), 790-813.
 73. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*, 2014. 109: 830.
 74. Petrelli, F., et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2016. 91: 136.

75. Yerram, N.K., et al. Magnetic Resonance Imaging-Targeted and Systematic Biopsy for Detection of Grade Progression in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol*, 2021. 205: 1352.
76. A. Sivaraman, R. Sanchez-Salas, M. Castro-Marin, et al... Evolución de las técnicas de biopsia prostática. Mirando hacia atrás en un viaje significativo. *Actas Urol Esp*. 2016; 40(8):492-498.
77. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L. A., Vaarala, M. H., Briganti, A., Budäus, L., HELLAWELL, G., Kaplan, R., Roobol, M. J., Eggener, S. E., Ghei, M., Villers, A., Bladou, F., Villeirs, G., Viridi, J., Boxler, S., Robert, G., . . . Ahmed, H. U. (2018). MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England Journal of Medicine*, 378(19), 1767-1777.
78. Miguel A. Bergero, Pablo F. Martínez, Jan P. Radtke, et al... Biopsia dirigida por resonancia magnética multiparamétrica en la era de la medicina personalizada. *Arch. Esp. Urol*. 2017; 70 (10): 833-844.
79. Wang R, Wang H, Zhao C, Hu J, Jiang Y, Tong Y, et al. (2015) Evaluation of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detection and Prediction of Prostate Cancer.
80. Lars Boesen. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Dan Med J* 2017; 64(2):B5327.
81. Schoots, I.G., et al. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 122: 946.
82. Toro, A. R. L., Ochoa, J. L., González, C., Hoyos, A. V., & Angel, M. R. (2016). Revisión de biopsias de próstata en un centro de nivel iv de complejidad: ¿realmente hay diferencias? *Urología Colombiana*, 25(3), 214-218.
83. Epstein, J. I., Feng, Z., Trock, B. J., & Pierorazio, P. M. (2012). Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *European Urology*, 61(5), 1019-1024.