Tesis de maestría

Un PSA mayor a 1 ng/ml al año de una adenomectomía prostática es altamente sugerente de cáncer de próstata.





Maestrando: Dr. Diego Barreiro

Directora de tesis de Maestría: Dra. Mariel Fanelli

Co-Director de tesis de Maestría: Dr. Roberto Castera

Agradecimientos

A mi familia, a la que le he robado mucho tiempo para dedicar a esta maestría. A mi mujer Vera,

que soportó mi mal humor cada vez que debía recomenzar o corregir algún capítulo. A mis hijos que

aunque no entienden por que su padre pasaba horas en la computadora lo alentaron para que estudie.

A mis padrinos de Tesis. El Dr. Roberto Castera que me orientó en todos los aspectos urológicos

de esta tesis y muy en especial a la Dra. Mariel Fanelli, que a pesar de la distancia pudo hacerme entender

muchos conceptos y rehacer capítulos enteros con una paciencia inmensurable para corregir todas las

versiones de esta tesis.

Al Dr. José Daniel Lopez Laur por remar contra la corriente y crear una Maestría con un nivel

Internacional en un país lleno de problemas. Gran parte de los contenidos de la maestría lo vi años más

tarde en congresos internacionales de primer nivel como novedades. Siempre nos alentó a estudiar y no

claudicar. Nos abrió la puerta de la Universidad de Cuyo, así como las de su casa con suma generosidad.

Un estudioso incansable que busca nuevos conocimientos en forma permanente y los comparte con

generosidad.

A la Lic. Patricia Dinerstein por la perseverancia y evacuar todas nuestras dudas en forma

permanente las 24 horas y alentarnos a seguir.

Al Dr. Osvaldo Mazza por su espíritu docente y sus clases sobre como hacer una tesis.

<u>7</u>

2

<u>Índice</u>

		Página
Abreviatu	ras	07
Capítulo I:	Introducción	08
I.1.	La Próstata. Perspectiva Histórica	09
I.2.	La Próstata. Reseña anatómica	11
I.3.	Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)	12
	I.3.1. Las cápsulas prostáticas	17
	I.3.2 Cirugía de la HPB	20
	I.3.2.1 Adenomectomía prostática transvesical (ATV)	25
I.4.	Cáncer de Próstata (CAP)	27
	I.4.1. Estadios del cáncer de próstata	28
	I.4.2. El antígeno prostático específico y su uso para detección temprana del CAP	30
	I.4.3. Criterios de D'Amico (grupos de riesgo de progresión)	34
	I.4.4. Biopsia prostática transrectal randomizada ecodirigida	35

Capítulo II: Marco Teórico	37
II.1. Incidencia de cáncer de Próstata luego de una ATV	38
II.2. Valor de PSA para el seguimiento posterior a una ATV	39
Capítulo III: Hipótesis4	12
III.1. Un PSA mayor a Ing/ml al año de una adenomectomía prostática es altamente sugerente de CAP	13
Capítulo IV: Objetivos	14
IV.1. Objetivos primarios	15
IV.1.1. Determinar valor de PSA normal luego de una ATV4	15
IV.1.2. Evaluar la incidencia de cáncer de próstata con un PSA mayor a 1 ng/ml al año de un ATV4	
IV.2. Objetivos Secundarios4	16
IV.2.1 Evaluar la velocidad del PSA en los años posteriores a la ATV4	1 6
IV.2.2. Evaluar las características del CAP posterior una ATV	16
IV.2.3. Evaluar las características de la cápsula prostática	1 7

Capítulo V: Metodología	48
V.1. Diseño experimental	49
V.1.1. Criterios de inclusión	49
V.1.2. Criterios de exclusión	50
V.2. Determinación del PSA al año de la ATV y posteriores	50
V.3. Anatomopatología.	51
V.4. Análisis estadístico	52
Capítulo VI: Resultados	53
VI.1. Pacientes.	54
VI.2. Valor promedio de PSA antes y al año de una ATV. Comparación de medias	56
VI.3. Comparación de grupos de pacientes con PSA>1ng/ml y <1ng/ml al año de la ATV	61
VI.4. Incidencia de cáncer de próstata en pacientes con PSA>1 luego de una ATV. Análisis o valores de corte de PSA	
VI.5. Análisis de valores de corte de PSA menores a 1 ng/ml.Evaluación de valores de corte de > 0,9ng/ml y PSA > 0,8 ng/ml al año de la ATV	
VI.5.1. Análisis de valor de corte de PSA > 0,9 ng/ml al año de la ATV	68
VI.5.2. Análisis de valor de corte de PSA > 0,8 ng/ml al año de la ATV	70

VI.6. Sensibilidad y especificidad de los valores de PSA al año post ATV	71
VI.7. Valor obtenido de la Velocidad del PSA en los años subsiguientes a la ATV	73
VI.8. Incidencia de cáncer de próstata con PSA mayor a 1ng/ml al año de una ATV	76
VI.9. Características de la Cápsula prostática al momento de la ATV	77
VI.10. Características del CAP luego de una ATV	80
Capítulo VII: Discusión	84
VII.1. Discusión	85
Capítulo VIII: Conclusiones	90
VIII.1. Conclusiones	91
Anexo: Cumplimiento de pautas éticas y consentimiento informado	93
Ribliografía	104

Abreviaturas

ACT: Alfal Antiquimiotripsina

ATV: Adenomectomía prostática transvesical.

AUA: American Urolgical Association

CAP: Cáncer de próstata (Solo referencia al Adenocarcinoma de Próstata).

EAU: European Association of Urology

HC: Historia clínica

HPB: Hiperplasia prostática benigna

IC: Intervalo de confianza

IDIM Lanari: Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari (UBA).

kDa: kilo Dalton (unidad de masa atómica)

ng/ml: Nanogramos por mililitro

PCA3: (gen 3 del CAP en orina)

PSA: Antígeno prostático específico (*Prostate Specific Antigen*). También se refiere al PSA total.

PSAD: Prostatic Specific Antigen Density (densidad del PSA)

PSA Libre: Índice en porcentaje entre el PSA libre y el PSA total

PSA PHI: Variante del PSA (*Prostate Health Index*)

PSAV: Velocidad del PSA (*Prostate Specific Antigen Velocity*).

RTUP: Resección prostática transuretral.

SAU: Sociedad Argentina de Urología

TUNA: Ablación transuretral de la próstata con agujas (*Trans Urethral Needle Ablation*)

Capítulo I Introducción

I.1. La Próstata. Perspectiva histórica

El origen del nombre del órgano que permanece en el centro de la práctica urológica se origina en Grecia. El sustantivo *prostates* puede ser dividido en tres *pro* (antes), *sta* (estar), *tes* (declinación para sustantivos). El masculino de próstata literalmente significa "alguien que esta antes de alguien o algo", "presidente" o "principal". Otro termino Griego *parastetes para* (próximo), *sta* (estar) significaba "próximo a", "alguien que esta junto a alguien". A diferencia de *prostetes*, *parastates* se utilizaba en la antigüedad para nombrar a órganos del aparato reproductor masculino (testículos, epidídimos o conductos espermáticos). Ningún texto médico de la antigüedad , incluyendo Bizantinos o Islámicos mencionan a la próstata².

Por un breve periodo de tiempo la disección de cuerpos humanos fue posible en Alejandría (300 ac), época en la que Herófilo de Caledonia (el primer anatomista), describió y nombro varios órganos sexuales y estuvo muy cerca de identificar la próstata³. Hasta el siglo XIV la disección anatómica solo era posible en animales, puesto que la conformación de la próstata no es la misma que en los humanos no se describía como un órgano central. Las dificultades para identificar la próstata en las primeras disecciones humanas fueron manifiestas hasta para Leonardo Da Vinci, aunque sus representaciones sobre el tracto genital masculino fueron precisas y artísticas en ninguna de ellas figura la próstata⁴.

En 1520 Jacopo Berengario de Capri (profesor de cirugía en Pavia y Bologna) describe las vesículas seminales "parastata adeniformia". La primera mención a la próstata fue realizada por Niccolo Massa en 1536, quien describió "un tejido glandular que descansa entre en cuello de la vejiga y las extremidades de las vesículas seminales⁵. Luego en 1538 Andrea Vesalius dibujó y describió la próstata y cinco años más tarde en 1543, describe la próstata como un órgano diferente a los vasos deferentes (aunque no describió las vesículas seminales) y lo denominó en la leyenda de su ilustración⁶ como "corpus glandulosum", en la figura 1.

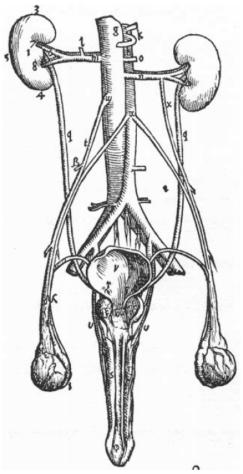


Figura 1: Primera ilustración de la próstata. Vista anterior del sistema genitourinario. Vesalius A. Fabrica, Libro V: 1543 Figura XXIII⁶, Pág. 374. Se visualiza la próstata (aunque no las vesículas seminales).



En 1600 el anatomista francés Andre du Laurens introduce la denominación prostatae⁷ al referirse a una formación por debajo de la vejiga, en su libro (virtualmente una copia del de Vesalio) se refiere a "dos cuerpos glandulares blanquecinos que recolectan y conservan en semen", refiriendo a que "los anatomistas lo denominaba prostatae". Esta denominación surge de algunos errores producidos por du Laurens. El primero, un error histórico: al asumir que Herófilo describió la próstata como prostatai adenoeides tomado de una edición medieval del libro de Galeno en el que se confundió parastatai con prostatai. El segundo, es un error gramatical: tradujo del griego prostatai en forma incorrecta al latín como prostatae. El tercero, un error morfológico, al interpretar la próstata como un par de órganos⁸. En las décadas subsiguientes se perpetuo este error. Prostatae en latín se utiliza para nombrar un plural (dos glándulas). Con el correr de los años la denominación paso de dos glándulas prostatae a una glándula única "Prostate gland" el primer reporte en el que se nombra a la próstata con su denominación actual data de 1752⁹.

I.2. La Próstata. Reseña anatómica

El aparato reproductor humano masculino está constituido por los testículos (que producen espermatozoides y testosterona), el epidídimo (donde maduran y se almacenan los espermatozoides), el conducto deferente (encargado de transportar los espermatozoides desde el epidídimo a las vesículas seminales y los conductos eyaculadores), la próstata, las vesículas seminales (son dos y elaboran una secreción, que aporta nutrientes para los espermatozoides) la glándula de Cowper (produce una secreción alcalina que neutraliza la acidez uretral antes de la eyaculación).

Las vesículas seminales producen alrededor de 40-80 del volumen eyaculado, la próstata contribuye con alrededor de 10-30%, el bulbo uretral y las glándulas uretrales también secretan una pequeña cantidad de alrededor de 2-5%¹⁰. La Próstata junto a las Vesículas Seminales trabajan en conjunto produciendo un fluido que nutre, protege y facilita el transporte de los espermatozoides, favoreciendo la reproducción.

Un ejemplo de cómo trabajan en conjunto las vesículas seminales y la próstata, es la producción de la semengogelina, una proteína de 52 kilo Dalton (kDa), que sirve como substrato para la producción de enzimas proteolíticas por parte de la próstata, dentro de las cuales se encuentra el **Antígeno Prostático Específico (PSA)**¹¹.

La Próstata es una glándula con estroma fibroglandular, situada por debajo de la vejiga y por encima del diafragma urogenital. Transcurre por su interior la porción más proximal de la uretra, la uretra prostática. Sus medidas habituales son 4 x 3 x 2 centímetros siendo un poco más ancha que larga. Tiene forma de pirámide invertida, por lo que cuenta con vértice, una base, una cara anterior una posterior y dos caras inferolaterales.

La base de la próstata se encuentra en contacto con el cuello vesical. El vértice de la próstata se encuentra en contacto con el diafragma urogenital y por allí emerge la uretra membranosa. La cara posterior está en relación con las Vesículas Seminales y el Recto. La cara anterior está en contacto con el plexo venoso de Santorini y el Pubis por medio de los ligamentos puboprostáticos . Las caras laterales en su porción inferolaterales están en contacto con el músculo Elevador del Ano, las bandeletas neurovasculares responsables de la erección.

I.3. Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una enfermedad altamente prevalente en los hombres adultos y ancianos. Se estima que en la cuarta década de la vida el 25% de los hombres tienen hiperplasia prostática, a los 60 años el 50% de los hombres tiene evidencias histológicas de HPB¹² y aumentando hasta llegando a casi el 100% de los hombres en la novena década de la vida, requiriendo cada vez más recursos del sistema de salud conforme aumenta la esperanza de vida de la población en la Argentina.

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es un diagnóstico histopatológico, que refiere a la proliferación de células epiteliales (acinos) y estromales (musculo liso) en el área periuretral ^{13, 14} debido a la falta o al deterioro de la apoptosis (Figura 2).

McNeal ¹⁵estudió próstatas obtenidas de autopsias de adultos e infantes, y tomando cortes de las mismas en distintos planos de sección y describió regiones, originándose cada una de una zona diferente de la uretra y son las que se describen a continuación:

La *zona fibromuscular* (*no glandular*) que forma la superficie ventral de la glándula y constituye aproximadamente un tercio de la glándula.

La *porción glandular* de la próstata esta subdividida en tres zonas (Figura 3):

- -La **zona periférica:** Representa el 70% de la región glandular de la próstata y conforma la porción lateral y posterior o dorsal de la próstata.
- -La **zona central:** representa el 25% de la próstata glandular. Rodea a los conductos eyaculadores.
- -La **zona de transición**: Representa del 5 al 10%, siendo la porción glandular más pequeña, consiste en dos pequeños lóbulos independientes.
- -La **región glandular periuretral:** consiste de pequeños conductos y acinos dispuestos a lo largo de la uretra proximal.

Según el concepto anatómico de McNeal, cada zona de la próstata es un sistema ducto acinar completo. Cada ducto desemboca en la uretra. Las células secretorias de la próstata (ductales y acinares) producen una variedad de substancias del plasma seminal. Dentro de estos productos encontramos al Ácido Cítrico, Fosfatasa Ácida Prostática y PSA. La mayoría de los nódulos que se pueden identificar en

una próstata en edades tempranas se encuentra en la zona de transición, siendo esta zona la responsable del origen de la hiperplasia de próstata sintomática.

Como punto más importante a resaltar se debe mencionar que McNeal demostró que **la HPB solo** se origina en la zona de transición. La zona de transición consiste en dos glándulas separadas por encima del esfínter preprostático¹⁶.

Todos los nódulos de HPB se originan en la zona de transición o en la región periuretral, por el contrario la zona periférica es incapaz de producir HPB (Tabla 1).

El desarrollo de la hiperplasia prostática consta de tres estadios patológicos: formación de nódulos, agrandamiento difuso de la zona de transición y agrandamiento de los nódulos. Todo este proceso está inducido por andrógenos a partir de la conversión de Testosterona en Dihidrotestosterona por la 5 alfa Reductasa.

La Próstata está rodeada por una cápsula. Esta cápsula prostática transmite la presión originada por la expansión del tejido prostático a la uretra prostática, incrementando la resistencia uretral y ocasionando los síntomas urinarios originados en la obstrucción al flujo de la orina.

La evidencia clínica de la importancia de esta cápsula se demuestra al realizar Prostatotomías. La Prostatotomía consiste en una o dos incisiones en el adenoma de próstata realizadas en forma transuretral que llegan hasta la cápsula prostática pero sin resecar tejido adenomatoso. Con este procedimiento se mejora el flujo urinario a pesar que el volumen de la HPB sea el mismo¹⁷.

McNeal demostró que la mayoría de los nódulos periuretrales son puramente estromales, con células tipo fibroblastos-like y luego se diferencian a musculo liso¹⁸.

En contraste los nódulos que se forman en la zona de transición tienen poco estroma. Estos nódulos glandulares derivan de ductos existentes y forman un nuevo sistema de acinos en cada nódulo. Este tipo de formación glandular es similar al visto en el desarrollo embriogénico. Es por esto que la única zona de la próstata con potencial para producir HPB es la zona de transición.

Durante los primeros veinte años del desarrollo de HPB estos pequeños nódulos formados en la zona de transición crecen en forma lenta. En una segunda fase cada nódulo se agranda especialmente por el crecimiento del componente glandular.

Hay un pleomorfismo significante en la relación entre estroma y epitelio en las glándulas extirpadas mediante cirugía. En glándulas pequeñas predomina el estroma y en glándulas grandes predominan los nódulos epiteliales.

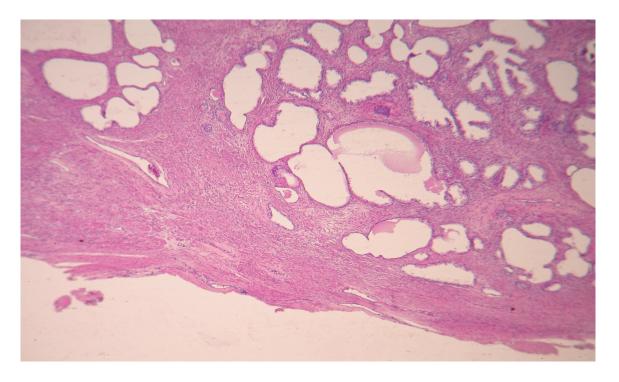
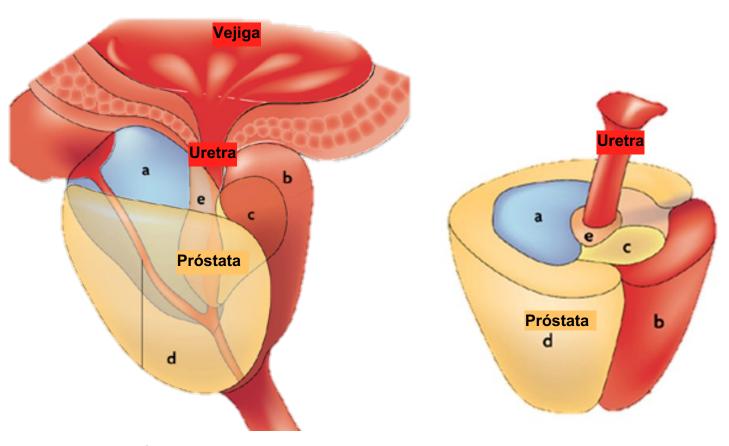


Figura 2: Hiperplasia Prostática (preparado con Hematoxilina y Eosina) en el que se visualizan los componentes glandulares y estromales, obtenidos de una pieza de adenomectomía . Historia Clínica (HC) número 124.209 Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, UBA (IDIM Lanari).

Zonas de la Próstata



- a Zona Central
- **b** Zona Fibromuscular
- **c** Zona Transicional
- d Zona Periférica
- e Región Glandular Periuretral

Figura 3 : Zonas de la Próstata y sus patologías (Modificado de De marzo et al 19)

Patologías prevalentes según la zona de la próstata

Patología	Zona de la Próstata			
	Periférica	Transición	Central	
Atrofia Focal				
Inflamación Aguda				
Inflamación crónica				
Hiperplasia Benigna				
PIN alto grado				
Carcinoma				

Sin Prevalencia
Baja Prevalencia
Media Alta Prevalencia
Alta Prevalencia

Tabla 1: Incidencia de patologías según la zona prostática. **Se observa que la zona periférica no produce hiperplasia benigna** y a su vez es la zona prostática con mayor prevalencia en carcinoma de próstata y atrofia focal. Modificado de De Marzo et al ¹⁹

I.3.1 Las Cápsulas Prostáticas.

La Próstata posee una **cápsula** fibrosa que la recubre en su cara posterior en algunos casos en forma completa y en otros en forma parcial.

Con el término **cápsula quirúrgica** se denomina al recubrimiento fibromuscular que rodea a los lóbulos prostáticos agrandados por la hiperplasia prostática. Esta cápsula quirúrgica separa a las glándulas hipertrofiadas de la zona de transición de las glándulas de la zona periférica²⁰.

La mayoría de los autores aceptan que la cápsula quirúrgica es la capa de tejido fibromuscular que rodea a la hiperplasia prostática y permite su enucleación debido a que esta cápsula separa el tejido hiperplásico del tejido glandular comprimido por el adenoma²¹. Las fibras de esta cápsula pueden tener un espesor de 2 a 5 milímetros.

El plano de clivaje utilizado al enuclear un adenoma de próstata voluminoso es la cápsula quirúrgica, quedando como remanente la falsa cápsula; la misma está formada por la zona de periférica comprimida y atrofiada por el adenoma de la zona transicional y solo se encuentran glándulas atrofiadas dispersas (figura 4). Este tejido no se comporta como tejido prostático adenomatoso y es probable que su producción de PSA sea ínfima.

En la resonancia magnética nuclear multiparamétrica de próstata (figura 5), estudio de imágenes que se basa en la difusión de agua en los tejidos, se evidencia claramente la diferencia entre el tejido adenomatoso (zona transicional) y la capsula prostática (zona periférica).

El tejido atrófico de la zona periférica habría perdido su capacidad de producir PSA, por lo tanto luego de una adenomectomía su dosaje en sangre debería ser mínimo. La producción del PSA del tejido prostático remanente será evaluada en el desarrollo de esta tesis.

Como se vió anteriormente la zona periférica es incapaz de producir hiperplasia prostática¹⁹ ya que las glándulas comprimidas y atrofiadas no pueden producir PSA, pero es la zona prostática en la que se desarrolla el CAP. Este CAP desarrollado en la zona periférica es la única fuente de producción de PSA posteriormente a una ATV.

En la Figura 6 se ve una RNM multiparamétrica de un paciente luego de una adenomectomía, en la que se observa la cápsula prostática y la lodge quirúrgica.

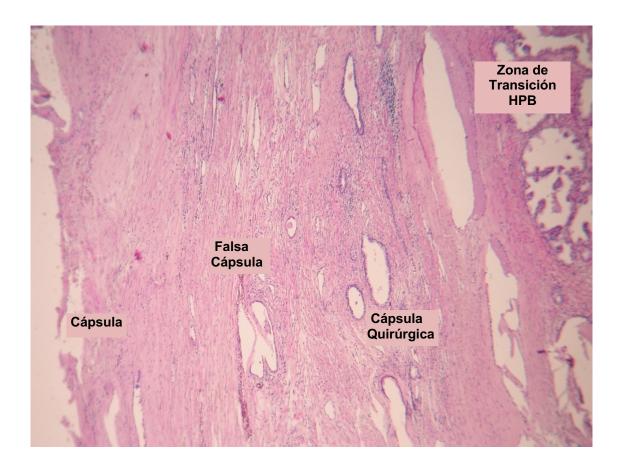


Figura 4: Preparado de la cápsula, glándulas atróficas rodeadas de abundante estroma fibroso. A la izquierda se visualiza como la HPB contacta con la cápsula quirúrgica, comprimiéndola. HC 124.209 IDIM Lanari.

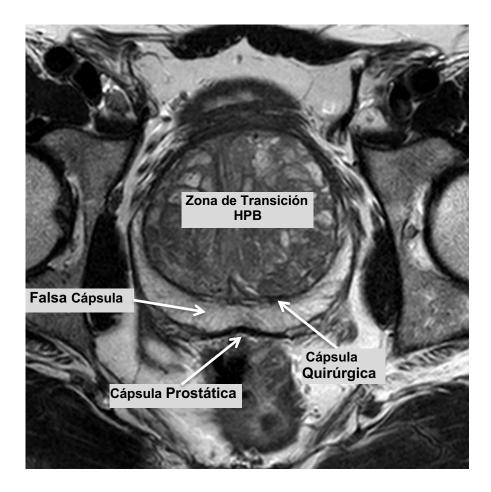
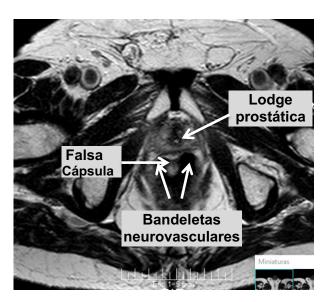


Figura 5: RNM Multiparamétrica de HPB, se visualiza la cápsula Prostática como un tejido diferente al tejido adenomatoso, y la cápsula quirúrgica o pseudocápsula con claridad. (gentileza Dr. Mariano Volpacchio).



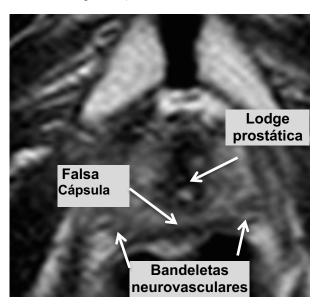


Figura 6: RNM Multiparamétrica post adenomectomía prostática, se visualiza la cápsula prostática sin tejido adenomatoso y una amplia luz uretral al haber sido extirpado el adenoma de próstata. HC 125.284 IDIM Lanari. A la derecha ampliación de la figura 6.

I.3.2. Cirugía de la HPB

El procedimiento quirúrgico en el que se remueve la totalidad del adenoma prostático se denomina adenomectomía prostática. La adenomectomía prostática es la cirugía más frecuente un órgano interno en el hombre adulto. Un adulto mayor tiene un 20% posibilidades de ser sometido a una adenomectomía prostática en el transcurso de su vida²².

La cirugía abierta ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección para los adenomas de próstata voluminosos²³. Hace mas de 2000 años, los cirujanos utilizaban una incisión perineal media para remover cálculos vesicales. Durante el primer siglo después de Cristo se utilizaba una incisión perineal semieliptica para extraer la próstata en forma parcial. El abordaje perineal continuó hasta el año 1894 cuando Eugene Fuller en Nueva York realizó la primera prostatectomía suprapúbica²⁴ y en 1895 publica seis casos de "prostatectomía" realizados por esta vía²⁵. Fuller incidía el cuello vesical buscando con la tijera el plano entre el adenoma y la cápsula (tal cual se realiza hoy día) y luego utilizaba su dedo para enuclear los lóbulos laterales y medio del adenoma. De esta forma enucleaba el adenoma en forma completa de su cápsula fibrosa. En su reporte Fuller le daba importancia a enuclear en adenoma en una pieza "en masse" (figura 8) y si este precepto se cumplía el paciente nunca mas sufriría de HPB (figura 7). Precepto que resistió el paso del tiempo ya que como vio anteriormente la zona periférica no es productora de HPB¹⁹.

reason of lacerating or tearing away the mucous structures. When once such an obstruction is thoroughly removed the patient can be safely assured that he will never suffer from prostatic hypertrophy again.

Figura 7: Tomado del trabajo de Fuller²⁵ de 1895, quien aseguraba que " una vez removido el adenoma el paciente nunca sufrirá de hipertrofia prostática nuevamente".

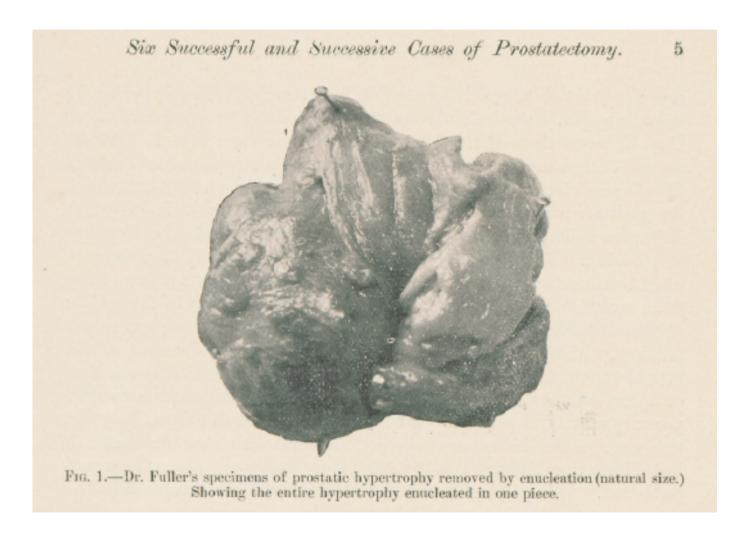


Figura 8: Tomado del trabajo de Fuller²⁵ de 1895, quien prefería enuclear el adenoma en una pieza (en masse).

En 1900 Freyer en Londres publica la técnica suprapúbica de enucleación del adenoma prostático y en 1901²⁶ publica sus resultados de la enucleación del adenoma prostático (figura 9) por una vía extraperitoneal incidiendo la cara anterior vesical, en cuatro pacientes. En 1919 Freyer popularizo este abordaje al publicar una serie con 550 pacientes²⁷, y en esta misma publicación le suma los 1000 publicados en 1912 (antes de la primera guerra mundial) totalizando una serie de 1550 casos. En esta serie en los últimos 200 casos la mortalidad fue del 3%.

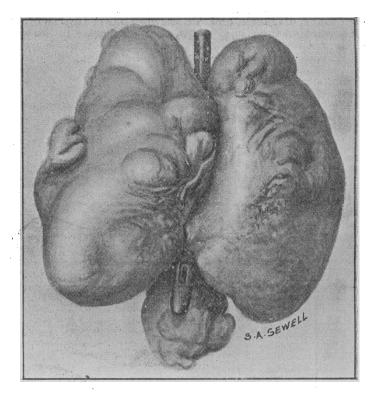


Fig. 2.—Three lobes of prostate removed from a patient aged 67, grouped as before removal, with catheter placed where the urethra lay. Actual size after removal.

Figura 9: Ilustración del adenoma extirpado en una sola pieza. Extraído de la publicación original de Freyer publicada en 1901.

Luego de mas de 30 años, en 1945 Terence Millin²⁸ describe la técnica que llevaría su nombre, realizada en 20 pacientes, enucleando el adenoma de próstata mediante una capsulotomía transversa en la en la cara anterior de la cápsula prostática. Este abordaje disminuyo la mortalidad de la adenomectomía abierta. Si bien Millin era Irlandés esta técnica se difundió rápidamente en los Estados Unidos y junto a la transvesical, son las técnicas abiertas utilizadas actualmente.

En cualquiera de sus variantes, Transvesical o Millin la adenomectomía prostática a cielo abierto es el *gold standard* para el tratamiento de la HPB²⁹, luego con el comienzo de la cirugía prostática transuretral al apogeo de la cirugía abierta finalizó, aunque es la indicación para adenomas de gran volumen.

Existen varios procedimientos transuretrales (mínimamente invasivos) destinados a resecar, o reducir la HPB obstructiva que surgieron como alternativa a la adenomectomía. Estos procedimientos no enuclean todo el adenoma, dejando restos de hiperplasia que posteriormente pueden desarrollar una nueva

HPB. Para los fines de esta tesis no son comparables con la adenomectomía, solo se los enumerara para tener un panorama de la diversidad de procedimientos existentes: RTUP monopolar, RTUP bipolar, TUNA (transurethral needle ablation), TUMT (transurethral microwave thermotherapy), TULIP (transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy), TUIP (transurethral incision of the prostate), TUVP (transurethral electrovaporization of the prostate), TUEP (transurethral evaporation of the prostate), HoLEP (holmium laser enucleation of the prostate), CALRP (computer-assisted transurethral laser resection of the prostate), VLAP (visual laser ablation of the prostate).

La RTUP es el tratamiento estándar en la HPB sintomática y obstructiva con poco volumen, reservando la adenomectomía prostática para HPB de gran tamaño (mayores a 50 gramos) y en pacientes con otras patologías concomitantes como cálculos o divertículos vesicales ^{30, 31}.

A pesar el auge actual de las cirugías para HPB mínimamente invasivas la adenomectomía es mejor aceptada por los pacientes que la resección transuretral de próstata (RTUP). En un estudio el 9% de los pacientes sometidos e una adenomectomía abierta no se encontraba satisfecho con la cirugía en comparación con el 15% de los pacientes sometidos a RTUP³². La adenomectomía abierta produce una significativa reducción de los síntomas y una mejoría en el flujo máximo urinario de + 175,5% en comparación con +88% de la RTUP³³. Obviamente la cirugía abierta presenta mayor morbilidad³⁴ ya que se debe realizar una incisión, los costos son elevados por la mayor estadía hospitalaria³⁵ y hay mayor necesidad de transfusiones. Por otra parte hay estudios en los que gracias a las modernas técnicas de anestesia y mejor control del sangrado en el cuello de la vejiga se obtiene una morbilidad similar a la RTUP ³⁶ inclusive en países en desarrollo.

Aunque es una cirugía muy indicada en países en desarrollo o con poco acceso a técnicas transuretrales, en países europeos los porcentajes de realización de esta cirugía aún son altos, alcanzando un 12% de las adenomectomías en Suecia, un 14% en Francia, un 32% en Italia y un 40% en Israel²⁹.

Una de las grandes ventajas de la adenomectomía abierta es la escasa necesidad de realizar un segundo procedimiento desobstructivo posterior, solo el 1% de las adenomectomías abiertas necesitara un procedimiento posterior en comparación con un 5% de las RTUP³⁵, esto se debe a que se enuclea el adenoma en forma completa y como se vio la cápsula prostática no puede producir nuevamente HPB. En cambio en la RTUP quedan restos de HPB que pueden generar una nueva obstrucción y producir PSA.

Con el desarrollo de la laparoscopia y la cirugía robótica se intenta reproducir los resultados de la cirugía de Millin en forma laparoscópica o robótica asistida por robot Da Vinci³⁷ (Figura 10) o sin asistencia de robot en forma laparoscópica pura ^{38,39}. Este tipo de cirugía emula la adenomectomía pero con las ventajas de la laparoscopia. La técnica de enucleación se realiza con tijeras (laparoscópicas) de la misma manera en que fue descripta por Fuller en 1895.

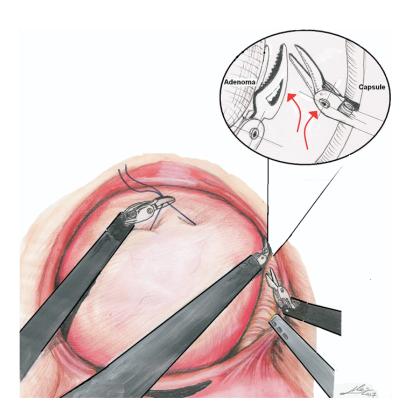


Figura 10: Técnica de adenomectomía prostática robótica. Nótese que *el plano de clivaje es el mismo que en la cirugía abierta*, se visualiza la cápsula evertida y la tijera de Metzenbaum laparoscópica disecando el plano entre el adenoma y la cápsula. Se observa como también en la cirugía laparoscópica se debe extraer el adenoma en una sola pieza. Extraído de Robotic simple prostatectomy, J Urol 2008³⁷.

Debido a que la técnica de adenomectomía utilizada en el servicio de Urología del IDIM Lanari es la adenomectomía transvesical, todos los pacientes de esta tesis serán operados con esta técnica. A continuación se describe en forma detallada esta técnica.

I.3.2.1. Adenomectomía prostática transvesical (ATV)

Debido a que esta es la técnica adoptada por el Servicio de Urología del IDIM Lanari, los pacientes de esta tesis serán operados por esta vía y es la que se describirá en detalle. Esta técnica de adenomectomía consiste en la **enucleación del adenoma de próstata en su totalidad**, a través de una incisión infra abdominal en la línea media y una incisión extraperitoneal de la vejiga en su cara anterior (Figuras 11-14).

Mediante una incisión mediana infraumbilical se diseca el espacio de Retzius y se libera la vejiga por sus caras laterales y su cara anterior. Se incide la vejiga en forma vertical accediendo a su interior y se visualiza el adenoma de próstata y su relación con la barra del trígono y meatos ureterales. Una vez en la luz vesical, se demarca con electrobisturí una circunferencia alrededor de la uretra, respetando los meatos ureterales. Se busca el plano entre el adenoma y la pseudocápsula con una tijera de Metzenbaum.

Una vez encontrado el plano correcto, el dedo índice de la mano dominante del cirujano enuclea en forma digital el adenoma de la próstata en el plano de clivaje conformado entre el adenoma (zona de transición) y la cápsula quirúrgica.

Es imperioso que se realice la enucleación a este plano para enuclear el adenoma en una sola pieza, evitando que quede tejido adenomatoso residual y se produzca una recidiva de la hiperplasia prostática posteriormente. Si se sobrepasa la cápsula quirúrgica se pueden lesionar las Vesículas Seminales o el Recto.

Una vez enucleado el adenoma, se sutura la cápsula prostática al cuello vesical con puntos separados de sutura reabsorbible (*Catgut*), se introduce una sonda Foley y se insufla el balón en la vejiga o en la lodge quirúrgica (según preferencia del cirujano) y se procede al cierre vesical en dos planos. Se coloca un drenaje por contrabertura y se cierran todos los planos en forma habitual.

Una vez enucleado el adenoma de próstata queda una cavidad cuyas paredes están formadas por un sector de próstata residual comprimida y atrofiada, y por la Cápsula Anatómica. Esta Falsa Cápsula ulteriormente puede desarrollar un adenocarcinoma de próstata^{40,41}.

Técnica quirúrgica

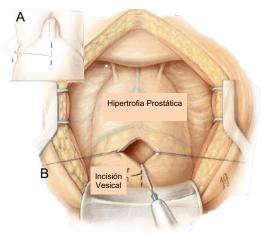


Figura 11:
A: Incisión Mediana infraumbilical
B: Luego de disecar el espacio prevesical, se realiza una cistotomía con electrobisturí en cara anterior vesical.

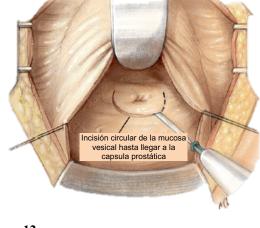


Figura 12: Una vez visualizado el cuello vesical y los meatos ureterales se realiza un incisión circular alrededor de la uretra, alejada de los meatos ureterales

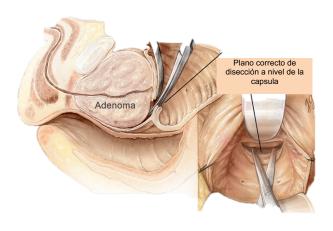


Figura 13: Elección correcta selección del plano de enucleación prostático entre el adenoma y la cápsula , mediante tijera de Metzenbaum

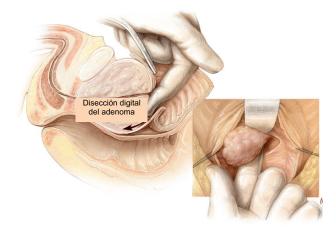


Figura 14: Enucleación digital del adenoma en una sola pieza, siguiendo el plano capsular, permitiendo la extirpación integra del adenoma.

Figuras 11 a 14 : Adaptadas de CAMPBELL-WALSH Urology 10th Edition⁴¹ por el Tesista.

Los pacientes sometidos a esta cirugía suelen permanecer de 5 a 7 días internados con sonda Foley y lavados vesicales continuos y son externados sin sonda, reintegrándose a sus actividades habituales aproximadamente a los 30 días.

I.4. Cáncer de Próstata (CAP).

El diagnóstico de cáncer de próstata se basa en el exámen histopatológico del material de la biopsia prostática⁴². El tipo histológico del CAP más frecuente es el adenocarcinoma, por lo que en esta tesis cuando se mencione al CAP solo será en referencia al adenocarcinoma de próstata.

Para clasificar el grado de anaplasia del adenocarcinoma de próstata se utilizan los criterios de Gleason. Esta puntuación (Score) fue descripta por Donald Gleason en el año 1977, y desde entonces se utiliza en forma rutinaria como un factor de pronóstico de la evolución tumoral⁴³.

En este Score se asignan puntos al tumor según su grado de agresividad, siendo 5 el cáncer más anaplásico y 1 el menos anaplásico y mejor diferenciado. Para realizar el score se valoran las dos muestras más representativas del tumor y se suman los puntos. De esta forma el Score de Gleason va de 2 a 10 puntos. El patrón tumoral primario se suma al principio y el patrón secundario (menos representativo) se suma a continuación.

En el Score de Gleason modificado, se puede incluir un patrón terciario si éste es de alto grado, por ejemplo: Score de Gleason 3+4 con un patrón terciario 5 se clasifica como un Score Gleason 8 en lugar de 7. También tiene subclasificaciones, por ejemplo, es de peor pronóstico un Score de Gleason de 7 (4+3) que un score de 7 (3+4)⁴⁴.

Aunque el Score de Gleason está siendo cuestionado, es el mejor indicador anatomopatológico de cáncer de próstata que se vincula con el comportamiento del CAP 45, 46.

Cuando se confirma el diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de próstata se procede a la estadificación del paciente, realizando tacto rectal, ecografía transrectal, tomografía de abdomen y pelvis con y sin contraste intravenoso y centellograma óseo total. En ocasiones se utiliza la resonancia nuclear magnética para determinar el compromiso local. Con estos datos se clasifica al paciente en un estadío y de acuerdo a este se determina el tratamiento que se realizará.

I.4.1. Estadios del cáncer de próstata.

Estadificación TNM según el Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Próstata 2014⁴⁷

Estadío T1

Tumor no palpable diagnosticado en forma microscópica en el material quirúrgico de resección endoscópica (RTUP) o pieza de adenomectomía o en la biopsia prostática efectuada por elevación del PSA (Incidental). Con un PSA menor a 10 y un Gleason menor o igual a 6.

1a Tumor que compromete menos del 5% del material examinado

1b Tumor que compromete más del 5% del material examinado

1c Tumor diagnosticado por biopsia por elevación del PSA

Estadío T2

Tumor localizado en la próstata sin compromiso de la cápsula, corresponde a un tumor palpable.

2a Compromiso de la mitad de un lóbulo prostático o menos

2b Compromiso de más de la mitad de un lóbulo prostático

2c Compromiso de ambos lóbulos prostáticos

Estadío T3

Tumor que compromete la cápsula prostática

T3a Compromiso capsular unilateral

T3b Compromiso capsular bilateral

T3c Compromiso de vesículas seminales

Estadío T4

Tumor que compromete estructuras vecinas, vejiga, uretra, uréteres, recto, pared pelviana

T4a Compromiso de vejiga y/o esfinter externo y/o recto

T4b Compromiso de músculos elevadores y/o pared pelviana

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis misma, que esencialmente son los ganglios pélvicos debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes.

□NX: Ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados

N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional

□N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)

Metástasis a distancia (M)

MX: Metástasis a distancia que no puede ser evaluada (no evaluada por modalidad alguna)

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)

M1b: Hueso(s)

M1c: Otro(s) sitio(s) con o sin enfermedad ósea.

I.4.2 El antígeno prostático específico y su uso para detección temprana del CAP.

Uno de los retos más importantes de la medicina actual es el tratamiento del cáncer. Muchas veces el diagnóstico precoz va a ser importante para el éxito de dicho tratamiento. También es necesario tener algún medio para detectar si el tratamiento está siendo efectivo o no. Un aporte importante de la bioquímica moderna es haber encontrado ciertas sustancias que se pueden medir en sangre, que pueden ser utilizadas como "marcadores tumorales". El Antígeno Prostático Específico (PSA) fue descubierto en el siglo pasado en los años setenta⁴⁸ y desde entonces es el marcador tumoral más utilizado⁴⁹.

EL PSA es una enzima serina proteasa regulada por andrógenos, miembro de la familia de las kalikreínas tisulares. Su peso molecular es de 33 kDa (Figura 15). Es la glicoproteína de mayor concentración en el plasma seminal, siendo su concentración un millón de veces superior a la concentración sérica.

Se produce en los acinos y ductos de la glándula prostática. Se encuentra en tejido prostático y plasma seminal⁵⁰.

Hay otras Fuentes de producción de PSA como las glándulas periuretrales y perirrectales. Además se producen pequeñas cantidades en mama, ovario, endometrio, líquido amniótico, leche y fluidos mamarios⁵¹. Estos sitios contribuyen poco al valor medido de PSA sérico con inmunoensayos convencionales.

Su acción catalítica específica está asociada con el clivaje de la semenogelina I y II, estas proteínas participan en la coagulación del semen, por lo tanto al clivarlas se produce la licuefacción del mismo.

La biosíntesis se inicia a partir de un preproPSA, que en el interior celular se cliva a proPSA, éste pasa al lumen donde se transforma en PSA activo por acción de la kalicreína hK2. Dicha forma activa actúa en el fluido seminal y puede ir a circulación donde se une a las proteínas inhibidoras o por proteólisis dentro del lumen se inactiva pasando a circulación como PSA libre (PsaL).

El PSA que difunde a la sangre existe en dos formas moleculares: libre de 30 kDa y unido a proteínas inhibidoras, principalmente a la α1antiquimotripsina (ACT) de 90 kDa con vida media 2-3 días (forma inmunoreactiva preponderante en suero) y a la α2macroglobulina de 800 kDa con vida media 2-5 minutos⁵².

En condiciones normales cuando la membrana basal de la glándula prostática está intacta, la difusión del PSA es lenta, pero en el CAP se modifican los mecanismos de secreción, debido fundamentalmente a la pérdida de polarización de la arquitectura glandular. Esto provoca la secreción directa de PSA activo a la circulación favoreciendo mayor formación de complejos, aumentando así su concentración y el porcentaje unido a ACT.

El aumento del valor del PSA se asocia con cáncer de próstata, pero hay varias causas fisiológicas y patológicas que también aumentan el valor del PSA. El PSA aumenta en infecciones urinarias, prostatitis, HPB, eyaculación, instrumentación urológica como cistoscopia o dilataciones uretrales⁵³.

Los marcadores son útiles para la detección del cáncer en sus estadios iniciales, en la etapa asintomática. Para que un examen de detección sea útil, deberá tener una sensibilidad muy alta (capacidad para identificar correctamente al agente que tiene la enfermedad) y especificidad (capacidad para identificar correctamente al agente que no tiene la enfermedad). Si un examen es altamente sensible, identificará a la mayoría de la gente que tiene la enfermedad; es decir, tendrá muy pocos resultados negativos falsos. Si un examen es altamente específico, solo un número pequeño de pacientes tendrá un resultado positivo pero sin tener enfermedad; en otras palabras, tendrá muy pocos resultados positivos falsos.

No se ha encontrado una sustancia que sea cien por ciento sensible y específico para un tipo de cáncer. Por lo tanto, la utilidad de un marcador en la clínica va a depender de su grado de especificidad y su sensibilidad. En la actualidad el PSA es la substancia que mas se asemeja a un marcador tumoral ideal.

La utilización del PSA junto con el exámen dígito rectal ha disminuido la tasa de mortalidad por CAP y ayuda a detectar mayor cantidad de cáncer localizado.

El uso rutinario del PSA ha producido una migración en el estadio del CAP al momento del diagnóstico hacia estadíos localizados, disminuyendo el diagnóstico de cáncer metastásico ⁵⁴.

El PSA es un marcador de baja especificidad para ser usado como pesquisa para CAP. Se considerada valor normal hasta 4 ng/ml ⁴⁷. El 26% de los hombres con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml tienen CAP.

Se puede mejorar el valor diagnóstico de la determinación sérica de PSA midiendo su fracción libre, calculando el índice porcentual: PsaL/ PSA x 100. Este índice es mayor en HPB que en CAP y es el mejor parámetro para discriminar entre CAP y HPB, especialmente en los casos clínicos con valores de PSA hasta 10 ng/ml en hombres mayores de 40 años ⁵⁵.

Una forma de aumentar la eficacia del uso del PSA para la indicación de biopsia prostática es utilizar: el índice PSA libre/PSA total, la densidad de PSA (PSA ajustado al volumen prostático), PSA *velocity* (velocidad de aumento del PSA en función del tiempo) y en algunos casos el PCA3 (gen 3 del CAP), análisis genético en orina realizado en pocos centros de la Argentina⁵⁶. Se encuentran en investigación nuevas formas de PSA como el PSA PHI que prometen mayor precisión y menor índice de biopsias negativas (Grafico 1), aun no disponibles en Argentina ⁵⁷.

Un PSA total entre 4 ng/ml y 10 ng/ml con una fracción de PSA libre menor al 18% es una indicación de biopsia de próstata. Un valor de PSA mayor a 10 ng/ml es otra indicación de biopsia prostática²⁵, así como un tacto rectal sospechoso ⁴⁷.

Una elevación de la velocidad de aumento del PSA (PSAV) mayor de 0,75 ng/ml/año es sospechosa de cáncer de próstata^{58, 59} y una PSAV de PSA mayor a 2 ng/ml/año es un indicador de cáncer de próstata de alto riesgo ⁶⁰.

Por ello, no hay un PSA estándar para todos los individuos, sino que el PSA será evaluado en cada paciente y en el seguimiento intraindividuo. Tomando en cuenta estos recaudos se reduce marcadamente la cantidad de biopsias prostáticas innecesarias ⁶¹.

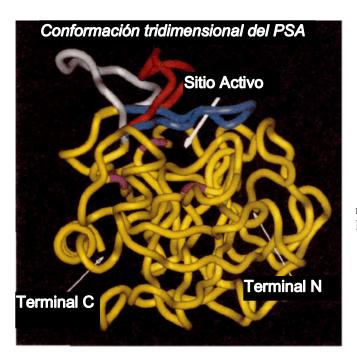


Figura 15: A la izquierda se ve una representación del modelo estructural tridimensional de la molécula del PSA. Modificado de *Protein Science* 1994.⁶²

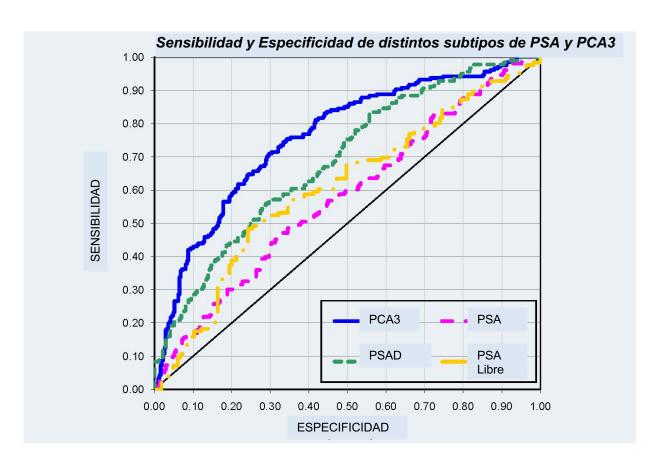


Grafico 1 : Curvas comparando la sensibilidad y especificidad de las distintas versiones del PSA y PCA3. Abreviaturas: PCA3 (gen 3 del CAP en orina), PSAD (densidad del PSA), PSA Libre (índice PSA libre PSA total), PSA (PSA sérico). Extraído de Journal of Urology 2011⁶³ Modificado por el Tesista.

I.4.3. Criterios de D'Amico (grupos de riesgo de progresión).

En el año 1998 D'Amico realizo una clasificación para predecir la recidiva del CAP luego de tratamiento quirúrgico (prostatectomía radical) y tratamiento radiante, siendo esta clasificación la mas utilizada actualmente ^{64,65}.

Luego de estadificar al paciente según los criterios del TNM (capítulo I.2.1) con miras al tratamiento oncológico, se suele clasificar a los pacientes en grupos de riesgo y según el grupo al que pertenezcan se les sugiere un tratamiento.

Esta clasificación se utiliza para los pacientes con CAP no metastásico y clasifica a los pacientes en uno de los tres grupos de riesgo: Bajo riesgo, riesgo Intermedio y Alto riesgo. Para esto se toma en cuenta el valor del PSA, el estadio clínico T y el score de Gleason de la pieza de patología (Tabla 2).

Grupo de **Bajo Riesgo**: Incluye a los pacientes que tengan un valor de PSA ≤10 ng/ml, T1/T2a, y score de Gleason ≤6.

Grupo de **Riesgo Intermedio**: T2b, y/o PSA 10–20 ng/ml y/o score de Gleason 7.

Grupo de **Alto Riesgo** : ≥T2c, PSA >20 ng/ml o Gleason 8–10 . Con cumplir solo uno de estos requisitos el tumor se clasifica como de alto riesgo.

Orada da Diagna	Clasificación D'Amico		
Grado de Riesgo			
	PSA	TNM	Score Gleason
Bajo (tiene que cumplir con todos los criterios)	≤10 ng/ ml	T1/T2a	≤6
Intermedio	10–20 ng/ml	T2b	7
Alto (con cumplir alguno de los criterios)	>20 ng/ml	≥T2c	8 a 10

Tabla 2: Resumen de los criterios de D'Amico para clasificación de grupos de riesgo de progresión en cáncer de próstata no metastásico.

I.4.4. Biopsia prostática transrectal randomizada ecodirigida.

La utilización del PSA como cribado del cáncer de próstata ha llevado a la realización de **biopsias prostáticas solamente por elevación del PSA**, aunque no se visualice un nódulo en la ecografía o no se palpe un nódulo por el tacto.

La aparición de la biopsia randomizada en conjunto con el uso del PSA aumentó significativamente la detección del CAP clínicamente localizado y asintomático. Recordando la clasificación TNM el CAP diagnosticado solo por aumento del PSA es un T1c.

Al no tener evidencia clínica (nódulo palpable o visualizable por ecografía) se realiza un biopsia prostática de zonas al azar en forma aleatoria o como se denomina de su traducción del inglés randomizada (*random*).

La biopsia transrectal ecodirigida aguja gruesa con disparo automática de calibre 18 G, se ha convertido en el método estándar para la obtención de material para exámenes histopatológicos ^{66, 67} de la próstata.

La ecografía transrectal permite realizar biopsias dirigidas por vía transperineal o transrectal. Se ha estandarizado la toma de muestras en seis muestras por lóbulo prostático o por hemiprostata. Se considera como doce tomas al mínimo aceptable de muestras para que hoy día una biopsia transrectal sea satisfactoria.

El número de muestras se ha estandarizado en 12 tomas, resulta suficiente para próstatas de hasta 40 mililitros de volumen pero para próstatas voluminosas se pueden requerir más tomas ⁶⁸. En forma rutinaria se efectúa tratamiento antibiótico en forma previa y posterior a la punción. Se utiliza habitualmente una dosis de Ciprofloxacina 500mg y un enema evacuante previo a la biopsia y luego se continua el tratamiento por tres días con Ciprofloxacina 500 mg. vía oral cada 12 horas. La incidencia de complicaciones graves es muy baja, destacando como más frecuentes infecciones urinarias, hematuria, hemospermia, proctorragia, urosepsis y retención urinaria.

En esta tesis de maestría todas las biopsias son realizadas por el Tesista, vía transrectal con guía ecográfica, con aguja automática tru-cut marca Bard Max core de 18g de diámetro con una longitud de

muestra de biopsia de 20 milímetros. Se toman como mínimo un total de doce biopsias y en caso de palpar un nódulo o visualizar un nódulo en la ecografía se realizan tomas adicionales del mismo.

Las muestras obtenidas de los pacientes serán procesadas y diagnosticadas por el servicio de anatomía patológica del IDIM. Debido a que los tejidos o células de los preparados contienen ADN y por lo tanto, son una fuente directa de información e investigación genética, se deja constancia que estos no serán utilizados con fines comerciales y serán almacenados en el servicio de anatomía patológica, ni utilizad su material genético para otro fin que no sea el de esta tesis. **Todos los pacientes son informados al firmar el consentimiento informado,** ver anexo.

Capítulo II: Marco Teórico

II.1. Incidencia de cáncer de próstata luego de una ATV.

Los pacientes sometidos a una adenomectomía prostática a cielo abierto deberían continuar con sus controles prostáticos anuales. Pero en la actualidad no hay pautas para realizar estos controles en busca de detección temprana de cáncer de próstata.

Dentro de las pautas nacionales²⁵ e internacionales de tratamiento de HPB y de diagnóstico precoz del CAP no se encuentran lineamientos para los pacientes adenomectomizados.

La incidencia de cáncer de próstata en estos pacientes es variable, para algunos autores es del 3 al 7%⁶⁹ y para otros puede llegar hasta el 10%⁷⁰. Esta incidencia es menor que en la población general debido a que estos pacientes antes de ser operados por su HPB ya fueron estudiados para descartar cáncer de próstata.

En muchos casos estos cánceres son diagnosticados en estadios avanzados debido a que los pacientes al estar operados consideran que no deben concurrir más al control prostático, por otra parte, al no existir lineamientos precisos los urólogos utilizan las pautas generales para el seguimiento de estos pacientes, demorando el diagnostico del CAP.

Solo los pacientes con cáncer luego de una resección transuretral (RTUP) están incluidos en la clasificación TNM del cáncer de Próstata y se consideran como T1.

Los pacientes adenomectomizados en caso de tener CAP en la cápsula o de desarrollarlo a lo largo del tiempo no tienen un lugar dentro de la clasificación TNM. Tomando la clasificación TNM actual se clasificarían como T3a o T3b (tumores que comprometen la cápsula) según comprometan uni o bilateralmente la cápsula.

II.2. Valor de PSA para el seguimiento posterior a una ATV.

Luego de realizar una ATV, queda la zona periférica que es incapaz de producir una nueva hiperplasia prostática y por consiguiente obstruir nuevamente al paciente. Los otros tipos de cirugía prostática sea RTU o Cirugías con láser no llegan a resecar todo el tejido adenomatoso en forma comparable a la ATV, por lo que presentan recidivas ya que nuevo tejido hiperplásico se forma a expensas del tejido de la zona de transición no resecado.

No hay valor de PSA de referencia para estos pacientes y se supone que el valor debe ser menor al PSA de referencia que presentan los pacientes portadores de HPB, tampoco nos son válidos los valores de PSA density, PSA velocity, PSA libre y total y todas las mediciones de PSA validadas para la población con HPB sin tratamiento quirúrgico.

Luego de una adenomectomía prostática, el tacto rectal es inespecífico por la fibrosis postquirúrgica. El tacto rectal no es característico, debido a que el urólogo esta acostumbrado a tactar pacientes con adenoma y CAP. Al palpar un tumor se siente una induración producida por el tumor en la región periférica, esto es porque el adenoma concomitante sirve de apoyo para contrarrestar la presión ejercida por el dedo del urólogo al palpar el tumor. En casos de pacientes post ATV, al no tener adenoma, la palpación de la cápsula remanente no apoya sobre adenoma, sino sobre la lodge del mismo y la sensación al tacto no es la misma y la posibilidad de detectar tumores disminuye. Los síntomas obstructivos por un adenocarcinoma indican un cáncer avanzado y con gran volumen tumoral, es por esto que se deben buscar otros métodos de seguimiento para los pacientes adenomectomizados. En este caso el PSA es un método de diagnostico fundamental en el diagnóstico temprano de cáncer de próstata en este grupo de pacientes.

Ninguna guía nacional o internacional, propone valores de referencia para controlar a pacientes sometidos a una resección transuretral de próstata (RTUP), no obstante, algunos autores proponen un valor de PSA de 2,2/ng/ml ⁷¹, otros proponen un PSA de 1,3 ng/ml ⁷² y otros un valor de 1 ng/ml ⁷³. Los valores con respecto a la RTUP son variables y dependen de la cantidad de tejido hiperplásico removido (es muy variable según las técnicas y el entrenamiento del urólogo que realiza el procedimiento).

En el caso de una Prostatectomía Radical (PR) en la cual se extirpa toda la próstata aún quedan glándulas extraprostáticas productoras de PSA, por lo que se estima que luego de una PR el PSA normal puede llegar a 0,2 ng/ml o 0,4 ng/ml según los autores. ^{74, 75, 76}

En el caso de la ATV, al enuclear el adenoma en forma completa en una pieza, queda solamente la cápsula. Se infiere que el valor de PSA posterior a una ATV deberá ser menor al de una RTUP (que queda adenoma residual) y algo mayor al de una PR (en la que no queda tejido prostático).

Es por esto que el valor teórico luego de una adenomectomía tendría que oscilar entre 0,2 a 0,4 como mínimo (valor posterior a una PR) y 1,3 a 2,2 como máximo (valor posterior a una RTUP).

La cápsula prostática que queda luego de la adenomectomía, si tomamos los datos aportados por Mc Neal no estaría en condiciones de producir HPB, por lo que los valores de PSA producidos por la próstata remanente serían muy bajos. En 1990 Patrick Walsh⁷⁷ predijo que **el valor de PSA, luego de remover el tejido hiperplásico, sería un mejor marcador tumoral ya que el tejido hiperplásico confunde en la interpretación del valor del PSA que solo se elevaría en presencia de CAP**

Al momento de comenzar esta tesis , sólo se encontraron tres trabajos donde evaluaron el PSA luego de una adenomectomía prostática. Los tres trabajos son estudios retrospectivos y ninguno propone un valor de PSA normal pos adenomectomía. Como común denominador en los tres trabajos sugieren que se debe establecer un nuevo valor de PSA para los pacientes adenomectomizados^{78, 79, 80}. Éste es el objetivo de esta tesis.

Una vez comenzado el desarrollo de esta tesis se encontró un cuarto trabajo, también retrospectivo en el que no se fija ningún valor de corte del PSA y también sugiere realizar estudios prospectivos para determinar el valor de corte de PSA para pacientes adenomectomizados⁸¹.

En otras palabras, luego de una ATV, el PSA funciona como un marcador tumoral ideal ya que solo se elevaría en presencia de CAP y sin tejido hiperplasico que confunda.

Como un comentario editorial en uno de estos trabajos, Ballentine Carter (Johns Hopkins University) propone un valor de PSA de 1 ng/ml para estos pacientes en forma empírica, aunque no da explicaciones de cómo surge este valor⁸². En esta tesis se toma el valor de PSA propuesto por Ballentine Carter y se evaluara si este valor de corte de PSA permite diagnosticar cáncer de próstata en pacientes sometidos a una ATV.

Las guías Europeas y la Argentina recomiendan el seguimiento post cirugía por HPB aunque solo indican uroflujometria y score sintomático IPSS (International Prostate Symptoms Score), no hablan sobre prevención de cáncer o seguimiento a largo plazo. La recomendación de seguimiento tiene un nivel de evidencia 3-4 y un grado de recomendación C (Tabla 3).

Guías para el tratamiento de la HPB

Guía	Valor de PSA	Indicación de seguimiento post ATV
European Association of Urology (EAU) EAU Guidelines on Prostate Cancer ⁸³	No	no
EAU Guidelines on the management of Male Lower Urinary Tract Symptoms 84	No	SI
Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnostico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. Sociedad Argentina de urología (SAU) ²⁵	No	no
Recomendaciones para el tratamiento de LUTS por HPB. SAU ⁸⁵	No	SI
American Urological Association (AUA) Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) ⁸⁶	No	no
AUA Cancer Clinical Guideline Update Panel ⁸⁷	No	no

Tabla 3: Guías nacionales e internacionales para el diagnóstico del CAP y el tratamiento de la HPB. Solo dos guías sugieren el seguimiento post ATV y no hay un PSA para el diagnóstico de CAP post ATV.

Capítulo III: Hipótesis

III.1. Hipótesis.

Un PSA mayor a 1 ng/ml al año de una adenomectomía prostática es altamente sugerente de cáncer de próstata.

De antemano se sabe que el valor de PSA será menor que el previo a la cirugía, pero se desconoce cuanto menor será este valor con respeto al previo. Se demostrará que un valor de PSA mayor a 1 ng/ml luego del año de una ATV es muy sugestivo de cáncer de próstata tomando biopsias en los pacientes que presenten este valor de PSA.

Se evaluará la incidencia y características del cáncer de próstata en estos pacientes.

Capítulo IV: Objetivos

IV.1 Objetivos Primarios

IV.1.1 Determinar valor de PSA normal luego de una ATV

El objetivo de esta tesis es determinar el valor de corte de PSA normal luego de una ATV. Para esto se deberán cumplir diversos objetivos específicos.

Para cumplir este objetivo se tomará una medición de PSA al año de la cirugía debido a que muchos pacientes son portadores de sonda permanente, litiasis vesical, infección urinaria o prostatitis. Al realizar un dosaje de PSA al año de la cirugía los pacientes se encuentran con un valor de PSA no influido por la patología previa o posterior a la cirugía. Determinar el valor normal del PSA post ATV permitirá poder controlar a los pacientes post ATV en busca de CAP.

IV.1.2 Evaluar la incidencia de cáncer de próstata con un PSA mayor a 1 ng/ml al año de una ATV

Para cumplir este objetivo a todos los pacientes con un PSA que supere 1 ng/ml al año de la ATV, se le realizara una biopsia prostática transrectal para determinar la presencia o no de cáncer de próstata, previo consentimiento informado.

IV.2 Objetivos Secundarios

IV.2.1. Evaluar la velocidad del PSA en los años posteriores a la ATV.

Debido a que los pacientes seguirán en control luego del año de la ATV, se evaluará el valor de PSA en los pacientes que continúen en controles luego del primer año. Cada determinación de PSA se realizará en forma anual posteriormente a la cirugía. Los pacientes que durante este seguimiento más prolongado aumenten su PSA a valores mayores a 1 ng/ml serán biopsiados. Para la determinación de la velocidad del PSA se deberán tener al menos tres muestras de PSA posteriores a la cirugía.

IV.2.2. Evaluar las características del CAP posterior una ATV

Se evaluaran las biopsias realizadas con la clasificación de Gleason. Se tomaran en cuenta los criterios de D'Amico para evaluar el riesgo de progresión de estos CAP y su significancia clínica, para evaluar un tratamiento posterior o bien vigilancia activa u observación.

Se evaluara con los métodos de imágenes tradicionales (centellograma óseo, tomografía) a todos los pacientes que presenten cáncer post ATV con el fin de estadificarlos y planear su tratamiento. En caso de poder disponerlo se evaluara con Resonancia Multiparametrica el tejido prostático remanente, con el fin de evaluar el volumen tumoral.

Es importante determinar las características de el CAP en estos pacientes ya que si resultara que son tumores indolentes, no estaría indicado el tratamiento de estos pacientes. Por el contrario en caso de ser tumores clínicamente significativos si esta indicado el tratamiento de los mismos.

IV.2.3. Evaluar las características de la cápsula prostática

Ya que la cápsula prostática es el único tejido prostático remanente post ATV, se evaluara histológicamente las características de la cápsula prostática y se la comparara con la del tejido adenomatoso extraído del mismo paciente al momento de la ATV en busca de HPB en la capsula prostática.

Se tomará una muestra de la cápsula en aquellos pacientes en los que técnicamente fuera posible y no afectara el resultado de la cirugía, ya que la cápsula es un componente importante para la hemostasia posterior a la ATV.

Capítulo V: Metodología

V.1. Diseño experimental

Se realizará un estudio experimental que incluirá una cohorte prospectiva no randomizada en la que se incluirán a todos los pacientes a los que se le indique una ATV en el Instituto Lanari. Se reclutaran pacientes a partir del 1 de Enero de 2006, y finalizara el 31 de Diciembre de 2013.

Se intervendrá en caso que el valor de PSA sea mayor a 1 ng/ml luego del año de la ATV o bien si el valor de PSA mayor a 1 ng/ml se presenta en los años subsiguientes.

Esta intervención (biopsia prostática transrectal) se realizara para evaluar la incidencia de Cáncer de próstata por encima de este valor de PSA.

Todos los pacientes firmaran un consentimiento informado y los pacientes sometidos a biopsia firmaran además otro consentimiento explicándoles la indicación de biopsia.

V.1.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes del IDIM Lanari en los que se les realizará una ATV en el servicio de urología del IDIM Lanari entre el 1º de Enero de 2006 y el 31 de Diciembre de 2013.
- Tacto rectal negativo (no sospechoso de cancer)
- El PSA previo deberá ser :
 - 1) Menor a 4 ng/ml
 - Si el valor de PSA es entre 4 ng/ml y 10 ng/ml tener una fracción de PSA libre mayor al 18%
 - 3) O si se encontrara entre 4 ng/ml y 10 ng/ml con libre menor al 18% se deberá realizar una biopsia prostática previa, incluyendo al paciente solo si esta biopsia es negativa.
 - 4) O Si es mayor a 10ng/ml, se deberá realizar una biopsia prostática previa, incluyendo al paciente solo si esta biopsia es negativa.
- Todas los dosajes de PSA se realizarán en el IDIM Lanari ya que se cuenta con PSA ultrasensible.

V.1.2 Criterios de exclusión.

- Se excluirán pacientes con diagnóstico patológico de cáncer de próstata en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica de ATV.
- Se excluirán pacientes en los que el adenoma no fuera extirpado en una sola pieza ya que al extraerlo en varios fragmentos quedan dudas sobre la existencia de adenoma residual. Solo al extraerlo en una pieza da la seguridad de que no queda adenoma remanente que pueda modificar los valores de PSA producidos por la cápsula prostática.
- Se excluirán a los pacientes perdidos del seguimiento (por cambio de centro de tratamiento, óbito u otras causas)
- Pacientes que no cumplan con la medición de PSA al año de la cirugía.
- Pacientes que no se sometan a biopsia prostática si el PSA al año de seguimiento es mayor a 1 ng/ml.
- Pacientes que realicen tratamiento con Finasteride 1 mg para la alopecia androgénica post
 ATV, ya que se desconoce como se modifica el valor del PSA en estos casos.

V.2. Determinación del PSA al año de la ATV y posteriores

La concentración de PSA en el suero será determinada por los inmunoensayos convencionales. Las muestras de los pacientes incluídos en esta tesis serán procesadas en el laboratorio de endocrinología del IDIM Lanari con el método de quimioluminiscencia.

Se medirá el PSA con un método ultrasensible que permite valorar mas precisamente los valores de PSA que presentaran los pacientes, siendo la sensibilidad analítica es de 0,03 ng/ml y la sensibilidad funcional de 0,09 ng/ml. Esta sensibilidad analítica tan precisa es de utilidad para determinar los bajos valores de PSA que se presentan luego de la ATV. Todas las muestras de PSA se realizaran descartando

infección urinaria, actividad sexual en las 72 horas previas y una semana sin realizar actividad en una bicicleta.

Se determinaran los valores promedio, mediana y desvío estándar del valor de PSA en pacientes antes de la ATV, al año de la ATV y velocidad de PSA. Se tomara una muestra de PSA al año de la ATV y luego se continuara midiendo un PSA en forma anual, en los pacientes que continúen luego del año de la ATV sus controles en el Instituto Lanari

V.3. Anatomopatología

Todas las muestras de anatomía patológica serán evaluadas por el servicio de Anatomía patológica del IDIM Lanari. Las mismas se evaluarán con la técnica de Hematoxilina Eosina y las biopsias con CAP serán clasificadas con el score de Gleason. En caso de duda sobre la existencia de CAP se realizarán técnicas de inmunohistoquimica.

- Se realizará examen histopatológico de todos los adenomas enucleados en la ATV.
- Se realizará biopsia a todos los pacientes con PSA mayor a 1 ng/ml al año de la ATV. Solo se tomarán biopsias con 12 tomas debido a que post ATV queda poco volumen prostático residual (menor a 40ml⁵⁹).
- Se realizará el examen histopatológico de la cápsula prostática en los casos que se puedan obtener sin comprometer la factibilidad de la ATV.

V.4. Análisis estadístico

Se realizará el análisis estadístico con los programas SPSS *Statistics 21* e Infostat. Para el análisis de las características poblacionales se utilizará un test t de diferencia de medias con un intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis de los valores de PSA previo y posterior a la ATV se utilizarán pruebas no paramétricas para muestras apareadas con una potencia mayor al 80% y un nivel de significancia de 0,05. Para el análisis de los valores de corte se filtrará la base de datos por las biopsias realizadas durante todo el seguimiento y se analizarán los datos mediante tablas de contingencia y test de chi-cuadrado o exacto de Fisher según correspondiese con un nivel de significancia del 0,05%. Para analizar la velocidad de PSA se realizará un modelo de regresión lineal.

Capítulo VI: Resultados

VI.1. Pacientes

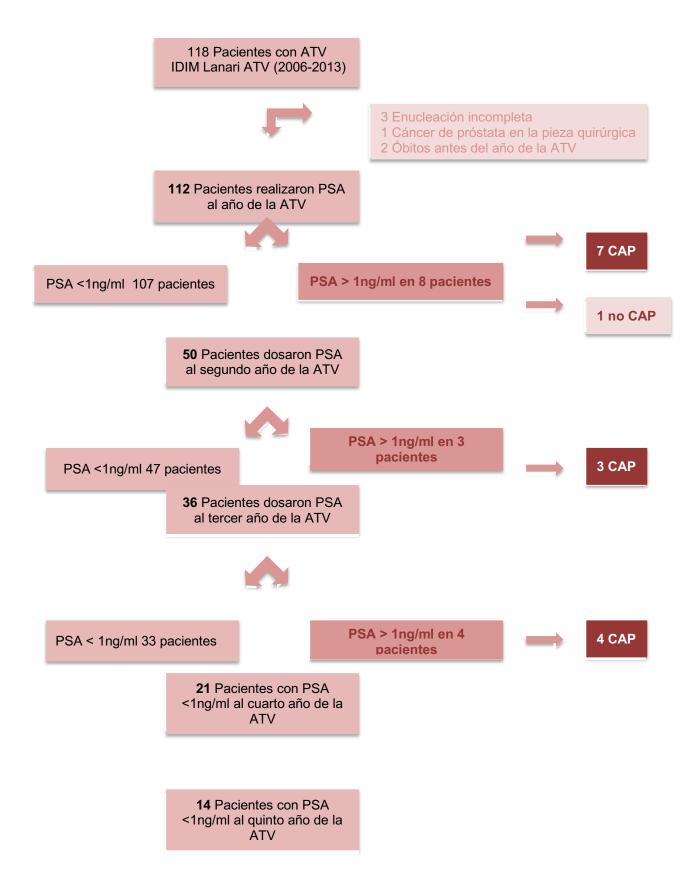
Entre Enero de 2006 y Diciembre de 2013 se recolectaron los datos de 118 pacientes que fueron sometidos a una ATV en IDIM Lanari.

Se excluyeron 3 pacientes por enuclear el adenoma en forma incompleta, 1 paciente por presentar cáncer en la pieza quirúrgica y se excluyeron 2 pacientes por óbito antes del año de la cirugía. Obteniendo al año de la ATV el valor del PSA en 112 pacientes.

En el segundo año permanecieron en estudio 50 pacientes, en el tercer año 35 pacientes, en el cuarto año 121 pacientes y en el quinto año 21 pacientes, a todos se les realizó una muestra de PSA en forma anual y una biopsia en caso de que el valor de PSA supere 1 ng/ml. La causa por la que los pacientes discontinuaron el seguimiento luego del primer año son diversas, algunos pacientes discontinuaron el seguimiento debido a cambios en el sistema de asignación de hospitales de su obra social, y otros que residían en la provincia de Buenos Aires o interior del país (derivados al IDIM Lanari para su cirugía) continuaron luego del año el seguimiento en sus centros de referencia.

En la página siguiente se encuentra un diagrama de flujo con los pacientes incluidos, excluidos y el resultado de la biopsia según el valor del PSA.

Diagrama de flujo con los pacientes estudiados en esta tesis



VI.2 Valor promedio de PSA antes y al año de una ATV. Comparación de Medias.

El promedio muestral de PSA al año luego de la ATV es de 0,59 ng/ml IC 95% (0,48-0,71) y el previo a la ATV es de 7,42 ng/ml IC 95% (6,22-8,62). Ver tabla 4.

Valores de PSA, previos y al año de la ATV en todos los pacientes

			Estadístico	Error típ.
	Media		7,42	0,60
	Intervals de confignas para la madia al 05%	Límite inferior	6,22	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite superior	8,62	
PSA Previo	Media recortada al 5%		6,54	
FIEVIO	Mediana	5,91		
	Varianza	41,63		
	Desv. típ.		6,45	
	Media		0,59	0,06
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	0,48	
DCA -I	intervalo de comianza para la media ai 93 /6	Límite superior	0,71	
PSA al año	Media recortada al 5%		0,50	
ano	Mediana		0,45	
	Varianza		0,38	
	Desv. típ.		0,62	

Tabla 4: Estadísticos descriptivos. PSA al año y PSA previo a la ATV

Fue necesario evaluar si la diferencia de medias era estadísticamente significativa. Debido a que las muestras fueron tomadas de los mismos pacientes pero en tiempos distintos y luego de una intervención (ATV) se las analizó como muestras apareadas. Con respecto a la distribución se le realizaron las pruebas de normalidad para la diferencia entre ambas variables, ver tabla 5.

Pruebas de normalidad

	Kolmog	gorov-Smi	irnov ^a	Shapiro-Wilk			
	Estadístic	gl	Sig.	Estadístic	gl	Sig.	
	0			0			
PSADIF	0,185	114	0,000	0,712	114	0,000	

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 5: Pruebas de normalidad

Mediante las pruebas de normalidad (tabla 5) se encontraron evidencias suficientes para rechazar la distribución normal de la variable. En el grafico 2 se observa como los valores medidos se alejan de la normalidad, y en el gráfico 3 se observan numerosos valores *outliers* con una marcada desviación a la izquierda.

Relación entre PSA observado y esperado

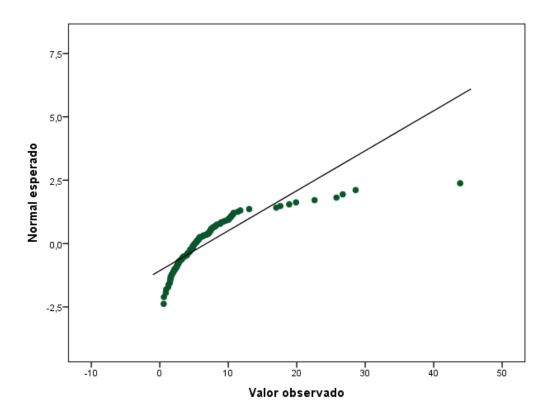


Grafico 2: q-q plot normal de la diferencia entre PSA previo y PSA al año de la ATV

Diferencia entre valores de PSA

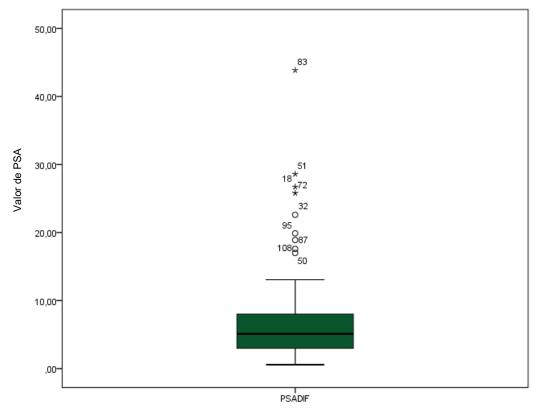


Grafico 3: box-plot de la diferencia entre ambas variables, se observan numerosos outliers.

En función de las pruebas realizadas se decidió realizar una prueba para muestras apareadas no paramétrica, ver tabla 6.

Test no paramétrico vinculando el PSA previo y PSA al año

	D	Diferencias relacionadas		
	Media	Desviación	Error típ. de la	
		típ.	media	
PSA Previo -PSA al año	6,82079	6,39747	0,59918	0,000000000
r SA Frevio - FSA ai alio				00002

Tabla 6: prueba de muestras relacionadas para los valores de PSA previo y al año de la ATV.

El valor p<0,05 aconseja rechazar la hipótesis de igualdad de medias, por lo que se concluyó que su diferencia es estadísticamente significativa. Atento a los valores maestrales de las medias, en términos médicos se concluyo que el PSA post operatorio es significativamente menor al pre operatorio. A continuación se muestra un gráfico de cajas que compara ambas medias, ver grafico 4.

Comparación de medias de PSA previo y al año post ATV

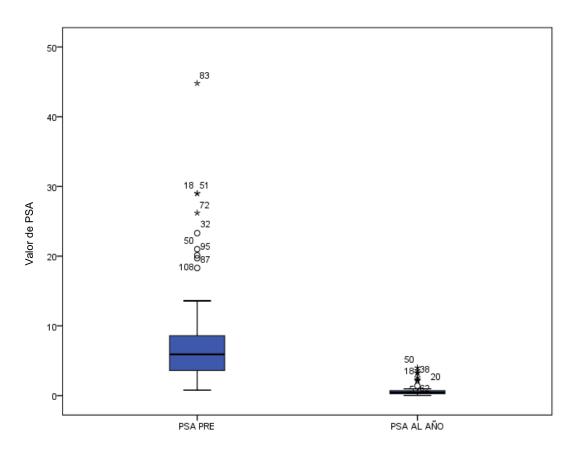


Grafico 4: box-plot del valor de PSA previo y luego de un año de la ATV.

Para obtener el valor de PSA normal luego de la ATV, se descartaron los valores de PSA al año de la ATV de los pacientes que tuvieron PSA > 1ng/ml y CAP al año de la ATV y los que tuvieron PSA >1 ng/ml durante el seguimiento. De esta forma se obtiene el promedio muestral de PSA al año de la ATV. Por lo que el promedio muestral de PSA al año luego de la cirugía fue de 0,43 ng/ml, IC 95% (0,39-0,48) y el previo a la ATV es de 7,31ng/ml, IC 95% (6,04-8,58) ver tabla 7.

Valores de PSA, previos y al año de la ATV, excluidos PSA >1ng/ml

			Estadísti	Error típ.
			со	
	Media		7,31	0,64
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	6,04	
	intervalo de comianza para la media al 93 /	Límite superior	8,58	
PSA previo	Media recortada al 5%		6,45	
	Mediana		5,88	
	Varianza		40,65	
	Desv. típ.		6,37	
	Media		0,43	0,02
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	0,39	
DCA al aña	intervalo de comianza para la media al 93 /	Límite superior	0,48	
PSA al año de la ATV	Media recortada al 5%		0,43	
ue la ATV	Mediana		0,40	
	Varianza		0,05	
	Desv. típ.		0,23	

Tabla 7 : Estadísticos descriptivos. PSA al año y PSA previo, eliminando los pacientes con PSA>1ng/ml en algún momento del análisis.

VI.3 Comparación de grupos de pacientes con PSA > 1ng/ml y < 1 ng/ml al año de la ATV

Se dividieron a los pacientes que tuvieron PSA >1 ng/ml al año de la ATV y los que tuvieron un valor de PSA >1 ng/ml al año de la ATV y se los comparo en busca de diferencias. Se analizaron entonces si las características poblacionales fueron similares en los pacientes con PSA mayor a 1ng/ml al año de la ATV, que en el resto de los pacientes, ver tabla 8.

Características de pacientes con PSA >1 ng/ml vs pacientes con PSA< 1ng/ml al año de la ATV

	Grupo de PSA	Media	Desviación	Error típ. de la
			típ.	media
EDAD	PSA <1 ng/ml al año de la ATV	74,25	6,409	2,266
EDAD	PSA >1ng/ml al año de la ATV	72,67	4,967	2,028
PSA PREVIO	PSA <1 ng/ml al año de la ATV	6,8050	5,57874	1,97238
PSA PREVIO	PSA >1ng/ml al año de la ATV	10,210	9,49108	3,87472
DESO (~)	PSA >1ng/ml al año de la ATV	75,17	17,011	6,945
PESO (g)	PSA >1ng/ml al año de la ATV	66,67	55,752	32,189

Tabla 8: no se encontraron diferencias significativas entre las variables a considerar

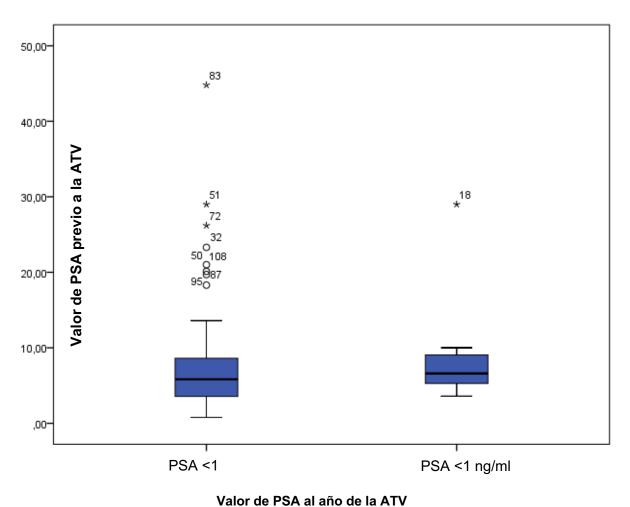
Por lo expresado en las Tablas 8 y 9 se observa que no existieron evidencias suficientes para rechazar la hipótesis de que las medias de los valores poblacionales *Edad, PSA previo y Peso prostático* son distintas en los pacientes con PSA menor a 1ng/ml al año de la ATV y pacientes con PSA mayor a 1ng/ml al año de la ATV.

Por lo expuesto se asevera que **no se encontraron diferencias significativas** entre los pacientes con respecto a la edad, PSA previo a la ATV y peso prostático entre los pacientes con PSA > 1 ng/ml y los que tuvieron PSA < 1 ng ml al año de la ATV, ver tabla 9 y gráficos 4,5,6.

		Prueba T para la igualdad de medias								
				Diferencia de	Error típ. de la	95% Intervalo para la d				
	t	gl	Sig. (bilateral)	medias	diferencia	Inferior	Superior			
EDAD	,501	12	,625	1,583	3,160	-5,302	8,468			
PSA PREVIO	-,845	12	,415	-3,40500	4,03019	-12,18603	5,37603			
PESO (g)	,363	7	,727,	8,500	23,396	-46,824	63,824			

Tabla 9: Prueba T para diferencia de medias.

Valor de PSA previo a la ATV según el resultado del PSA al año de la ATV



valor de l'OA al allo de la Al V

Gráfico 4: en el que se comparan los valores de PSA previos a la ATV según su PSA al año de la ATV, A la izquierda los pacientes con PSA <1ng/ml al año de la ATV y a la derecha los pacientes con PSA>1ng/ml al año de la ATV.

Valor de EDAD previo a la ATV según el resultado del PSA al año de la ATV

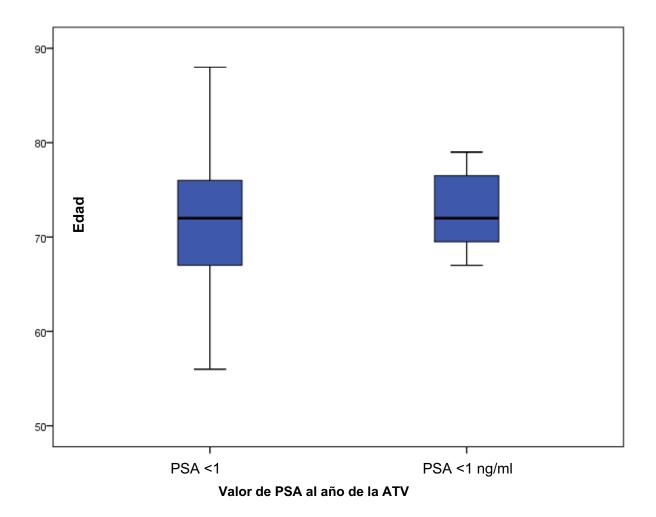
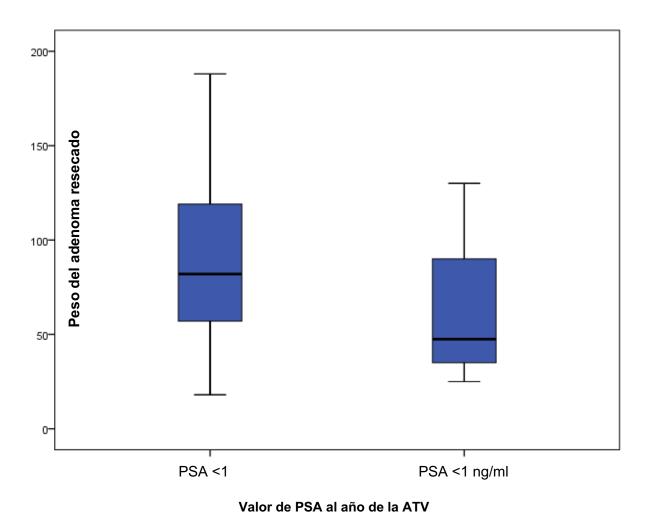


Gráfico 5: en el que se comparan los valores de EDAD según su PSA al año de la ATV, A la izquierda los pacientes con PSA <1ng/ml al año de la ATV y a la derecha los pacientes con PSA>1ng/ml al año de la ATV.

Valor de EDAD previo a la ATV según el resultado del PSA al año de la ATV



pacientes con PSA <1ng/ml al año de la ATV y a la derecha los pacientes con PSA>1ng/ml al año de la ATV

Gráfico 6: en el que se comparan los valores de PESO DEL ADENOMA según su PSA al año de la ATV, A la izquierda los

VI.4. Incidencia de cáncer de próstata en pacientes con PSA>1 luego de una ATV. Análisis de los valores de corte de PSA.

La incidencia acumulada para cáncer de próstata luego de una ATV en el periodo de seguimiento del trabajo fue del 12,28%. De los 8 pacientes con PSA >1 ng/ml al año de la ATV que fueron biopsiados, 7 fueron positivos para CAP, representando una incidencia del 12,28 % de CAP al año de la ATV (87,72 de biopsias positivas para CAP).

Para analizar el valor de corte del PSA, dado que por cuestiones éticas no fue posible realizarle las biopsias a todos los pacientes, **se tomó como casos negativos** aquellos que tuvieron un PSA < 1ng/ml al año del la ATV y que a su vez cumplieron con los criterios para analizar la velocidad de de PSA (3 muestras de PSA con un intervalo de 1 año entre cada una). De esta forma se encontraron 32 pacientes que tuvieron un PSA <1 ng/ml al año de la ATV y que en los tres años posteriores se midió su valor de PSA. Como se vera mas adelante al analizar la velocidad de PSA (capítulo VI.8), este grupo de 32 pacientes mantuvo su PSA por debajo de 1 ng/ml por tres años (PSA con un valor de 0,43 ng/ml, IC 95% (0,39-0,48) y la velocidad del incremento de su PSA fue cercana a cero. **Es por esto que se puede aseverar que estos pacientes no tienen CAP al año de la ATV (aunque no sean sometidos a biopsia) ya que su PSA no aumentó al cabo de tres años de seguimiento y se mantuvo alrededor de 0,43 ng/ml.**

Uno de los 8 pacientes con PSA >1ng/ml (1,4 ng/ml) tuvo una biopsia negativa, por lo que se incluyo dentro del grupo de los 32 pacientes que consideramos que no tienen cáncer. De esta forma se analizaron los datos de 14 pacientes biopsiados con CAP, 1 paciente biopsiado sin CAP y 32 pacientes que se consideraron negativos para CAP luego de tres años de seguimiento.

Se realizó entonces la siguiente tabla de contingencia comparando los datos de los 47 pacientes que se describieron anteriormente. (Ver tabla 10 y grafico 7).

Análisis de los pacientes biopsiados con CAP vs los que se consideran sin CAP

			BIOPSIA		Total
			Neg.	Pos.	
	NO	Recuento	32 *	7	39
PSA>1 ng/ml al	NO	% dentro de PSA >1 ng/ml	82,1%	17,9%	100,0%
año de la ATV	CI.	Recuento	1	7	8
SI	SI	% dentro de PSA >1 ng/ml	12,5%	87,5%	100,0%
Total		Recuento	33	14	47
Total		%	70,2%	29,8%	100,0%

Tabla 10: tabla de contingencia para PSA > 1 vs biopsia positiva en algún momento del seguimiento. *estos pacientes se consideran como una biopsia negativa para CAP.

Valores de PSA al año de la ATV en pacientes con CAP y sin CAP

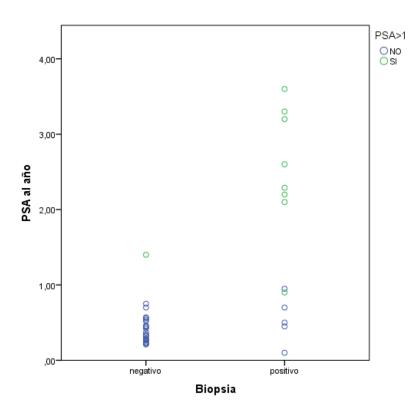


Grafico 7: valores de PSA clasificados según biopsia positiva para CAP al año de la ATV

Para inferir lo que ocurre en forma general en la población, se realizo una prueba Chi-cuadrado de independencia, ver Tabla 11.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15,354ª	1	0,000		
Corrección por continuidad ^b	12,209	1	0,000		
Razón de verosimilitudes	14,514	1	0,000		
Estadístico exacto de Fisher				0,000	0,000

Tabla 11: El valor de p obtenido avala el uso de un valor de corte de PSA > 1 ng/ml.

Debido a que la frecuencia esperada en 1 casilla fue inferior a 5 se utilizo el estadístico exacto de Fisher. Este valor de p obtenido aconseja rechazar la hipótesis de independencia de las variables por lo que en términos médicos puede concluirse que valores de PSA mayores que 1 ng/ml al año de una ATV son significativamente recomendables para la realización de una biopsia prostática.

VI.5. Análisis de otros valores de corte de PSA menores a 1 ng/ml. Evaluación de valores de corte de PSA > 0,9ng/ml y PSA > 0,8 ng/ml al año de la ATV

Se realizaron las siguientes tablas de contingencia para valores de PSA > 0,9 ng/ml; 0,8 ng/ml (Tabla 12 a 14) siguiendo las pautas explicadas para el valor de Corte de PSA > 1ng/ml (ver cap. VI.4\).

VI.5.1 Análisis de valor de corte de PSA > 0,9 ng/ml al año de la ATV

Se realizo la siguiente tabla de contingencia para valores de PSA > 0,9 ng/ml al año de la ATV, ver tabla 12.

Tabla de contingencia para valor de corte de PSA > 0,9 ng/ml

			Bio	Total	
			Neg	Pos.	
	NO	Recuento	32	5	37
PSA >0,9 ng/ml al	NO	% dentro de PSA 0,9 ng/ml	86,5%	13,5%	100,0%
año de la ATV	01	Recuento	1	9	10
	SI	% dentro de PSA 0,9 ng/ml	10,0%	90,0%	100,0%
Tatal		Recuento	33	14	47
Total		%	70,2%	29,8%	100,0%

Tabla 12: tabla de contingencia para tomando valor de corte de PSA > 0,9 ng/ml vs biopsia positiva en algún momento del seguimiento

Pruebas de chi-cuadrado para valor de corte de PSA 0,9 ng/ml

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	22,020a	1	0,000		
Corrección por continuidad ^b	18,515	1	0,000		
Razón de verosimilitudes	21,443	1	0,000		
Estadístico exacto de Fisher				0,000	0,000

Tabla 13: Test de chi-cuadrado para Biopsia positiva en algún momento del seguimiento vs PSA >0,9 ng/ml al año

No se encontraron evidencias suficientes para rechazar la hipótesis de independencia de variables (tabla 13, grafico 8), por lo cual la realización de biopsia estaría recomendada. Por lo que un Valor de PSA > 0,9 ng/ml al año de una ATV también podría ser utilizado como valor de corte para realizar una biopsia de próstata en busca de CAP post ATV.

Incidencia de CAP tomando valor de corte de PSA > 0,9 ng/ml

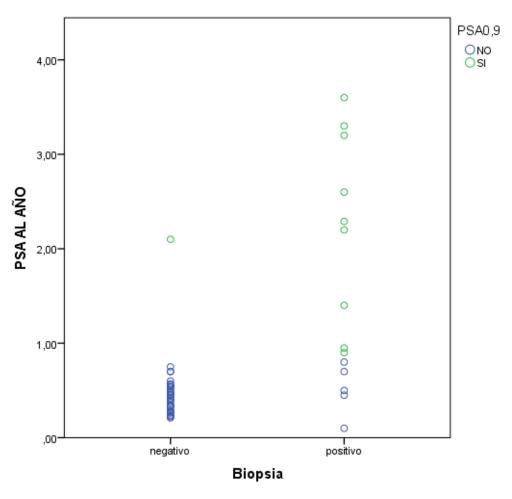


GRÁFICO 8: Valores de PSA clasificados según el resultado de la biopsia según el valor de corte de PSA > 0,9 ng/ml

VI.5.2 Análisis de valor de corte de PSA >0,8 ng/ml al año de la ATV

De la misma manera que se analizo el valor de PSA 0,9 ng/ml, se analizo un valor de corte de PSA mayor a 0,8 ng/ml al año de la ATV, ver tabla 14 y grafico 9.

Tabla de contingencia para valor de corte de PSA > 0,8 ng/ml

			Biopsia		Total
			Neg.	Pos.	
	NO	Recuento	32	4	36
PSA > 0,8 ng/ml	NO PSA > 0,8 ng/ml	% dentro de PSA 08 ng/ml	88,9%	11,1%	100,0%
al anio de la ATV	01	Recuento	1	10	11
SI	SI	% dentro de PSA 08 ng/ml	9,1%	90,9%	100,0%
Total		Recuento	33	14	47
Total		%	70,2%	29,8%	100,0%

Tabla 14: Se evaluó un valor de corte PSA > 0,8ng/ml al año de la ATV y en el seguimiento posterior

Incidencia de CAP tomando valor de corte de PSA > 0,8 ng/ml

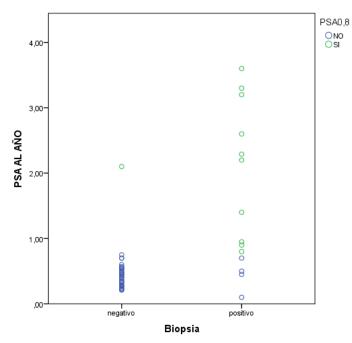


Grafico 9: Valores de PSA clasificados según el resultado de la biopsia según el valor de corte de PSA > 0,8 ng/ml

Al analizar el valor de corte de 0,8 ng/ml al año de la ATV contrastado con la biopsia positiva en algún momento del seguimiento una vez más se rechaza la hipótesis de independencia de variables. Por lo que este valor de PSA no se puede utilizar como valor de corte para realizar biopsias de próstata a los pacientes post ATV.

VI.6. Sensibilidad y especificidad de los valores de PSA al año post ATV

Filtrando la base de datos de igual forma que para analizar los valores de corte se analizar la sensibilidad y especificidad de distintos valores de corte de PSA para decidir la realización de la biopsia. (Grafico 10)

Se observa para un valor de corte de PSA>1 ng/ml al año de la ATV una sensibilidad del 46% y una **especificidad de 97%** mientras que para un valor de corte de 0,6 ng/ml obtenemos una sensibilidad del 77% con una especificidad del 75%, ver tabla 15.

Un valor de corte de PSA >1ng/ml al año de la ATV resulta apropiado para un método diagnóstico ya que tiene una gran especificidad, con un numero ínfimo de falsos positivos.

Sensibilidad y especificidad del PSA post ATV

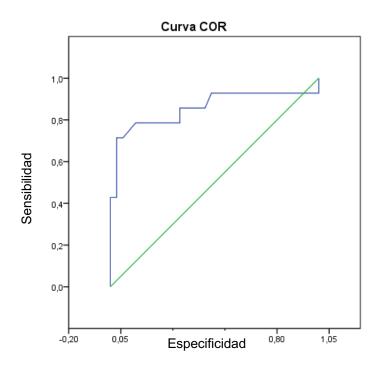


Gráfico 10: Curvas de Sensibilidad y Especificidad según valores de corte de PSA

Sensibilidad y Especificidad del PSA al año post ATV

PSA	Sensibilidad	Especificidad
1,0 ng/ml	54%	97%
0,9 ng/ml	70%	92%
0,8 ng/ml	70%	88%
0,7 ng/ml	77%	82%
0,6 ng/ml	77%	75%
0,5 ng/ml	84%	62%

Tabla 15: Comparación de sensibilidad y especificidad para valores de corte de PSA entre 0,5 ng/ml y 1 ng/ml.

VI.7. Valor obtenido de la Velocidad del PSA en los años subsiguientes a la ATV.

En este grupo de pacientes, al no existir adenoma que confunda⁸² y ante la incapacidad de la cápsula prostática para generar HPB, la velocidad de PSA es un método sumamente confiable ya que cualquier aumento en el valor del PSA solo se puede atribuir a un CAP.

Para analizar la velocidad del PSA se necesitaron 3 muestras de PSA de cada paciente con un año de intervalo entre cada muestra. Se analizó la velocidad del PSA en los pacientes que mantuvieron su PSA menor a 1 ng/ml luego del año de la ATV y los pacientes que presentaron cáncer de próstata luego del primer año de la ATV.

Se evaluó la velocidad de PSA en 36 pacientes, diagnosticando en cuatro de los 36 pacientes CAP (tabla 16) y 32 pacientes permanecieron con PSA menor a 1 ng/ml (tabla 17), por lo que no fueron sometidos a biopsia.

La velocidad de PSA encontrada en los 32 pacientes con PSA menor a 1 ng/ml luego de varios años de seguimiento fue de 0,0075 ng/ml/año. En contraste, los 4 pacientes biopsiados con un PSA mayor a 1 en el seguimiento tuvieron una velocidad de PSA de 0,62 ng/ml/año.

Al demostrar que la velocidad de PSA es cercana a cero en estos pacientes también indirectamente se demuestra que no hay adenoma productor de PSA de novo y que tampoco hay cáncer de próstata.

Velocidad de PSA en pacientes con PSA mayor 1 ng/ml post ATV

Nombre	Edad	PSA Pre	1 año	2 año	3 año
CA	78	8,1	0,95	0,8	1,5
PD	74	3,09	0,1	0,99	3,2
FR	76	6,25	0,45	0,97	1,29
AJ	81	2,6	0,7	0,8	1,2
PROM	77,25	5,01	0,55	0,89	1,79
Velocidad	d PSA			0,34	0,9
Promedi	o vel	ocidad de PSA		0,62	ng/ml/año

Tabla 16: Datos de los pacientes con PSA obtenido pre ATV, Al año y el los dos años subsiguientes, para determinar la PSAV en los pacientes que tuvieron CAP durante el seguimiento luego del primer año post ATV.

Velocidad de PSA en pacientes con PSA menor 1 ng/ml post ATV

Nombre	Edad	PSA Pre	1 año	2 año	3 año	4 año	5 año
SP	86	9,9	0,57	0,56	0,59	0,65	
BE	79	6,1	0,26	0,31	0,29		
GC	60	7,98	0,54	0,44	0,46	0,4	0,32
FO	75	3,9	0,44	0,24	0,26	0,19	0,29
Dj	71	5	0,52	0,43	0,28	0,29	0,27
DC	80	3,75	0,28	0,84	0,14	0,1	0,09
Ю	76	5	0,22	0,17	0,21	0,16	0,52
LL	78	7,2	0,33	0,29	0,35		
AM	74	6	0,23	0,25	0,39		
LM	66	4,69	0,24	0,1	0,4		
RJ	74	1,2	0,32	0,28	0,2		
BH	73	11,3	0,56	0,6	0,39	0,5	0,79
NJ	72	10,5	0,45	0,35	0,26	0,1	0,24
GR	56	23,3	0,7	0,86	0,8	0,5	
ME	78	2	0,27	0,3	0,32	0,53	0,32
MC	67	10,4	0,21	0,19	0,4	0,36	
GH	68	5,98	0,34	0,47	0,52	0,56	0,6
RS	70	5,94	0,29	0,27	0,23	0,17	0,19
SO	69	5,01	0,54	0,52	0,67	0,8	0,92
SF	58	6,1	0,37	0,46	0,6	0,55	
GR	77	8,15	0,75	0,61	0,42	0,41	0,71
AP	56	8,84	0,46	0,52	0,59	0,82	
DJ	60	8,56	0,42	0,39	0,54		
DHJ	71	3,7	0,48	0,51	0,06		
AL	74	7,2	0,4	0,5	0,25	0,3	0,36
SL	80	5,38	0,54	0,62	0,81		
VJR	57	18,3	0,7	0,4	0,9		
NC	67	11	0,4	0,3	0,1		
BA	70	2,85	0,34	0,22	0,3		
CR	72	12	0,6	0,63	0,9	0,81	0,98
PA	69	10,53	0,49	0,51	0,27	0,25	
DH	69	4,56	0,48	0,56	0,56	0,52	
GC	60	7,98	0,54	0,44	0,46	0,4	0,32
PROM	70,06	7,58	0,43	0,42	0,42	0,42	0,46
Velocidad F	PSA			-0,01	0	0	0,04
Prom veloc	idad			0,0075	ng/ml/año		

Tabla 17: Datos de los pacientes con PSA obtenido pre ATV, Al año y el los dos años subsiguientes, para determinar la PSAV. Al tener un PSA promedio de 0,43 ng/ml al año de la ATV y mantuvieron una velocidad de PSA cercana a cero, se descarto la posibilidad que tengan CAP al año de la ATV y se los uso para comparar vs los pacientes que si tuvieron CAP.

Velocidad de PSA en pacientes post ATV

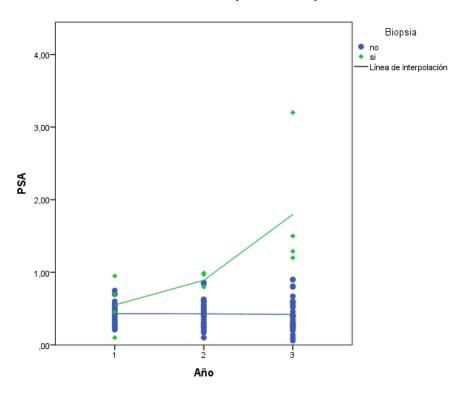


Grafico 11: Velocidad de PSA en pacientes con CAP y pacientes con PSA < 1 ng/ml

Se observó que los pacientes que mantuvieron el PSA < 1 ng/ml durante los años posteriores a la ATV, el valor de PSA se mantiene casi invariable con respecto al obtenido al año de la ATV, sin embargo en los pacientes con CAP se observa una tendencia al aumento del PSA por lo que se realizó entonces el siguiente modelo de regresión lineal, ver tabla 18.

Regresión Lineal con variables PSA, biopsia y tiempo

Mod	delo	Coeficientes n	o estandarizados	Coeficientes	t	Sig.
				tipificados		
		В	Error típ.	Beta		
	(Constante)	0,295	0,077		3,843	0,000
1	Año	0,065	0,035	0,147	1,856	0,066
	Biopsia	0,653	0,092	0,565	7,132	0,000

Tabla 18: La variable año no es significativa.

Se concluye que la influencia del tiempo (año) no es significativa para el aumento de los valores del PSA a lo largo del tiempo, pero si resulta significativa la biopsia positiva. Ante este resultado, surge la pregunta si existe algún tipo de interacción entre el tiempo y una biopsia positiva por lo cual se plantea el modelo con la interacción.

Regresión Lineal con variables biopsia y tiempo

Coeficientes^a

			Coeficientes no	estandarizados	Coeficientes tipificados			Intervalo de confianza de 95,0% para B		Estadísticos d	e colinealidad
	Modelo		В	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior	Tolerancia	FIV
Γ	1	(Constante)	,416	,026		15,782	,000	,363	,468		
L		interacción	,373	,037	,704	10,212	,000	,301	,446	1,000	1,000

a. Variable dependiente: PSA

Tabla 19 : Se evaluó que la interacción biopsia, en función del tiempo es significativa .

Se puede afirmar que para pacientes con valores de PSA entre 0,1 y 3,2 ng/ml post ATV, una velocidad de PSA > 0,37 ng/ml/año con un IC 95% (0,30; 0,45) se recomienda la realización de la biopsia protática.

En congruencia con lo analizado previamente se observa que la media de PSA sin incluir los casos con PSA > 1ng/ml fue de 0,43ng/ml IC 95% (0,39-0,48 ng/ml), sumando a este valor el incremento calculado por la regresión lineal se obtiene un valor de PSA entre (0,691 y 0,93 ng/ml) por lo que adoptar un PSA>1 ng/ml como valor de corte resulta un valor aceptable, no así 0,9 ng/ml.

VI.8. Incidencia de cáncer de próstata con PSA mayor a 1ng/ml al año de una ATV.

En esta tesis el 6,24% de los pacientes tuvo cáncer de próstata al año de la ATV, pero todos los pacientes se encontraban dentro de valores de PSA de referencia normales (hasta la fecha), pero como se verá más adelante, si se continua el seguimiento de estos pacientes a lo largo de los años esta incidencia aumenta al 12,48% siendo esta levemente mayor que la bibliografía publicada internacionalmente 70,71. Este porcentaje de CAP es superior, probablemente por el método de pesquisa más precoz al biopsiar con un valor de PSA mayor a 1 ng/ml.

VI.9. Características de la Cápsula prostática al momento de la ATV.

Debido a que es importante determinar la posible producción de PSA o el nivel glandular de la Cápsula, se tomó una muestra de la cápsula en aquellos pacientes en los que técnicamente fue posible y no afectara el resultado de la cirugía, ya que esta es un componente importante para la hemostasia posterior a la ATV.

Se compararon las muestras de cápsula (falsa capsula) con las de adenoma del mismo paciente y se observó que la cápsula está compuesta por un estroma fibroso y con glándulas atróficas, por consiguiente la producción de PSA por parte de la cápsula prostática se podría considerar insignificante, y debido a que el desarrollo de HPB lleva varios años luego de la ATV no quedaría tejido adenomatoso capaz de producir PSA post ATV.

En estos casos clínicos se visualiza la diferencia de glandularidad entre la cápsula y el adenoma resecado en un mismo paciente en cada par de muestras a la izquierda se encuentra una muestra del adenoma enucleado y a la derecha una muestra de la cápsula prostática obtenida en el mismo acto quirúrgico (Figuras 16 a 23)

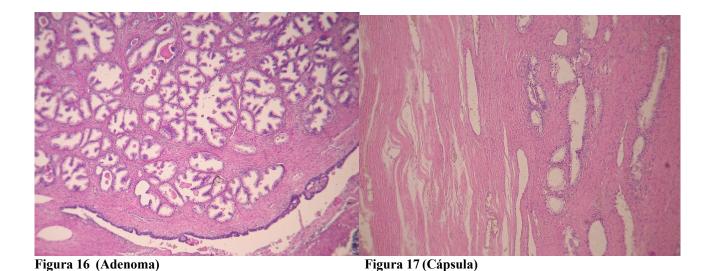


Figura 16: Se observa la zona de transición enucleada, se ve la densidad de glándulas, y la luz acinar con cuerpos amiláceos rosados. Hay alineación columnar de las células cercanas a la luz glandular HC numero 101.073. **Figura 17:** Se observa cápsula prostática con glándulas atróficas y escaso contenido en su interior.

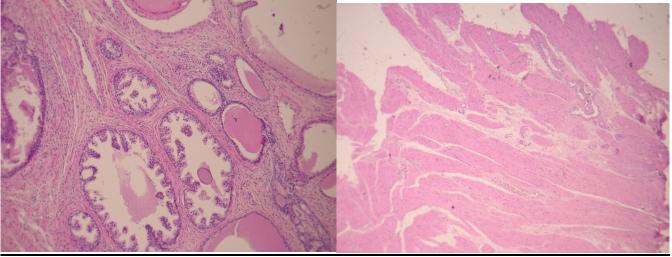


Figura 18 (Adenoma)

Figura 19 (Cápsula)

Figuras 18 y 19: En este caso se observa algo similar (HC numero128511)

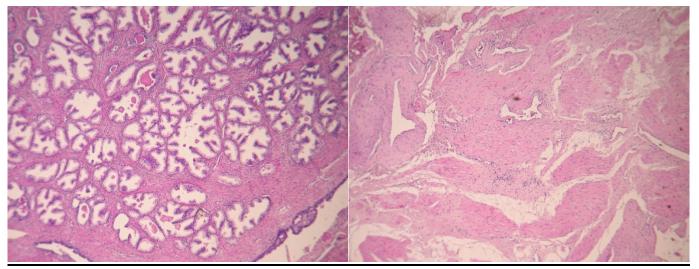
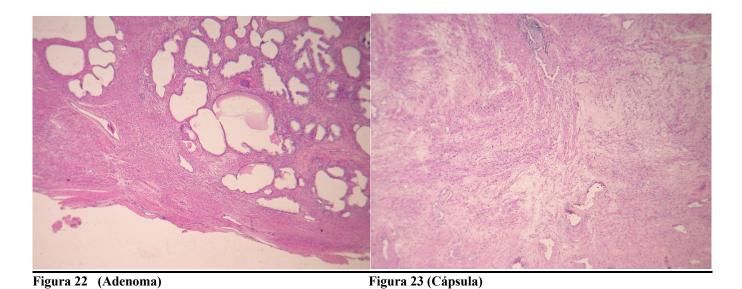


Figura 20 (Adenoma)

Figura 21 (Cápsula)

Figuras 20 y 21: En este otro se observa lo mismo que en los anteriores, cápsula con pocas glándulas y atróficas en comparación con la proliferación glandular del adenoma removido HC numero 123.209.



Figuras 22 y 23: En este otro caso se ve la diferencia entre el adenoma y la capsula residual, HC número 124.909.

Se han tomado muestras de cápsula en 10 pacientes siendo todas análogas a las expuestas. En ninguno de los preparados de la cápsula se han encontrado nódulos compatibles con hiperplasia prostática benigna.

VI.10. Características del CAP luego de una ATV

Luego de obtener los datos de las biopsias de los 8 pacientes con PSA mayor a 1 ng/ml al año de la ATV se observa que gran parte de estos pacientes, aunque tengan un valor de PSA bajo son portadores de CAP de grado intermedio y algunos alto grado, por lo que solo con este dato *se consideran cánceres clínicamente significativos* y por esto requerirán tratamiento.

De los 7 pacientes con PSA mayor a 1 ng/ml al año de la ATV y CAP, uno tuvo un score de Gleason de 5, dos score de Gleason de 6, dos score de 7, uno 8 y uno 9 (tabla 29). En otras palabras en **50% de los pacientes con cáncer tuvo un cáncer clínicamente significativo** ya que con Gleason 7 o mayor se definen como canceres de grado intermedio o mayor según de la clasificación de D'Amico ^{65,66}.

En el segundo año post ATV, tres pacientes tuvieron PSA mayor a 1 ng/ml y dos fueron Gleason 7 (riesgo moderado) y uno Gleason 9 (alto riesgo). En el tercer año post ATV, sobre tres pacientes con PSA mayor a 1 ng/ml, dos presentaban Gleason 6 riesgo intermedio y uno Gleason 8 entrando dentro del grupo de cáncer de alto riesgo (tabla 20). La edad promedio de los pacientes al momento del diagnostico de CAP fue de 73,67 años.

Score de Gleason en pacientes con CAP post ATV

Paciente	Edad	Psa previo	1 año	2 año	3 año	Score
PJ	78	29	2,29			Gleason 7
BL	68	8,1	3,2			Gleason 6
CA	67	10	3,6			Gleason 6
DM	71	7	2,2			Gleason 7
BJ	79	4,76	2,6			Gleason 6
LD	72	3,6	2,1			Gleason 7
FE	72	5,8	3,3			Gleason 6
CF	69	3,3	0,9	1,62		Gleason 7
DA	63	4,4	0,5	1,6		Gleason 7
OV	82	19,7	0,8	3,8		Gleason 9
PD	74	3,09	0,1	0,99	3,2	Gleason 6
AJ	81	2,6	0,7	0,8	1,2	Gleason 8
FR	76	6,25	0,45	0,97	1,29	Gleason 6
CA	78	8,1	0,95	0,8	1,5	Gleason 5

Tabla 20: Valores de edad, PSA pre ATV, post ATV y score de Gleason.

En otras palabras, de todos los pacientes con PSA mayor a 1ng/ml durante la duración de la tesis, 15 pacientes tuvieron PSA mayor a 1 ng/ml (y menor a 4 ng/ml). Un paciente no tuvo cáncer y 14 tuvieron CAP . Dentro de estos pacientes con cáncer de próstata 7 tuvieron cáncer clínicamente significativo, representando el 50% de los pacientes.

Con respecto a las biopsias de estos pacientes con cáncer luego de la ATV, en los preparados histológicos se observó que el foco de cáncer se asienta en la región capsular y que ésta mantiene sus glándulas atróficas luego de un año de la cirugía, no encontrándose focos microscópicos de HPB que justifiquen el aumento del PSA (ver figura 24).

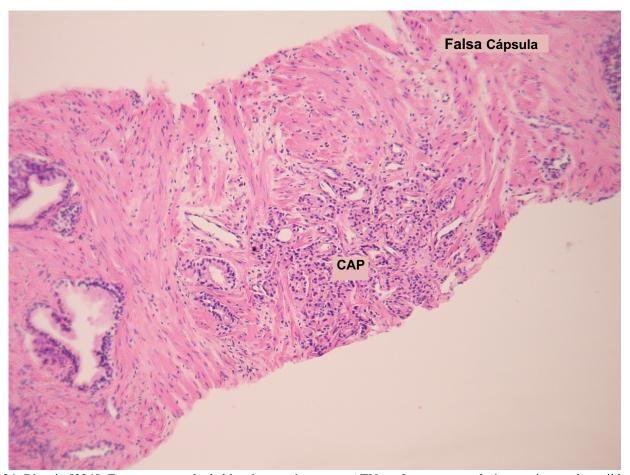


Figura 24: Biopsia 52348. En este preparado de biopsia con cáncer post ATV se observa como el cáncer asienta sobre tejido fibroso (cápsula) Score Gleason 7 (3+4).

En dos pacientes con CAP post ATV, se pudo realizar una resonancia multiparamétrica en la que se observa como los nódulos de CAP tienen mas de 5 mm de diámetro y asientan en la capsula deformándola (tumores T3), ver figuras 25,26 y 27.

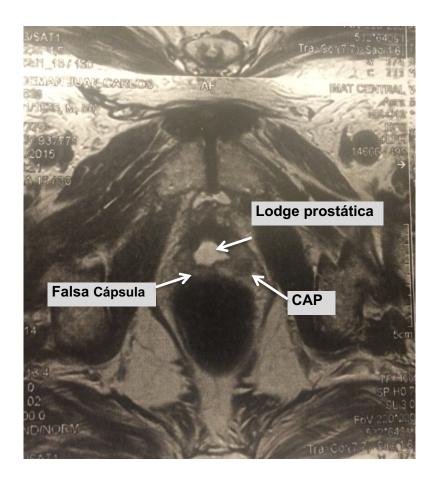


Figura 25: Resonancia multiparamétrica en paciente post ATV que muestra un nódulo en cara lateral izquierda que deforma la capsula (tumor T3).

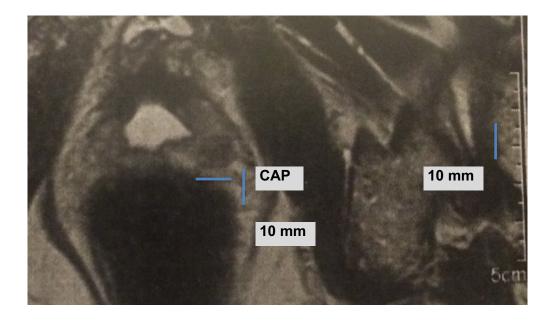


Figura 26: Tomando la escala de la misma resonancia se observa que el tumor excede los 10 mm de diámetro convirtiéndolo en un Tumor clínicamente significativo (mas de 5m) y deforma la cápsula (tumor T3)



Figura 27: Resonancia multiparamétrica de otro paciente con CAP post ATV y se visualizan dos nódulos de 9 mm y 10 mm. Son clínicamente significativos y deforman la cápsula (Tumor T3).

Capítulo VII: Discusión

VII.1. Discusión

Actualmente no existe un valor de PSA considerado como normal para los pacientes post ATV. En PubMed solo hay 4 artículos que tratan el tema, siendo todos retrospectivos, en tres de estos trabajos no se llega a un valor de PSA aconsejado y se sugiere realizar estudios prospectivos para determinar el valor del PSA post ATV. Este trabajo es el primer estudio prospectivo al respecto.

Solo un trabajo, publicado durante el desarrollo de esta tesis, propone un valor de corte de PSA de 1.7 ng/ml para pacientes luego de una ATV, pero corresponde a un estudio retrospectivo⁵⁶ y en el mismo no se aclara el criterio para tomar biopsia de próstata, ni cual es el valor normal de PSA post ATV.

Para obtener el valor de referencia de PSA luego de una ATV se excluyeron los valores de PSA de los 7 pacientes que han tenido CAP al año de la ATV, y se incluyó al paciente con PSA mayor a 1 ng/ml pero sin CAP en la biopsia. **De esta forma se obtiene un valor de PSA 0,43 ng/ml al año de la ATV**.

El valor encontrado luego de una ATV (PSA 0,43 ng/ml) es mucho menor que el valor PSA actualmente utilizado (4 ng/ml) para el diagnostico de CAP ,sostenido por las diversas guías para el diagnóstico de cáncer de próstata ^{25,59,63}. Aunque con este valor de PSA es esperable encontrar pacientes con CAP, el número de biopsias innecesarias para llegar al diagnóstico de CAP lo torna inviable como valor de referencia normal para descartar cáncer en pacientes sometidos a una ATV.

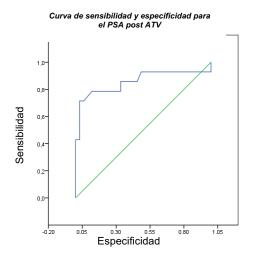
Según los resultados obtenidos podría utilizarse un valor de corte de 0,9 ng/ml o uno de 1 ng/ml ya ambos son significativos para diagnosticar cáncer de próstata al año post ATV. Al igual que Marks y col⁸⁸, que eligieron un valor de corte de PSA de 1,5 ng/ml (en lugar de 1,4 ng/ml) solo por considerarlo un valor mas fácil de recordar para evaluar la progresión de la HPB, en esta tesis, se sugiere un valor de 1 ng/ml al año post ATV, porque es sumamente específico y fácil de recordar.

Por otra parte un valor de PSA de 0,9 ng/ml para corte no seria indicado para seguir a los pacientes en los años posteriores a la ATV ya que se superpone con el valor de PSA obtenido luego de realizar la regresión lineal de los valores de PSA en el seguimiento luego del primer año post ATV (PSA entre 0,691 y 0,93 ng/ml) por lo que adoptar un PSA>1 ng/ml como valor de corte resulta un valor aceptable, no así 0,9 ng/ml.

En resumen, para indicar biopsia prostática luego del primer año de la ATV se podrían utilizar valores de corte de 1 o de 0,9 ng/ml, pero para el seguimiento posterior solo se puede utilizar un valor de 1 ng/ml. Es por esto que el valor de corte de 1 ng/ml es el indicado para indicar biopsia de próstata en los pacientes post ATV.

Por lo tanto, un valor de corte de PSA mayor a 1 ng/ml ha demostrado una altísima especificidad para el diagnóstico de CAP en pacientes sometidos a una ATV y aunque se presume que con un valor menor también existirían casos de CAP, este valor de corte reduce al mínimo las biopsias innecesarias (de 15 biopsias solo una no tuvo CAP) y permite diagnosticar una cantidad de pacientes con cáncer clínicamente significativo del 50%.

Esta utilización del PSA es mucho más específica y sensible que todas las variantes del PSA utilizadas a la fecha, ya que en este tipo de pacientes el aumento de PSA se debe exclusivamente a la aparición de un cáncer de próstata. En estos casos el PSA funciona como el marcador tumoral ideal. Para objetivar en forma gráfica se comparan las figuras 28 y 29 donde se observa mejor performance del PSA en la figura 29 en comparación con todas las variables de PSA (y otros marcadores) disponibles a la fecha.



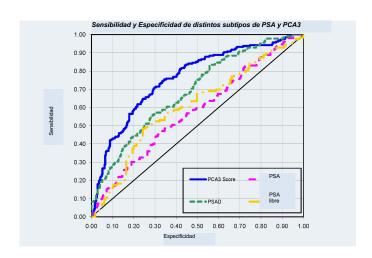


Figura 28 : Sensibilidad y especificidad del PSA post ATV.

Figura 29: Sensibilidad y especificidad de distintos subtipos de PSA y PCA3.

La velocidad de PSA normal para pacientes con adenoma de próstata debe ser menor a 0,75 ng/ml por año. En los pacientes post ATV la velocidad del PSA normal debería ser muy baja o cercana a cero.

En los pacientes con PSA menor a 1 ng/ml, la velocidad de PSA encontrada en esta tesis arroja un valor de 0,0075 ng/ml/año, siendo este valor (a fines prácticos) cero. No hay publicaciones con el valor de velocidad de PSA sugerido para este tipo de pacientes.

En los pacientes que presentaron CAP en el seguimiento posterior al año de la ATV la Velocidad del PSA fue de 0,62 ng/ml/año, aunque esta velocidad de PSA está dentro de los parámetros de normalidad dentro de las pautas para el diagnóstico de CAP, se demuestra que un valor de velocidad de PSA de 0,75 ng/ml al año (valor de referencia actual), no es un valor adecuado para este tipo de pacientes. La diferencia entre el valor de Velocidad PSA obtenido para pacientes post ATV en esta tesis es 100 veces menor que la Velocidad de PSA de referencia actual. Según los resultados obtenidos debería utilizarse un valor de Velocidad de PSA 0,37 ng/ml/año como limite para indicar una biopsia prostática en el seguimiento en los años posteriores ala ATV.

Los reportes analizados sobre la incidencia de CAP luego de una Adenomectomía sugieren una incidencia del 3 al 7%⁷⁰ de los pacientes, aunque según otros autores puede llegar hasta el 10%⁷¹. En estos trabajos no consta con que PSA se diagnostican estos canceres o con que criterio se llega al diagnóstico, así como tampoco estipulan el tiempo de seguimiento. A diferencia de estas publicaciones en esta tesis la incidencia de CAP fue de un 12,48% (14/112 Pacientes) esto probablemente se deba al bajo valor de corte de PSA para realizar las biopsias y al seguimiento posterior a la ATV tomando el valor de corte del PSA de 1 ng/ml.

Si se compara la incidencia del CAP de los pacientes de esta tesis con respecto a la población general, dentro del mismo rango de valores de PSA (mayor a 1 ng/ml y menor a 4 ng/ml) la incidencia de CAP es mucho mayor (tablas 21).

Valor PSA	Incidencia de cáncer	Incidencia de Cáncer
	en población general	post ATV
PSA 1.1 -2	17%	87,5%
PSA 2.1- 3	23%	100%
PSA 3.1 -4	36%	100%

Tabla 21: incidencia de cáncer en la población general según su PSA

Debido a esto, el aumento del PSA se correlaciona directamente con el volumen tumoral, por lo que si se considerase un PSA de 4 ng/ml como valor de corte en lugar de 1 ng/ml el volumen tumoral ya sería clínicamente significativo y con altas posibilidades de progresión local.

Tomando como referencia en Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata⁴⁸ en su última versión (2014). Un valor de PSA post prostatectomía radical mayor a 4 ng/ml es indicación de bloqueo hormonal definitivo (tratamiento no curativo del cáncer de próstata). Los valores de PSA post ATV de referencia son superiores a los obtenidos post prostatectomia radical solo por 2 o 3 décimas de ng/ml de PSA por lo que un valor de PSA mayor a 4 se asemejaría a un volumen tumoral similar al de una prostatectomia radical con el mismo valor de PSA.

La edad promedio de los pacientes con CAP fue de 73,6 años, por lo que el CAP se diagnostico en un grupo etario en el que el tratamiento activo del cáncer ofrece ventajas sobre la observación o vigilancia activa, todos los pacientes con eligieron tratamiento radiante y se encuentran con valores de PSA menores a 0,4 ng/ml.

En los pacientes en los que se diagnosticó CAP por poseer un valor de PSA mayor a 1 ng/ml este CAP fue clínicamente significativo en un 50%, por lo que ajustar el valor del PSA normal luego de una ATV no llevaría a un sobrediagnóstico de CAP como lo hace el PSA en la población general.

En todos los pacientes biopsiados el tacto rectal fue inespecífico y no se palparon nódulos duropétreos que hicieran sospechar cáncer de próstata. Conviene aclarar que el tacto prostático de estos pacientes no es el que el urólogo realiza a diario ya que el urólogo está acostumbrado a palpar próstatas con HPB, pero estos pacientes post ATV no se palpa próstata si no un leve aumento de consistencia en la zona que debería estar la próstata. Es por esto que al no poder contar con un tacto rectal el valor del PSA cobra suma importancia en el control de estos pacientes.

Si tomamos como referencia la tabla que vincula la posibilidad de CAP con score de Gleason de 7 o mayor (clínicamente significativo) según el valor de PSA para la población general ⁸⁹ y lo comparamos con los valores obtenidos en esta tesis (ver Tabla 22) se encuentran diferencias que nos demuestran que la incidencia de cáncer de riesgo moderado y alto riesgo en muy alta en los pacientes post ATV a iguales valores de PSA.

Incidencia de CAP según el valor del PSA

Valor PSA	Gleason 7 o mayor en	Gleason 7 o mayor con
	la población general	PSA > 1ng/ml post ATV
0,0 - 0,5 ng/ml	0,8 %	Sin datos
0,6 - 1,0 ng/ml	1,0 %	Sin datos
1,1 - 2,0 ng/ml	2,0 %	20%
2,1 - 3,0 ng/ml	4,6 %	40%
3,1 - 4,0 ng/ml	6,7 %	46,6%

Tabla 22: Incidencia de CAP Gleason 7 o mayor en la población general⁸⁹ y en esta tesis.

Un punto importante a tener en cuenta es que este CAP se ubica en la cápsula prostática. Si tomamos en cuenta la clasificación TNM actual del CAP ²⁵ estos canceres deben ser clasificados como T3 ya que asientan en la capsula.

Las resonancias multiparamétricas muestran imágenes nodulares mayores a 5mm en cápsulas de pacientes post ATV que al tacto no se detectan y que **por su volumen implican tumores clínicamente significativos**, pero el TNM define como T2 solo a tumores palpables. Considerando que el tacto no es fidedigno en estos pacientes con la clasificación actual serian solo T1c. En las resonancias obtenidas los nódulos deforman la cápsula prostática por lo que serian considerados T3 (pero no palpables).

Por consiguiente si los CAP T2 o mayores son clínicamente significativos, el 100% de estos pacientes tendría un cáncer T2 o mayor, en lugar del 50% mencionado anteriormente utilizando las guías TNM actuales.

Capítulo VIII: Conclusiones

VIII.1. Conclusiones

Considero que se ha cumplido el objetivo de esta tesis, por lo que se demuestra como positiva la hipótesis de esta tesis de maestría.

Con el desarrollo de esta tesis se demuestra que la hipótesis se cumple y que un valor de PSA mayor a 1 ng/ml luego de un año de ATV es altamente sugerente de cáncer de próstata.

Todos los pacientes con PSA mayor a 1 ng/ml al año post ATV (y en los años posteriores) fueron biopsiados. Por lo que con valores de referencia de hoy día serían normales y por lo tanto no serían sometidos a biopsia. De estos pacientes, el 87.5% tuvo cáncer de próstata, representando un 6,24% de los pacientes incluidos en el estudio y con el seguimiento se eleva a un 12,48%, por lo que utilizar este valor de corte de PSA permite diagnosticar CAP en los años subsiguientes a la ATV.

Los valores de referencia de PSA actuales no son útiles para este grupo de pacientes. El valor de corte de PSA de 1 ng/ml resulta sumamente apropiado ya que el índice de especificidad corresponde al 97% y se evitan biopsias innecesarias. También se logra demostrar, que si el PSA es mayor a 1 ng/ml en los años subsiguientes a la ATV también es altamente sugerente de cáncer de próstata.

La velocidad del PSA en los pacientes post ATV con PSA < 1ng/ml es muy cercana a cero (PSAV **0,0075 ng/ml/año**), por lo que se demuestra que la cápsula prostática no se encuentra en condiciones de producir PSA y que el valor de la velocidad de PSA convencional de 0,75 ng/ml/año no sería un parámetro de seguimiento adecuado en estos pacientes.

Por otra parte, este cáncer de próstata suele ser clínicamente significativo y con altas chances de progresión en un porcentaje que alcanza el 50% (o aun mayor si se consideran tomo T2 o tumores que comprometen la capsula T3).

Al ser tumores significativos en pacientes relativamente jóvenes, (73,6 años) requieren tratamiento y el diagnóstico más temprano ayuda a aumentar la tasa de curación.

Los pacientes sometidos a una ATV, al día de hoy no cuentan con pautas para su seguimiento postquirúrgico para pesquisar cáncer de próstata.

Estos hallazgos permiten plantear nuevos problemas a resolver :

- Se deberá incluir en las pautas de tratamiento de cáncer de próstata y de HPB de qué forma se deberán controlar los pacientes luego de la ATV ya que los controles habituales no se corresponden con este grupo de pacientes y como se demostró en esta tesis la incidencia de cáncer de próstata el los pacientes post ATV llega al 6,24% en el primer año y con el seguimiento posterior llega en nuestro estudio al 12,48%.
- Se deberá cambiar el rango de referencia de valores de PSA de control en pacientes post ATV ya que de esta forma se diagnosticará cáncer en forma precoz, aumentando las posibilidades de curación. Un valor de PSA de mayor a 4ng/ml es un valor demasiado alto para realizar screening de cáncer de próstata luego de una ATV. Se sugiere un PSA mayor a 1 ng/ml como indicador de biopsia en los pacientes post ATV, al año y en los años subsiguientes.
- También se deberá incluir dentro de las pautas de seguimiento un valor de Velocidad del PSA distinto al actual ya que en estos pacientes al no existir adenoma residual la velocidad del PSA es cercana a cero. El valor existente como normal de velocidad de PSA de hasta 0,75 ng/ml/año también es demasiado alto para estos pacientes. El valor de velocidad de PSA encontrado en este estudio fue de 0,075 ng/ml/año. Se sugiere un valor de 0,37 ng/ml/año en función de los resultados obtenidos.
- No queda claro cómo se debería estadificar este tipos de cáncer, si como un estadio T1c ya que solo se diagnostica por aumento del PSA o como un estadio T3 que afecta a la cápsula prostática. En caso que se demuestre en estudios posteriores que estos tumores tienen un tamaño significativo (tumores T2) o que deforman la capsula (tumores T3), por lo que todos deberían ser considerados de alto riesgo. Se deberán realizar estudios prospectivos con Resonancia multiparamétrica para poder corroborar estos hallazgos.

Anexo Cumplimiento de pautas Éticas

Códigos éticos que regulan la investigación en seres humanos

Posteriormente a los **juicios de Núremberg**, el código de Núrenberg trato sobre la protección de los humanos en los estudios experimentales. Más tarde, la **Declaración de Helsinki** (Asociación Médica Mundial, 1968) insistió en la necesidad de crear organismos que se encarguen de asegurar la calidad de los protocolos de investigación y luego fue modificándose adaptándose a las necesidades éticas actuales

Código de Núremberg. Normas éticas sobre experimentación en seres humanos⁹⁰

Se redacto luego del Juicio de Núremberg (1945 - 1946). En dicho Juicio se condeno a Lideres Nazis y a médicos que cometieron atropellos a los derechos humanos. Fue el primer código en el se planteo la **obligación de solicitar el Consentimiento Informado**, como una expresión de la autonomía del paciente.

Las 10 recomendaciones del código son las siguientes:

- Es absolutamente esencial el **consentimiento voluntario** del sujeto humano.
- El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios de estudio y de la naturaleza que excluya el azar.
- Basados en los resultados de la experimentación animal y del conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otros problemas en estudio, el experimento debe ser diseñado de tal manera que los resultados esperados justifiquen su desarrollo.
- El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario.
- Ningún experimento debe ser ejecutado cuando existan razones a priori para creer que pueda ocurrir la muerte o un daño grave, excepto, quizás en aquellos experimentos en los cuales los médicos experimentadores sirven como sujetos de investigación.
- El grado de riesgo a tomar nunca debe exceder el nivel determinado por la importancia humanitaria del problema que pueda ser resuelto por el experimento.
- Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte.
- El experimento debe ser conducido solo por personas científicamente calificadas. Debe requerirse el más alto grado de destreza y cuidado a través de todas las etapas del experimento, a todos aquellos que ejecutan o colaboran en dicho experimento.
- Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece a él imposible continuarlo.
- Durante el curso del experimento, el científico a cargo de él debe estar preparado para terminarlo en cualquier momento, si él cree que en el ejercicio de su buena fe, habilidad superior y juicio cuidadoso, la continuidad del experimento podría terminar en un daño, incapacidad o muerte del sujeto experimental.

Declaración de Helsinki de la Asamblea Medica Mundial (AMM) - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos ⁹¹.

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29^a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41^a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52^a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59^a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

- 3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
- 4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
- 5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
- 6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
- 7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
- 8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
- 9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la

salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

- 10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.
- 11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
- 12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
- 13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
- 14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
- 15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

- 21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
- 22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

- 25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.
- 26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y

todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

- 27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
- 28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
- 29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.
- 30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
- 31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.
- 32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o

cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensavo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

- 35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
- 36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Cumplimiento de normas éticas en esta tesis

Esta tesis cumple con todos los preceptos del Código de Núremberg

En esta tesis se cumplen casi todos los preceptos de la declaración de Helsinki.

En esta tesis se cumple lo indicado en la ley 25.326 (ley de proteccion de datos personales)⁹²

Esta tesis no ha sido evaluada por un comité de ética ya que el comité de ética del Instituto Lanari comenzó a funcionar el 16 Octubre de 2012 (resol 1352/12⁹³) y esta tesis se comenzó en el año 2006, por lo que resultaba imposible que esta tesis fuera avalada por el comité de ética del instituto.

Sin embargo se cumplen todos los preceptos que rigen con respecto a la seguridad del paciente, privacidad y confidencialidad y consentimiento informado.

Con respecto al consentimiento informado se confecciono un consentimiento informado especialmente redactado explicando al paciente que se encuentra dentro de un trabajo de investigación y los por menores de la intervención (biopsia prostática) a realizar dentro de esta tesis.

Ninguno de los pacientes incluidos en esta tesis sufrió ningún daño o lesión que requiriera internación producido por el estudio. De los 14 pacientes biopsiados con CAP ninguno presento complicaciones, solo un paciente fue sometido a biopsia y tuvo resultado negativo y tampoco presento complicaciones.

Todos los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata realizaron tratamiento y se encuentran con valores de PSA compatibles con curación .

A continuación de este anexo se incluye una copia del consentimiento médico firmado por los 112 pacientes en esta tesis de maestría y los 6 pacientes excluidos. Los 15 pacientes sometidos a biopsia prostática firmaron el consentimiento especial para biopsia prostática.

Universidad de Buenos Aires – Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari"

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Buenos Aires		de					20	
Por la presente, yo								
De nacionalidad				,de	años	de	edad,	estado
civil dor	niciliado/a e	n la call	e				N°	
PisoDpto	, de la	localida	ad					
DNI CI LE LC N°						•••••		
CONSIENTO qu	ie se	me	realice	el	procedimi	ento	qui	rúrgico
efectuado por los pro								
del Instituto me ha ex	-			•				-
pueden esperar de ell		-	-	-	•			
mismos. Hemos cor							•	
alternativas posibles.		-	•			-	-	
cicatriz y que serán posible.	tomados io	s recau	dos neces	arios pa	ra que sea	ι 10 Ι	menos	потавле
He comprendido los 1	riesans male	etiae v	complicaci	ones alle	nueden nr	ecent	orce (v	en caso
de estar embarazada,	•	•	-	ones que	pucuen pi	CSCIII	arsc (y	cii caso
Se usara anestesia: <i>no</i>		_	/					
Autorizo el uso de a	-							 1do sus
riesgos y complicació	-	-	-		_			
se realicen los proc					-			
inesperadas, que a cri								
Doy mi autorizació								

Poly mi autorización para realizar estudios de laboratorio, anatomo-patológicos, radiografías y transfusiones.

Del mismo modo para ser fotografíado o filmado antes durante y después del

Del mismo modo, para ser fotografiado o filmado, antes, durante y después del tratamiento, salvaguardando mi privacidad. Este material será propiedad del Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari" por ser una institución de docencia e investigación, pudiendo ser publicado en revistas científicas o usado con fines educacionales.

Asimismo autorizo a realizar las curaciones y controles necesarios del periodo postoperatorio/post-procedimiento/post-intervención así como también me comprometo a permanecer internado el tiempo que los profesionales de la Institución consideren pertinente.

Me comprometo a cooperar en el cuidado de la evolución de la intervención realizada cumpliendo fielmente las indicaciones hasta que posea el alta médica definitiva, así con a informar en forma inmediata al cirujano sobre cualquier cambio que apareciera en la evolución normal del post-operatorio de acuerdo a las explicaciones que el mismo me brindo sobre el particular.

He sido informado en forma comprensible, sencilla y completa, he podido hacer preguntas y aclarar términos técnicos. Se me ha ofrecido tiempo para consultar con familiares y allegados.

Firma del paciente.....

Aclaración de la firma

reduction de la fiffila	
Documento	
SI EL PACIENTE E	ES MENOR O INCAPAZ
	oncurro a firmar el presente instrumento en ompleto ha sido consignado al inicio, otorgando os en los puntos que integran los mismos.
Firma	Firma
Aclaración	Aclaración
Vínculo con el paciente o representación que ejerce	Vínculo con el paciente o representación que ejerce
Documento	Documento
Domicilio	Domicilio
Teléfono	Teléfono

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA **BIOPSIA DE PRÓSTATA** Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

Ciudad Autónoma de Buenos Aires:
Nombre y Apellido del Paciente:
Por medio del presente consentimiento autorizo al Dr. Diego Barreiro a que me realice una biopsia de próstata transrectal.
El Dr. Barreiro me ha explicado que en mi caso (al estar operado de próstata a cielo abierto) el valor de antígeno prostático específico (PSA) postoperatorio no se encuadra dentro de los valores normales ya que la mayoría del tejido prostático ha sido extirpado con la cirugía, por lo que el valor de PSA debería ser menor al normal para los pacientes no operados.
Al día de la fecha no hay valor de PSA considerado normal para pacientes como yo, pero se supone que debería ser bastante menor que el normal (PSA menor a 4 ng/ml). Hay opiniones de expertos internacionales que sugieren que un PSA mayor a 1 ng/ml, indica que hay mayores probabilidades de padecer cáncer de próstata que con un valor menor a 1ng/ml.
Entiendo que de esta forma, en caso de tener algún foco de cáncer de próstata, éste se diagnosticará en forma más temprana que utilizando un valor de PSA normal habitual (mayor a 4 ng/ml).
También me ha explicado que los riesgos de la biopsia prostática son: Fiebre, Hematuria (sangrado con la orina), Proctorragia (sangrado con la materia fecal), Infecciones (cistitis, orquitis, pielonefritis, sepsis), Prostatitis (infección o inflamación prostática), Hemospermia (eyaculación con sangre). Las posibilidades de requerir una internación por alguna de estas complicaciones es menor al 1% de probabilidades (según la casuística del IDIM Alfredo Lanari con más de 600 biopsias prostáticas realizadas). En ninguna de las biopsias realizadas a la fecha en el IDIM Alfredo Lanari se ha producido la muerte el paciente que se ha realizado la misma.
La biopsia se realizará en ausencia de infección urinaria y con un exámen de coagulación previo normal, con una preparación rectal con un enema evacuante y con una profilaxis antibiótica pre y post biopsia. Ante cualquier complicación o duda deberé concurrir a la guardia del IDIM Alfredo Lanari.
Entiendo que esta biopsia está dentro del marco de una trabajo de investigación y autorizo al Dr. Diego Barreiro a realizarme la misma.
Firma, aclaración, tipo y numero de documento

Bibliografía

Bibliografía

¹ Meier DE, Tarpley JL, Imediegwu OO, Olaolorun DA, NkorSK, Amao EA, et al. The outcome of suprapubic prostatectomy: a contemporary series in the developing world. Urology 1995;46:40–4

- ³ Galen C. On the usefulness of the parts of the body (translation). Vol. II. Ithaca: Cornell University Press; 1968. p 644
- ⁴ Da Vinci L. On the human body (translation). New York: Greenwich House 1982. p 440–441 and 444–445.
- ⁵ Massa N. Liber introductorius (translation). In: Lind LR, editor.Studies in pre-Vesalian anatomy. Philadelphia: American Philosophical Society; 1975. p 199 and 201.
- ⁶ Vesalius A. On the fabric of the human body, book V: The organs of nutrition and generation (translation). Novato: Norman; 2007. pp 155–156.

- ¹⁰ Cardona MW. Current definition and treatment of premature ejaculation. Arch. Esp. Urol. 2010 Feb; 63(1): 53-55.
- ¹¹ Curry PT, Atherton RW. Seminal vesicles: development, secretory products, and fertility. Arch Androl. 1990;25:107–13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2222074.
- ¹² Semmens JB, Wisniewski ZS, Bass AJ, Holman CD, Rouse IL. Trends in repeat prostatectomy after surgery for benign prostate disease: application of record linkage to healthcare outcomes. BJU Int 1999;84:972–5.
- ¹³ Lee C, Kozlowski J, Grayhack J. Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. Prostate.1997;31:131.
- ¹⁴ Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 2009;36:443–59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942044.
- ¹⁵ McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. Urol Clin North Am. 1990;17:477–86. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1695776.
- ¹⁶ McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol. 1978 Jan;15(4):340–345. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/75197.

² Barcia Goyanes JJ. Onomatologia anatomica nova: Historia del lenguaje anatomico. Vol. VII. Valencia: Secretariado de Publicaciones; 1985. p 24.

⁷ Du Laurens A. Historia anatomica. Francoforti: Becker;1600, pp 194–195 and 262.

⁸ Marx F and Karenber A. History of Term Prostate. The Prostate. 2009: 69:208-213

⁹ Smellie W. A treatise on the theory and practice of midwifery. London: Wilson; 1752.

¹⁷ Caine M, Schuger L. The capsule in benign prostatic hypertrophy. Dept of Health & Human Services, National Inst of Health Publication 1987; No. 87-2881, 221.

- ¹⁸ McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. Urol Clin North Am. 1990;17:477–86. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1695776.
- ¹⁹ De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer 2007; 7: 256–69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384581
- ²⁰ Semple JE. Surgical capsule of the benign enlargement of the prostate its development and action. Br Med J. Jun 22, 1963; 1(5346): 1640-1642-1, 1643. Citado en PubMed; PMCID: PMC2124350.
- ²¹ Marion G. Traite d'Urologie 4th ed. Masson Paris 1940.
- ²² Semmens JB, Wisniewski ZS, Bass AJ, Holman CD, Rouse IL. Trends in repeat prostatectomy after surgery for benign prostate disease: application of record linkage to healthcare outcomes. BJU Int 1999;84:972–5.
- ²³ Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, Andriole G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative international overview. Urology 2001: 58:642-650
- ²⁴ Sotelo Noguera R, Clavijo Rodriguez R. Open adenomectomy: past, present and future. Current Opinion in Urology 2008, 18: 34-40
- ²⁵ Fuller E. Six successful ans successive cases of prostatectomy. J Cutan Genitourin Dis 1895: 13:229-39
- ²⁶ Freyer P. A Clinical Lecture on Total Extirpation of the Prostate for Radical Cure of Enlargement of that Organ: With Four Successful Cases Br Med J. 1901 Jul 20; 2(2116): 125–129.PMCID: PMC2505938
- ²⁷ Freyer PJ. TOTAL ENUCLEATION OF THE PROSTATE: A FURTHER SERIES OF 550 CASES OF THE OPERATION.Br Med J. 1919 Feb 1;1(3031):121-120.2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20769349
- ²⁸ MILLIN T.Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. Lancet. 1945 Dec 1;2(6380):693-6
- ²⁹ A. Tubaro, C. de Nunzio. The current role of open surgery in BPH. EAU-EBU Update Series, 4 (2006), pp. 191–201
- ³⁰ Kirby Roger, Mc Connel John. Tratamiento quirúrgico de la HBP. Fast Facts, Hiperplasia Benigna de próstata (2ª edición, 1998) Pág. 17 –41 (ISBN: 84-95182-01-7).
- ³¹ Arce SC, Maya A, Hernández M, *Barreiro D*, Lafós N. [Vesical macrolitiasis]. Medicina (B Aires). 2009;69(5):561. Spanish. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897444.
- ³² Meyhoff HH, Nordling J, Hald T. Clinical evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy. A randomized study. Scand J Urol Nephrol 1984;18:201–9

³³ Meyhoff HH, Nordling J. Long term results of transurethral and transvesical prostatectomy. A randomized study. Scand J Urol Nephrol 1986;20:27–33.

- ³⁴ McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, Bueschen AJ, Denton SE, Holgrewe HL, et al. Benign Prostatic Hyperplasia:Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline1994; AHCPR Publication No. 94-0582.
- ³⁵ AUA guideline onmanagement of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003;170:530–47.
- ³⁶ Meier DE, Tarpley JL, Imediegwu OO, Olaolorun DA, NkorSK, Amao EA, et al. The outcome of suprapubic prostatectomy: a contemporary series in the developing world. Urology 1995;46:40–4.
- ³⁷ Sotelo R, Clavijo R, Carmona O, Garcia A, Banda E, Miranda M, et al. Robotic simple prostatectomy. J Urol. 2008;179:513–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076926.
- ³⁸ García Seguí A, Gascón-Mir M. [Comparative study between laparoscopic extraperitoneal and open adenomectomy]. Actas Urol Esp. 2012 Feb;36(2):110-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178347.
- ³⁹ Mariano MB., Graziottin TM and Tefilli MV.: Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hiperplasia. J Urol 2002; 167:2528. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992078.
- ⁴⁰ Rufino J. Flores Belaunde. Cápsula quirúrgica de la próstata. Urología Básica (1ª edición 1975) Capitulo V, Pág. 128.
- ⁴¹ Han M, Partin AW (2012). Retropubic and suprapubic open prostatectomy. In AJ Wein et al., eds., Campbell-Walsh Urology, 10th ed., vol. 3, pp. 2695–2703. Philadelphia: Saunders.
- ⁴² van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. J Clin Pathol. 2003 May;56(5):336-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719451.
- ⁴³ Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974 Jan;111(1):58-64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4813554.
- ⁴⁴ Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology. 2000 Nov 1;56(5):823-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068310.
- ⁴⁵ Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cáncer. A multi-institutional update. JAMA 1997 Jul 9;278(2):118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145716.
- ⁴⁶ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998 Sep 16;280(11):969-74. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478.

⁴⁷ Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnostico y Tratamiento del Cáncer de Próstata 2014. http://www.sau-net.org/publicaciones/lineamientos-diagnosticotratamiento/consenso_ca_prostata_2014.pdf.

- ⁴⁸ Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. Journal of Reproduction and Fertility. 1970;22(3):573–574. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4989232
- ⁴⁹ Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S; U.S. Preventive Services Task Force. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008 Aug 5;149(3):192-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678846.
- ⁵⁰ Melegos DN1, Yu H, Ashok M, Wang C, Stanczyk F, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in female serum, a potential new marker of androgen excess. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Mar;82(3):777-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9062481.
- ⁵¹ Lövgren J, Valtonen-André C, Marsal K, Lilja H, Lundwall A. Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids. J Androl. 1999 May-Jun;20(3):348-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386814.
- ⁵² Damilano S, Nosetto S, Guzmán Z y Casal J. Antígeno Especifico de Próstata. Bioquímica y Patología Clínica. 1997;61 (2): 193-7.
- ⁵³ Osterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol. 1991 May;145(5):907-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707989.
- ⁵⁴ Ries LAG, Melbert D, KrapchoM, et al, eds. SEER cáncer statistics review, 1975-2005. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005.
- ⁵⁵ Canitano F, Coniglio S, Roveto S; *Barreiro D*, Lafós N, Rimoldi D. Implicancia clínica del antígeno prostático específico libre (PSAL) y antígeno prostático específico total (PSA) en una población masculina. Bioquímica y Patología Clínica, 2007: 71 (1): 11-14.
- ⁵⁶ Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, Marino A, Mazzarella C, et al. (2013) Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Significantly Improve Prostate Cancer Detection at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2–10 ng/ml. PLoS ONE 8(7): e67687. doi:10.1371/journal.pone.0067687.
- ⁵⁷ Mikolajczyk SD., Millar LS., Wang TJ., et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. Cancer Res. 2000 Feb 1;60(3):756-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676664.
- ⁵⁸ Patel DA1, Presti JC Jr, McNeal JE, Gill H, Brooks JD, King CR. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse alter radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):6157-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135482.

⁵⁹ Sóletormos G, Semjonow A, Sibley P, et al. Biological variation of total prostate specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. Clin Chem. 2005 Aug;51(8):1342-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961552.

- ⁶⁰ Loeb S, Metter EJ, Kan D, Roehl KA, Catalona WJ. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) risk count improves the specificity of screening for clinically significant prostate cancer. BJU Int. 2012 Feb;109(4):508-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 22296334
- ⁶¹ Barreiro D, Roveto S y Lafos N. El PSA huérfano. Medicina (B Aires). 2013;73(1):91-2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335720
- ⁶². Villoutreix BO¹, Getzoff ED, Griffin JH. A structural model for the prostate disease maker, human prostate-specific antigen. Protein Sci. 1994 Nov;3(11):2033-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7535613.
- ⁶³ de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, Gontero P, Mottaz A, Haese A. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. J Urol. 2011 Jun;185(6):2119-25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496856.
- ⁶⁴ Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. J Urol 2008 Apr;179(4):1354-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289596
- ⁶⁵ D'Amico AV. Risk-based management of prostate cancer. N Engl J Med. 2011;365(2):169–71. doi: 10.1056/NEJMe1103829.
- 66 Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyoma T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transfectal systematic 12-core biopsy. Urology. 2008 Feb;71(2):191-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.
- ⁶⁷ Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, Fujisawa M. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis.2008;11(2):134-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533394.
- ⁶⁸ Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol. 2006 May;175(5):1605-12 . http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713.
- ⁶⁹ Kanno H, Umemoto S, Izumi K, Hasumi H, Osada Y, Ohta J, Mikata K, Tuchiya F.[Prostate cancer development after transurethral resection of the prostate--histopathological studies of radical prostatectomy specimens]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2006 May;97(4):649-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16768146.
- ⁷⁰ Naspro R, Suardi N, Salonia A, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate. Are the histological findings comparable? J Urol 2004;171: 1203–6.

⁷¹ Wolff JM, Boekels O, Borchers H, Jakse G, Rohde D. Altered prostate specific reference range after transurethral resection of the prostate. Anticancer Res. 2000 Nov-Dec;20(6D):4977-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11326651.

- ⁷² Marks LS, Dorey FJ, Rhodes T, Shery ED, Rittenhouse H, Partin AW, deKernion JB. Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1996 Sep;156(3):1035-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709302.
- ⁷³ Bachmann A a, Tubaro A b, Barber N, D'Ancona F.180-W XPS GreenLight Laser Vaporisation Versus Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: 6-Month Safety and Efficacy Results of a European Multicentre Randomised. European Urology 2014; 65:931 942.
- ⁷⁴ Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract. 2004 Apr;58(4):382-90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124.
- ⁷⁵ Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol. 2000 Jun;163(6):1632-42. Review. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 10799151.
- ⁷⁶ Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3973-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049.
- ⁷⁷ Carter HB, Partin AW, Epstein JI, Chan DW, Walsh PC. The relationship of prostate specific antigen levels and residual tumor volume in stage A prostate. J Urol. 1990 Nov;144(5):1167-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700143.
- ⁷⁸ Ballesteros Sampol JJ, Lloreta Trull J, Fumadó Ciutat L.[Biochemical-histo-morphometric findings of the residual prostate (II): long-term PSA behavior after retropubic adenomectomy for BPH. Relationship with prostate volume, histology and its implications in the diagnosis of subsequent adenocarcinoma]. Arch Esp Urol. 2009 Nov;62(9):713-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955595.
- ⁷⁹ Helfand BT, Anderson CB, Fought A, Kim DY, Vyas A, McVary KT. Postoperative PSA and PSA velocity identify presence of prostate cancer after various surgical interventions for benign prostatic hyperplasia. Urology. 2009 Jul;74(1):177-83. PMID: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428074.
- ⁸⁰ Hosseini SY, Salimi M, Hosseini Moghaddam SM. Changes in serum prostate-specific antigen level after prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. Urol J. 2005;2(4):183-8. Citado en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602426.
- Martella O, Galatioto GP, Pace G, Vicentini C. PSA supernormalisation: a surrogate of complete adenoma removal in men with benign prostatic hyperplasia. Arch Ital Urol Androl. 2010 Dec;82(4):139-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21341548.

⁸² Carter HB. Editorial comment. Urology. 2009 Jul;74(1):183; aurhor reply 183-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567300.

⁸³ Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):124-37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24207135.

⁸⁴ Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol. 2013 Jul;64(1):118-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541338.

Recomendaciones para el tratamiento de LUTS por HPB Recomendaciones LUTS http://www.revistasau.org/index.php/revista/article/view/2315/2264.

⁸⁶ McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE Jr, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DF, Ulchaker JC, Wei JT. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2011 May;185(5):1793-803. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420124.

Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM; AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol. 2007 Jun;177(6):2106-31. Citado en PubMed; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297.

⁸⁸ Marks LS1, Roehrborn CG, Andriole GL. Prevention of benign prostatic hyperplasia disease. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1299-306. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952616

⁸⁹ Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004 May 27;350(22):2239-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773

⁹⁰ Código de Nüremberg. Normas éticas sobre experimentación en seres humanos. 1947. En: Normas y Documentos de Ética Médica. Colegio Médico de Chile (AG) Santiago. Editorial Antártica SA, 1986: pp 89-90.

91 http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/ consultada el 16/03/2016

 $^{92}\ http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/verVinculos.do?modo=2\&id=64790\ consultada\ el\ 16/03/2016$

93 https://www.lanari.fmed.uba.ar/descargas/reglamentoComiteEtica.pdf consultada el 16/03/2016