

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Humana



**“CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS EN
RELACIÓN AL ANTÍGENO PROSTÁTICO ELEVADO EN
PACIENTES DEL HOSPITAL YANAHUARA, AREQUIPA
2019”**

**Trabajo académico presentado
por:**

Humpiri Aparicio, Marco Antonio

**Para optar el título de Segunda
Especialidad en:**

Urología

**Asesor: M.C. Adolfo Edwin
Cayetano Espinoza**

**Arequipa - Perú
2019**

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS EN RELACIÓN AL ANTÍGENO PROSTÁTICO ELEVADO EN PACIENTES DEL HOSPITAL III YANAHUARA, AREQUIPA 2019", presentado por el(la) Residente:

M.C. MARCO ANTONIO HUMPIRI APARICIO

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en UROLOGÍA.

De acuerdo a Decreto No. 032-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

Aprobado con Nota 18
(Distinto)

OBSERVACIONES:

Arequipa, 2019

05/08/19


Dr. OSCAR BARRIGA LLERENA

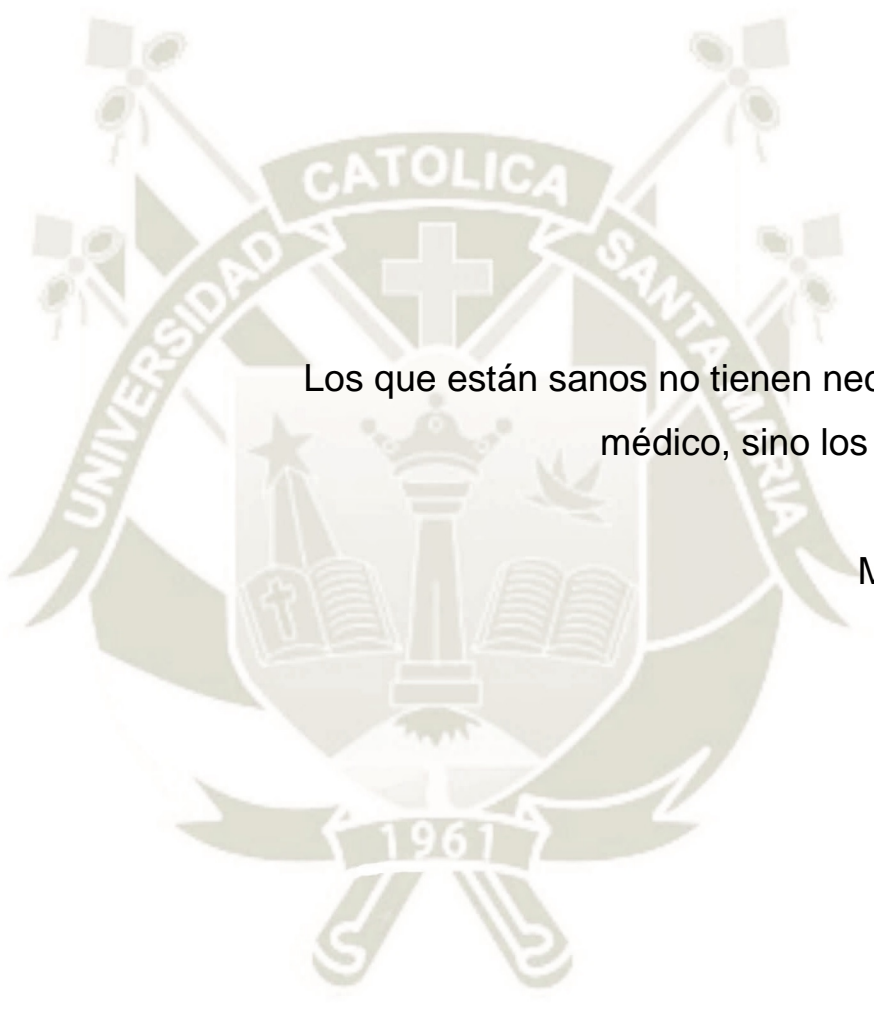


DEDICATORIA

A mi amada familia



EPIGRAFE



Los que están sanos no tienen necesidad de
médico, sino los enfermos.

Mateo 9:12



INTRODUCCION

Se ha venido demostrando que el valor de Antígeno Prostático Específico (PSA por sus iniciales en inglés *Prostatic Specific-Antigen*) viene funcionando como un marcador de lesiones prostáticas benignas y malignas.

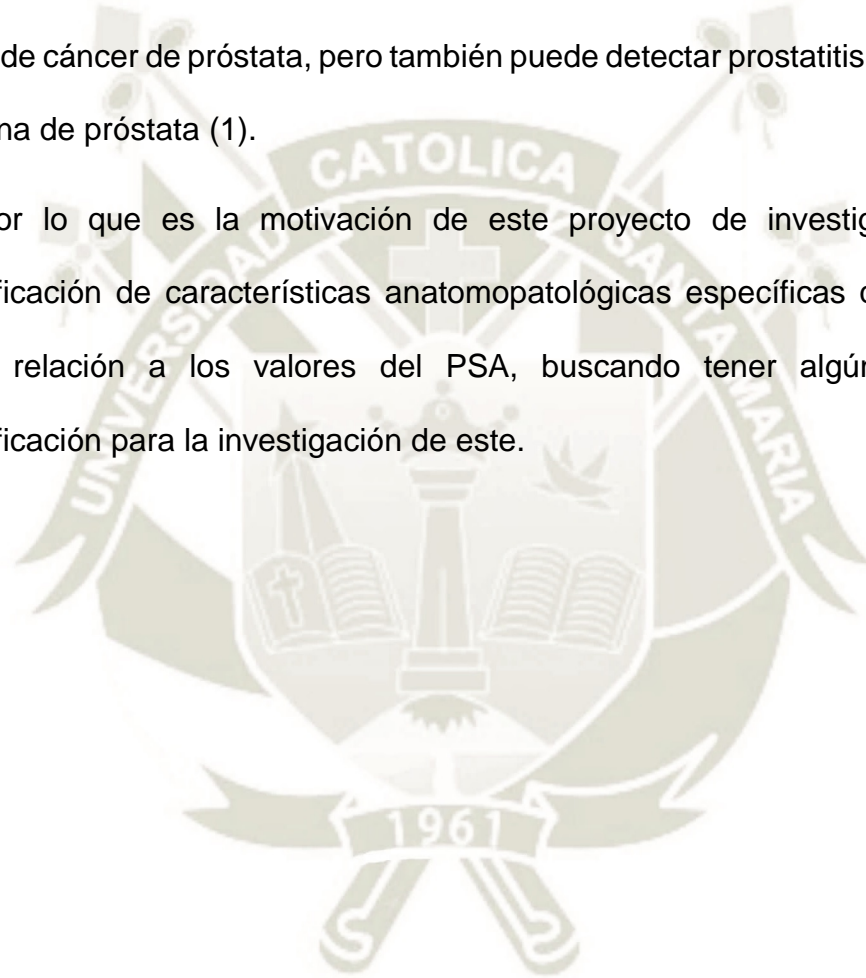
Al PSA también se le conoce como gamma-seminoproteína o calicreína-3 (KLK3), es una enzima glicoproteína codificada en humanos por el gen KLK3. El PSA es un miembro de la familia de peptidasas relacionadas con la calicreína y es secretado por las células epiteliales de la glándula prostática. El PSA se produce para la eyaculación, donde licua el semen en el coágulo seminal y permite que los espermatozoides se movilicen libremente. También se cree que es fundamental para disolver el moco cervical, permitiendo la entrada de espermatozoides en el útero (1).

Las guías de práctica clínica para el cribado del cáncer de próstata varían y son controvertidas debido a la incertidumbre sobre si los beneficios del cribado finalmente superan los riesgos de un diagnóstico excesivo y un tratamiento excesivo. En Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó la prueba de PSA para la detección anual del cáncer de próstata en hombres mayores de 50 años. El paciente debe estar informado de los riesgos y beneficios de las pruebas de PSA antes de realizar la prueba. Los niveles de PSA entre 4 y 10 ng / ml (nanogramos por mililitro) se consideran sospechosos y se debe considerar la confirmación de un PSA anormal con una prueba de repetición. Si está indicado, se realiza una biopsia de próstata para obtener una muestra de tejido para el análisis histopatológico, esta indicación parte de Estados Unidos; sin embargo en el Reino Unido, el Servicio Nacional

de Salud en sus dictámenes del año pasado no exige, ni aconseja para la prueba de PSA, pero permite que los pacientes decidan según el consejo médico (2).

El PSA está presente en pequeñas cantidades en el suero de los hombres con próstatas sanas, pero a menudo se encuentra elevado en presencia de cáncer de próstata u otros trastornos de la próstata. El PSA no es un indicador único de cáncer de próstata, pero también puede detectar prostatitis o hiperplasia benigna de próstata (1).

Por lo que es la motivación de este proyecto de investigación es la identificación de características anatomopatológicas específicas que pudieran tener relación a los valores del PSA, buscando tener algún patrón de identificación para la investigación de este.



RESUMEN

Es conocido que el PSA se emplea como un marcador para lesiones prostáticas, sean benignas o malignas; sin embargo, existen problemas y controversias sobre su medición a causa de sus altos niveles de sensibilidad, pero baja especificidad. Es necesario el desarrollo de trabajos de investigación que indaguen características vinculadas directamente al desarrollo de problemas prostáticos. El objetivo del presente proyecto determinar las características anatomopatológicas en relación al antígeno prostático elevado en el Hospital Yanahuara, Arequipa 2019. Para ello se realizará un estudio de cohortes prospectivo, en donde se hará seguimiento a todos los pacientes que den muestras de tejido prostático al servicio de patología, ya sea mediante biopsias o mediante los procedimientos quirúrgicos usuales. Este trabajo se realizará en el Hospital Yanahuara de la Ciudad de Arequipa y se pretende realizar desde el mes de agosto del 2019 hasta diciembre del 2019. Se espera encontrar características patológicas específicas vinculadas a la variación de los valores del PSA, a fin de buscar un posible patrón a ciertas lesiones patológicas.

Palabras Clave: Antígeno prostático específico, patología, próstata.

ABSTRACT

It is known that PSA is used as a marker for prostatic lesions, whether benign or malignant; however, there are problems and controversies about its measurement because of its high levels of sensitivity, but low specificity. It is necessary to develop research projects that investigate characteristics directly linked to the development of prostate problems. The objective of this project is to determine the anatomopathological characteristics in relation to the elevated prostate antigen at the Hospital Yanahuara, Arequipa 2019. For this purpose, a prospective cohort study will be conducted, where all patients who give prostate tissue samples to the service will be followed. of pathology, either through biopsies or through the usual surgical procedures. This work will be carried out at the Yanahuara Hospital of the City of Arequipa and is intended to be carried out from August 2019 to December 2019. It is expected to find specific pathological characteristics linked to the variation of PSA values, in order to seek a possible pattern to certain pathological lesions.

Keywords: Prostate-specific antigen, pathology, prostate.

INDICE

Facultad de Medicina Humana.....	1
1. PLANTEAMIENTO TEORICO	11
2. Problema de investigación	11
3. MARCO CONCEPTUAL.....	16
4. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	33
4.1. A nivel local.....	33
4.2. A nivel nacional.....	33
5. Objetivos.....	39
5.1. General.....	39
5.2. Específicos	39
6. Hipótesis.....	39
7. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	40
7.1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación	40
8. Campo de verificación	40
9. Estrategia de Recolección de datos	41
10. Cronograma de Trabajo.....	43
11. Bibliografía Básica	44

1. PLANTEAMIENTO TEORICO

2. Problema de investigación

2.1. Enunciado del Problema

¿Cuáles son las características anatomopatológicas en relación al antígeno prostático elevado en el Hospital Yanahuara, Arequipa 2019?

2.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Urología
- Línea: Antígeno Prostático Específico

b) Análisis de Variables

Variable	Indicador	Subindicador	Escala
Variable dependiente			
Antígeno prostático específico	Medición en suero	ng/mL	De razón
Variable independiente			
Gleason	Score de Gleason	Menore de 7 Mayor igual a 7	Nominal
Confinamiento de órganos	Reporte en pruebas auxiliares o in situ	Si No	Nominal
Tamaño de tumor	Densidad del tumor	Volumen	De razón

Características del tejido patológico	Informe de patología	Diagnóstico Células Graduación Extensión extracapsular	Nominal
Variables intervinientes			
Edad	Fecha de nacimiento	Años	De razón
Índice de Masa Corporal	IMC: Peso entre talla al cuadrado.	Bajo Peso Normal Sobrepeso Obesidad	Ordinal
Neoplasia	Presencia de neoplasia	Si No	Nominal

c) Interrogantes básicas

1. ¿Cuáles son los valores medios del antígeno prostático específico en pacientes del Hospital Yanahuara, Arequipa 2019?
2. ¿Cuáles son las características patológicas en pacientes con antígeno prostático elevado en el Hospital Yanahuara, Arequipa 2019?
3. ¿Cuál es la relación entre los niveles de antígeno prostático específico y características patológicas en pacientes del

Hospital Yanahuara, Arequipa 2019?

d) Tipo de investigación: Investigación de campo.

e) Diseño de investigación: Estudio de cohortes.

f) Nivel de investigación: Nivel relacional

2.3. Justificación del problema

Relevancia Social: Uno de los problemas de mayor prevalencia en todo el mundo que afecta a la población masculina a partir de los 50 años son los problemas vinculados a la próstata, ya sea mediante su hipertrofia benigna, neoplasias y otros. Este tipo de problemas llega a afectar a la población indicada menguando su capacidad productiva en el mejor de los casos y en el peor llevando a una notoria disminución de su calidad de vida, por ello se requiere estudiar temas relacionados a la disminución de las complicación como es la detección temprana ante casos de cáncer de próstata.

Relevancia científica: La información que se obtenga del presente trabajo de investigación servirá para aportar a los estudios vinculados a la patología de próstata, la cual es limitada y casi inexistente en nuestro medio local.

Relevancia académica: Este trabajo de investigación combina dos áreas de la medicina como son la patología y la urología, indagando las

características que nos permitirán tener un mayor entendimiento vinculado a los problemas patológicos de la próstata en relación a la medición del PSA.

Factibilidad: El desarrollo de este proyecto es factible ya que se tiene acceso a la población de estudio, así como los gastos que generarán este estudio pueden ser cubiertos por el autor.



MARCO CONCEPTUAL

3.1. Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata es el desarrollo de cáncer en la próstata, una glándula en el sistema reproductor masculino. La mayoría de los cánceres de próstata son de crecimiento lento; Sin embargo, algunos crecen relativamente rápido. Las células cancerosas pueden diseminarse desde la próstata a otras áreas del cuerpo, particularmente los huesos y los ganglios linfáticos. Inicialmente puede no causar síntomas. En etapas posteriores, puede provocar dificultad para orinar, sangre en la orina o dolor en la pelvis, en la espalda o al orinar. Una enfermedad conocida como hiperplasia prostática benigna puede producir síntomas similares. Otros síntomas tardíos pueden incluir sensación debido a niveles bajos de glóbulos rojos (3).

Los factores que aumentan el riesgo de cáncer de próstata incluyen la edad avanzada, los antecedentes familiares de la enfermedad y la raza. Alrededor del 99% de los casos ocurren en males mayores de 50 años. Tener un familiar de primer grado con la enfermedad aumenta el riesgo entre dos y tres veces. En los Estados Unidos, es más común en la población afroamericana que en la población estadounidense blanca. Otros factores que pueden estar involucrados incluyen una dieta alta en carne o leche, o baja en ciertas verduras. Se encontró una asociación con la gonorrea, pero no se identificó una razón para esta relación. Un mayor riesgo se asocia con las mutaciones BRCA. El cáncer de próstata se diagnostica mediante una biopsia. Luego se pueden tomar imágenes médicas para determinar si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (4).

El cribado del cáncer de próstata es controvertido. La prueba de antígeno prostático específico (PSA) aumenta la detección de cáncer, pero es controvertida si mejora los resultados. Se recomienda la toma de decisiones informada cuando se trata de pruebas de detección entre aquellos de 55 a 69 años. Las pruebas, si se llevan a cabo, son más razonables en aquellos con una esperanza de vida más larga. Si bien los inhibidores de la 5 α -reductasa parecen disminuir el riesgo de cáncer de bajo grado, no afectan el riesgo de cáncer de alto grado y no se recomiendan para la prevención. La suplementación con vitaminas o minerales no parece afectar el riesgo (5).

Muchos casos se manejan con vigilancia activa o espera vigilante. Otros tratamientos pueden incluir una combinación de cirugía, radioterapia, terapia hormonal o quimioterapia. Cuando solo ocurre dentro de la próstata, puede ser curable. En aquellos en quienes la enfermedad se ha diseminado a los huesos, pueden ser útiles los analgésicos, los bifosfonatos y la terapia dirigida, entre otros. Los resultados dependen de la edad de las personas y otros problemas de salud, así como de cuán agresivo y extenso sea el cáncer. La mayoría de los hombres con cáncer de próstata no terminan muriendo de la enfermedad. La tasa de supervivencia a 5 años en los Estados Unidos es del 99%. A nivel mundial, es el segundo tipo de cáncer más común y la quinta causa de muerte relacionada con el cáncer en los hombres. En 2012, ocurrió en 1.1 millones de hombres y causó 307,000 muertes. Fue el cáncer más común en 84 países, y se presenta con mayor frecuencia en el mundo desarrollado. Las tasas han aumentado en el mundo en desarrollo. La detección aumentó significativamente en los años 80 y 90 en muchas áreas debido al aumento de las pruebas de PSA. Los estudios de males que murieron por causas no relacionadas han encontrado cáncer de próstata en 30 a 70% de los mayores de 60 años (6).

3.1.1. Fisiopatología

La próstata es una parte del sistema reproductor masculino que ayuda a producir y almacenar el fluido seminal. En los hombres adultos, una próstata típica mide unos 3 centímetros de largo y pesa unos 20 gramos. Se encuentra en la pelvis, debajo de la vejiga urinaria y delante del recto. La próstata rodea parte de la uretra, el tubo que transporta la orina desde la vejiga durante la micción y el semen durante la eyaculación. Debido a su ubicación, las enfermedades de la próstata a menudo afectan la micción, la eyaculación y, rara vez, la defecación. La próstata contiene muchas glándulas pequeñas que forman aproximadamente el 20% del fluido que constituye el semen.

En el cáncer de próstata, las células de estas glándulas prostáticas se transforman en células cancerosas. Las glándulas prostáticas requieren hormonas masculinas, conocidas como andrógenos, para funcionar correctamente. Los andrógenos incluyen la testosterona, que se produce en los testículos; dehidroepiandrosterona, producida en las glándulas suprarrenales; y dihidrotestosterona, que se convierte de testosterona dentro de la próstata. Los andrógenos también son responsables de las características sexuales secundarias, como el vello facial y el aumento de la masa muscular (7).

La mayoría de los cánceres de próstata se clasifican como adenocarcinomas o cáncer glandular, que comienzan cuando las células normales de la glándula prostática secretora de semen se transforman en células cancerosas. La región de la glándula prostática donde el adenocarcinoma es más común es la zona periférica. Inicialmente, pequeños grupos de células cancerosas permanecen confinados a

glándulas prostáticas normales, una afección conocida como carcinoma in situ o neoplasia intraepitelial prostática (PIN). Aunque no hay pruebas de que el PIN sea un precursor del cáncer, está estrechamente relacionado con el cáncer. Con el tiempo, estas células cancerosas comienzan a multiplicarse y se diseminan al tejido prostático circundante (el estroma) que forma un tumor.

Eventualmente, el tumor puede crecer lo suficiente como para invadir órganos cercanos, como las vesículas seminales o el recto, o las células tumorales pueden desarrollar la capacidad de viajar en el torrente sanguíneo y el sistema linfático. El cáncer de próstata se considera un tumor maligno porque es una masa de células que puede invadir otras áreas del cuerpo. Esta invasión de otros órganos se llama metástasis. El cáncer de próstata con mayor frecuencia metastatiza a los huesos, los ganglios linfáticos y puede invadir el recto, la vejiga y los uréteres inferiores después de la progresión local. Se piensa que la ruta de la metástasis al hueso es venosa, ya que el plexo venoso prostático que drena la próstata se conecta con las venas vertebrales (8).

La próstata es un órgano productor de citrato que acumula zinc. La proteína ZIP1 es responsable del transporte activo de zinc a las células de la próstata. Una de las funciones importantes del zinc es cambiar el metabolismo de la célula para producir citrato, un componente importante del semen. El proceso de acumulación de zinc, alteración del metabolismo y producción de citrato es ineficiente en energía, y las células de la próstata sacrifican enormes cantidades de energía (ATP) para realizar esta tarea. Las células del cáncer de próstata generalmente carecen de zinc. Esto

permite que las células de cáncer de próstata ahorren energía al no producir citrato y utilicen la nueva abundancia de energía para crecer y propagarse. Se cree que la ausencia de zinc ocurre a través de un silenciamiento del gen que produce la proteína transportadora ZIP1. ZIP1 ahora se llama un producto genético supresor de tumores para el gen SLC39A1. La causa del silenciamiento epigenético es desconocida. Las estrategias que transportan el zinc a las células prostáticas transformadas eliminan efectivamente estas células en los animales. El zinc inhibe las vías de NF- κ B, es antiproliferativo e induce la apoptosis en células anormales. Desafortunadamente, la ingestión oral de zinc no es efectiva, ya que no es posible una concentración alta de zinc en las células de la próstata sin el transportador activo, ZIP1 (9).

La pérdida de los genes supresores de cáncer, al inicio de la carcinogénesis de la próstata, se ha localizado en los cromosomas 8p, 10q, 13q y 16q. Las mutaciones de P53 en el cáncer de próstata primario son relativamente bajas y se ven con mayor frecuencia en entornos metastásicos, por lo tanto, las mutaciones de p53 son un evento tardío en la patología del cáncer de próstata. Otros genes supresores de tumores que se cree que desempeñan un papel en el cáncer de próstata incluyen PTEN (gen) y KAI1. "Hasta el 70 por ciento de los hombres con cáncer de próstata han perdido una copia del gen PTEN en el momento del diagnóstico". También se ha observado la frecuencia relativa de pérdida de E-cadherina y CD44 (10).

RUNX2 es un factor de transcripción que evita que las células cancerosas sufran apoptosis, lo que contribuye al desarrollo del cáncer de próstata.

La cascada de señalización PI3k/Akt funciona con la cascada de señalización del factor de crecimiento transformante beta/SMAD para garantizar la supervivencia de las células del cáncer de próstata y la protección contra la apoptosis. [63] El inhibidor de la apoptosis ligado al X (XIAP) está hipotetizado para promover la supervivencia y el crecimiento de las células del cáncer de próstata y es un objetivo de la investigación porque si este inhibidor puede cerrarse, entonces la cascada de apoptosis puede continuar su función para prevenir la proliferación de células cancerosas. La citoquina-1 inhibidora de macrófagos (MIC-1) estimula la vía de señalización de la quinasa de adhesión focal (FAK) que conduce al crecimiento y la supervivencia de las células del cáncer de próstata (11).

El receptor de andrógenos ayuda a las células de cáncer de próstata a sobrevivir y es un objetivo para muchos estudios de investigación contra el cáncer; Hasta ahora, la inhibición del receptor de andrógenos solo ha demostrado ser eficaz en estudios con ratones. El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) estimula el desarrollo del cáncer de próstata al aumentar los niveles de folato para que las células cancerosas lo utilicen para sobrevivir y crecer; La PSMA aumenta los folatos disponibles para su uso al hidrolizar los folatos glutamados.

3.2. Tamiza para el Cáncer de Próstata

Para que la detección del cáncer de próstata sea valiosa, debe reducir la morbilidad y/o la mortalidad específica de la enfermedad al detectar el cáncer en una etapa temprana. Sin embargo, la detección en una etapa temprana no se correlaciona necesariamente con un resultado clínicamente beneficioso (por ejemplo, disminución de la morbilidad o mortalidad debido al cáncer de

próstata). El aumento en la detección del cáncer de próstata somete a algunos pacientes a los riesgos asociados con los tratamientos que pueden no prolongar la vida y que tienen riesgos de morbilidad.

3.2.1. Efecto del tamizaje sobre la incidencia

La detección aumenta la detección de cáncer de próstata en los hombres.

La incidencia de cáncer de próstata en los Estados Unidos aumentó considerablemente durante los primeros años posteriores al advenimiento de las pruebas de antígeno prostático específico (PSA) y ha regresado a los niveles observados antes del inicio de las pruebas, ya que la tasa de pruebas de PSA ha disminuido. En un metanálisis de cinco ensayos aleatorios que incluyeron 341,342 participantes, el cáncer se diagnosticó con más frecuencia en hombres que fueron evaluados en serie (OR: 1,30; IC del 95%: 1,02 a 1,65) en comparación con el grupo control. En otro estudio de detección de una sola vez, a los 10 años de seguimiento, el cáncer de próstata, particularmente de bajo grado, se diagnosticó con más frecuencia en el grupo de detección de una sola vez que en el grupo control (12).

La detección puede reducir el riesgo de cáncer de próstata en etapa avanzada. En un ensayo aleatorizado de 76,813 hombres con una mediana de seguimiento de 12 años, la tasa de incidencia acumulada de enfermedad metastásica entre los que estaban en el grupo de detección regular fue de 0,67 por ciento en comparación con la tasa de incidencia en el grupo de control de 0,86 por ciento . La reducción relativa de la enfermedad metastásica fue del 30 por ciento en la intención del grupo de detección (OR: 0,70; IC del 95%: 0,60 a 0,82), con una reducción relativa del 42 por ciento para los hombres evaluados en realidad. La reducción del riesgo

absoluto de enfermedad metastásica fue de 3.1 por 1000 hombres asignados al azar.

3.2.2. Efecto del Tamizaje sobre la Mortalidad

Si bien las tasas de mortalidad por cáncer de próstata han disminuido desde el advenimiento de las pruebas de PSA, no se sabe qué proporción de esto se debe a la prueba de detección de PSA.

La mejor evidencia disponible de los ensayos aleatorios encontró que la detección tiene, como mucho, un pequeño beneficio en la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata.

En un metanálisis de ensayos aleatorios con períodos de seguimiento de 7 a 20 años, no se encontró una reducción de la mortalidad por cáncer de próstata. En este metanálisis de cinco ensayos, los participantes se asignaron al azar a los grupos de control o al cribado que se realizó a intervalos que oscilaban entre uno y siete años, excepto en un estudio más pequeño que utilizó el cribado por única vez. Sin embargo, los estudios incluidos contenían riesgos de sesgo altos o inciertos. En un estudio incluido, el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), se informó un pequeño beneficio de supervivencia absoluta con el screening de PSA; a los 11 años, la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en el grupo de detección fue del 0,41 por ciento en comparación con el 0,52 por ciento en el grupo de control. El beneficio de supervivencia aumentó durante el seguimiento a más largo plazo (+). A los 13 años, la reducción del riesgo absoluto de muerte por cáncer de próstata fue de 1.28 por 1000 hombres, lo que significa que para evitar una muerte por cáncer de próstata, 781 hombres debían ser invitados a la detección, de los cuales se esperaba que 27 fueran diagnosticados con cáncer, y al menos 16 de los tratados con cirugía o radiación. Si bien se evaluó que este ensayo tiene

el riesgo de sesgo más bajo de los incluidos en el metanálisis, el riesgo de sesgo fue incierto debido a la ocultación de la asignación y la integridad de los datos de los resultados. Otro ensayo incluido en el metanálisis, el ensayo de detección de cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovárico (PLCO), no informó un beneficio de mortalidad; sin embargo, los resultados negativos se han descontado en gran medida debido a que muchos pacientes asignados al azar al grupo de control tuvieron pruebas de detección como parte de la atención habitual (13).

Un estudio examinó la detección una vez en lugar de una serie y no encontró beneficios de supervivencia entre los 400,000 hombres de 50 a 69 años. En la mediana de seguimiento de 10 años, no hubo diferencia de supervivencia específica del cáncer de próstata ni diferencia de supervivencia general (14).

Los cálculos que toman en cuenta no solo los años de supervivencia, sino también el valor de cada beneficio y daño potencial asociado con la detección, sugieren que la evaluación no mejora claramente los años de vida ajustados por la calidad (AVAC), incluso si se reduce la mortalidad. En un estudio de simulación que utilizó datos de ERSPC, se proyectó que la detección anual entre las edades de 55 y 69 años resultara en nueve muertes por cáncer de próstata menos por 1000 hombres seguidos durante toda su vida, con un total de 73 años de vida ganados (15).

3.2.3. Riesgo de la Biopsia Prostática

Los hombres con resultados anormales de detección pueden tener una biopsia de próstata para determinar si hay cáncer de próstata. Las

complicaciones de la biopsia de próstata (p. Ej., Infección, dolor, sangrado, obstrucción urinaria) ocurren en hasta el 2 por ciento de los hombres. Los riesgos de la biopsia de próstata se describen en detalle por separado.

3.2.4. Sobrediagnóstico de Cáncer de Próstata

El sobrediagnóstico se refiere a la detección mediante la detección de una afección que no se habría vuelto clínicamente significativa en la vida del paciente. Cuando la detección detecta un cáncer que nunca hubiera sido clínicamente significativo, los pacientes todavía han estado sujetos a los riesgos de la detección, las pruebas de diagnóstico confirmatorias y los posibles tratamientos que pueden provocar efectos secundarios.

Para el cribado del cáncer de próstata, el potencial de sobrediagnóstico parece ser considerable dada la alta prevalencia de cáncer de próstata no diagnosticado detectado en series de autopsias. El sobrediagnóstico es especialmente preocupante porque la mayoría de los hombres con cánceres de próstata detectados en la prueba de detección tienen una enfermedad en etapa temprana y se les puede ofrecer terapias agresivas que pueden producir efectos adversos de larga duración (por ejemplo, impotencia, incontinencia urinaria). Sin embargo, la mayor aceptación de la vigilancia activa en lugar del tratamiento agresivo puede ayudar a mitigar los daños relacionados con el tratamiento del diagnóstico excesivo del cáncer de próstata.

Los estudios que sugieren una mayor frecuencia de diagnóstico de cáncer de próstata sugieren un sobrediagnóstico mediante el cribado, particularmente de bajo grado, pero no hay diferencia de supervivencia

entre los grupos de cribado y no cribado. Después de la introducción inicial de la prueba de PSA, el riesgo de por vida de ser diagnosticado con cáncer de próstata aumentó de 1 en 11 a 1 en 6, mientras que el riesgo de morir de cáncer de próstata durante toda la vida se mantuvo alrededor de 1 en 34. Los estudios que aplicaron modelos de simulación por computadora para estudiar datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) o ERSPC estimaron que entre el 23 y el 50 por ciento de los diagnósticos de cáncer de próstata probablemente se diagnosticaron en exceso. El riesgo de sobrediagnóstico del cáncer de próstata parece aumentar con la edad (16).

3.2.5. Resultados Falsos Positivos del Antígeno Prostático Específico

Además de un posible diagnóstico excesivo, algunos resultados anormales de PSA son falsos positivos; No se encontrará cáncer en la evaluación de seguimiento. Si bien estos pacientes no incurren en los riesgos de la terapia, pueden sentir ansiedad por el resultado de la prueba y/o pueden incurrir en riesgos relacionados con la biopsia de próstata. La tasa de falsos positivos depende en parte del riesgo de referencia del paciente, así como del umbral elegido para la interpretación del APE.

3.2.6. Ansiedad:

Recibir un diagnóstico de cáncer de próstata es psicológicamente perturbador, ya sea en una etapa temprana o en una etapa avanzada. La anticipación de los tratamientos y sus posibles efectos secundarios, así como el manejo de los efectos secundarios en caso de que ocurran, puede provocar ansiedad (17).

Incluso los pacientes con un resultado de biopsia que es negativo para el cáncer de próstata pueden desarrollar ansiedad, ya que un resultado negativo no puede descartar por completo el cáncer de próstata debido a la tasa de biopsia falsa negativa. Esto se describe por separado.

3.2.7. Riesgos de la terapia para el Cáncer de Próstata

La detección que resulta en un diagnóstico de cáncer de próstata puede llevar a una terapia que conlleva riesgos sustanciales. Por ejemplo, someterse a una prostatectomía radical o radioterapia conlleva riesgos de complicaciones inmediatas (p. Ej., Mortalidad quirúrgica, síntomas urinarios) y secuelas a largo plazo (p. Ej., Incontinencia urinaria, impotencia y disfunción intestinal); Estos efectos adversos son comunes y se describen en detalle por separado (18).

3.3. Antígeno Prostático Específico

3.3.1. Prueba del PSA

Para los hombres que eligen el examen de detección de cáncer de próstata, sugerimos que se realice un análisis de sangre con PSA solo. En general, el examen rectal (DRE) no se usa como prueba de detección del cáncer de próstata, ya sea solo o en combinación con una prueba de PSA.

Los estudios han estimado que las elevaciones de PSA pueden preceder las manifestaciones clínicas del cáncer de próstata entre 5 y 10 años o más. Sin embargo, el PSA también puede elevarse en ausencia de cáncer de próstata en hombres con afecciones benignas en curso (p. Ej., Hiperplasia prostática benigna [HPB]) o afecciones transitorias (ejemplo, Prostatitis) (19).

3.3.2. Razones para limitar la prueba de PSA

Ciertos factores pueden elevar transitoriamente el PSA lo suficiente como para afectar su rendimiento como una prueba de detección. En presencia de cualquiera de estos factores, es apropiado diferir temporalmente el análisis de PSA el tiempo suficiente para que se resuelva una elevación transitoria de PSA:

- Síntomas que sugieren prostatitis bacteriana; postergar las pruebas de PSA hasta seis a ocho semanas después de que los síntomas hayan desaparecido
- Retención urinaria aguda o instrumentación uretral; postergar las pruebas de PSA durante al menos dos semanas
- Biopsia de próstata reciente o resección transuretral de la próstata (RTUP); postergar las pruebas de PSA durante al menos seis semanas

Además, un paciente que está repitiendo una prueba de PSA para evaluar un resultado que estuvo cerca de un punto de corte que podría impulsar la evaluación urológica debe abstenerse durante al menos 48 horas de actividades que induzcan traumatismo perineal, como en ciclistas.

Si se realizó un DRE, el PSA puede medirse inmediatamente después porque el DRE conduce a elevaciones mínimas transitorias del PSA de 0.26 a 0.4 ng / mL (20).

En los hombres con hipertrofia prostática benigna sintomática, no es necesario diferir la medición del PSA mientras se proporciona el tratamiento para mejorar los síntomas de la HPB, a menos que el paciente haya tenido RTUP en las últimas seis semanas.

3.3.3. Frecuencia de la prueba de PSA

Para los pacientes que deciden someterse a una prueba de detección de PSA, algunos expertos sugieren repetir la prueba de PSA cada dos años hasta que sea apropiado interrumpir la evaluación, mientras que otros expertos repiten la prueba de PSA anualmente. Los estudios que muestran un beneficio potencial de la detección con PSA estudiaron programas que se evaluaron regularmente en intervalos de uno a unos pocos años. Ningún estudio ha demostrado el beneficio de una prueba de APE por única vez para la detección (21).

En comparación con la detección por única vez, la prueba de PSA en serie aumenta la sensibilidad general. La detección en serie también aumenta la probabilidad de que los tumores detectados estén clínicamente confinados a los órganos y sean moderadamente o bien diferenciados, por lo tanto, más susceptibles de éxito al tratamiento. Como ejemplo, en el Estudio aleatorizado europeo de cribado del cáncer de próstata (ERSPC) con un intervalo de cribado de cuatro años, la proporción de cánceres en estadio clínico I y II aumentó de 81.5 durante la primera ronda a 96.3 por ciento durante la segunda ronda, y la proporción de cánceres poco diferenciados disminuyó de 8.1 a 3.3 por ciento (22).

Con cada ronda de pruebas de PSA, las tasas de detección de cáncer de próstata y los valores predictivos positivos de una prueba de PSA disminuyen sustancialmente. Con la prueba de detección en un intervalo de cuatro años en el ERSPC, la tasa de detección de PSA para el cáncer disminuyó de 5.1 por ciento en la primera ronda de detección a 4.4 por

ciento en la segunda ronda, y el valor predictivo positivo (PPV) para un PSA ≥ 3.0 ng / mL disminuyó de 29.2 a 19.9 por ciento (23).

Los intervalos de detección de dos años versus cuatro años parecieron tener una eficacia similar en la detección de cánceres potencialmente mortales en un estudio no aleatorizado. Aunque la incidencia global de cáncer de próstata a los 10 años fue mayor con un intervalo de dos años versus un intervalo de cuatro años (13.1 versus 8.4 por ciento), las tasas acumuladas de cánceres agresivos fueron similares y bajas en ambos grupos (0.11 versus 0.12 por ciento); El seguimiento no fue lo suficientemente largo como para comparar las tasas de mortalidad. Sin embargo, las diferencias potencialmente importantes entre los pacientes y los métodos de detección en los dos centros del estudio limitan la fuerza de esta comparación no aleatoria de los intervalos de detección (24).

Las guías de expertos varían en cuanto a las recomendaciones de intervalo de selección La AUA establece que un intervalo de selección de dos años puede preferirse a la selección anual. Algunas pautas sugieren que los intervalos de detección se individualicen según un nivel de PSA de referencia. El rango de ajustes varía según las pautas (de anual a cada dos, tres o cuatro años) según el nivel de PSA anterior.

3.3.4. Discontinuación de la prueba

Existe un acuerdo general acerca de no evaluar a los hombres que tienen comorbilidades importantes que limitan la esperanza de vida a menos de 10 años (25). Hay menos consenso acerca de una edad precisa a la cual se debe interrumpir el examen.

3.3.4.1. Expectativa de vida

No evaluamos a los hombres para detectar el cáncer de próstata que tienen una esperanza de vida de <10 años. Es poco probable que la detección beneficie a estos hombres dado el curso generalmente indolente del cáncer de próstata (26).

Las directrices de la sociedad profesional generalmente recomiendan no evaluar a los hombres que tienen una esperanza de vida inferior a 10 años o de 10 a 15 años.

3.3.4.2. Edad

Para los hombres con una esperanza de vida de al menos 10 años, la mayoría de los médicos ofrecen exámenes de detección hasta los 70 años; algunos pueden continuar con el cribado hasta los 75 años si el paciente lo desea. Entre las pautas, la edad sugerida para interrumpir la detección del cáncer de próstata varía de 69 a 75 años. Las tablas actuariales sugieren que entre los hombres con una salud promedio, solo aquellos de 75 años o menos tienen una esperanza de vida de 10 años (27).

Otros datos sugieren que puede ser apropiado interrumpir la detección en individuos de hasta 65 años. El ERSPC encontró un beneficio de supervivencia de detección solo entre hombres de 55 a 69 años. Además, un análisis de decisión que utiliza datos de Medicare encontró que el tratamiento agresivo del cáncer de próstata en hombres de 70 años o más disminuiría la esperanza de vida ajustada por la calidad (28).

Otro análisis encontró que la interrupción de la prueba de PSA a los 65 años para los hombres con niveles de PSA de 0,5 ng/ml o menos

aún identificaría todos los cánceres que se hubieran detectado a los 75 años. Si se descontinuaran los exámenes de detección para hombres con niveles de PSA de 1.0 ng/ml o menos a los 65 años, el 94 por ciento de los cánceres aún se detectaría (29).



4. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1. *A nivel local*

Autor: Málaga Rivera, Eliana Lizbeth

Título: “Relación entre el Tacto Rectal y el Antígeno Específico Prostático (PSA) en Pacientes con Cáncer de Próstata en el Hospital Honorio Delgado Arequipa 2014-2016” (30).

Resumen: El objetivo de este trabajo de investigación fue establecer la relación entre el tacto rectal y el valor del PSA total en pacientes con cáncer de Próstata en el Hospital Honorio Delgado Arequipa. Para ello se hizo una revisión de historias clínicas de casos con sospecha de cáncer de próstata, en los que se haya realizado tacto rectal, determinación de PSA y biopsia con estudio histopatológico. Como conclusión en el estudio se tiene que el diagnóstico de cáncer de próstata se confirma en 62.1% de casos sospechosos, y el tacto rectal combinado con la determinación de PSA total tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.

4.2. *A nivel nacional*

Autor: José Ortiz, Emilio Almoguer

Título: “La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata” (31).

Resumen: El objetivo de este estudio fue determinar la eficiencia de la prueba de índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata. Fue un estudio retrospectivo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud en la Ciudad de Lima, Perú. Se hizo la recolección de datos de

371 pacientes sometidos a biopsia prostática, de los cuales 104 casos de cáncer de próstata y 267 casos de hiperplasia benigna de próstata, mediante la revisión de registros médicos hospitalarios y revisión de estudios anatomopatológicos. Se evaluaron principalmente los siguientes indicadores: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, curva ROC y el área bajo la curva ROC. Se llegó a la conclusión de que la prueba de índice de PSA libre demostró una mejora de la especificidad del PSA total para evitar las biopsias innecesarias. Sería recomendable elevar el punto de corte utilizado de 0,20 para aumentar la sensibilidad de la prueba a 95%, a fin de evitar la pérdida de casos detectados de cáncer de próstata.

Autor: Wilfredo Valiente Morejón, Bárbara Junco Sena, Yoel Padrón Vega, Yisel de la Caridad Ramos Águila, Idelma Castillo García

Título: “Antígeno prostático específico como predictor del diagnóstico de adenocarcinoma prostático” (32).

Resumen: El objetivo de este trabajo de investigación fue identificar adenocarcinoma de próstata a partir de la búsqueda por medio de antígeno prostático específico, en hombres mayores de 50 años. Para ello se realizó una investigación descriptiva en Consolación del Sur, durante el período enero 2011–septiembre 2013. El universo de estudio lo constituyeron todos los hombres de 50 años o más del municipio que se realizaron la prueba (3155). Para la obtención de la información se aplicó una encuesta cuyas variables principales recogían: edad, color de la piel, resultados del antígeno

prostático, vía de indicación y tiempo de realización. El procesamiento estadístico de los datos se realizó utilizando frecuencias absolutas, porcentajes y promedio. Como conclusión se encontró que el uso del antígeno prostático específico como predictor del diagnóstico de adenocarcinoma prostático es una prueba útil que debe ser utilizada como examen de rutina en todo hombre mayor de 50 años con sospecha de este problema.

4.3. A nivel internacional

Autor: Uwe Haberkorn, Matthias Eder, Klaus Kopka, John W. Babich and Michael Eisenhut

Título: “Nuevas estrategias en el cáncer de próstata: ligandos de antígeno prostático específico de la próstata para el diagnóstico y la terapia” (33).

Resumen: Los problemas clave para los pacientes con cáncer de próstata son la detección de enfermedades recurrentes y el tratamiento del cáncer con metástasis. La detección temprana es un desafío importante para todas las modalidades de imagen convencionales. Además, la terapia de pacientes con lesiones tumorales resistentes a las hormonas presenta un desafío clínico importante. Debido a que el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) con frecuencia se sobreexpresa en el cáncer de próstata, se están desarrollando varias moléculas dirigidas al PSMA para detectar y tratar el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC). mCRPC representa una situación en la que ya no se puede lograr la curación y se necesitan nuevos enfoques terapéuticos para la paliación y el aumento

de la supervivencia. En este artículo, discutimos el desarrollo reciente para la detección no invasiva de la enfermedad recurrente y la terapia de mCRPC con los radioligandos dirigidos a PSMA correspondientes.

Autor: Jaquelyn L. Jahn Edward L. Giovannucci Meir J. Stampfer

Título: “La alta prevalencia de cáncer de próstata no diagnosticado en la autopsia: implicaciones para la epidemiología y el tratamiento del cáncer de próstata en la era del antígeno prostático específico” (34).

Resumen: La detección generalizada del antígeno específico de la próstata (PSA) detecta muchos cánceres que de otro modo no se hubieran diagnosticado. Para estimar la prevalencia de cáncer de próstata insospechado, revisamos 19 estudios de cáncer de próstata descubiertos en la autopsia entre 6,024 hombres. Entre los hombres de 70 a 79 años, el tumor se encontró en el 36% de los caucásicos y en el 51% de los afroamericanos. Esta enorme prevalencia, junto con la alta sensibilidad de la detección de PSA, ha conducido al marcado aumento en la incidencia aparente de cáncer de próstata. El impacto de la detección de PSA en la práctica clínica está bien reconocido, pero su efecto en la investigación epidemiológica es menos apreciado. Antes de la detección, una mayor proporción de los cánceres de próstata incidentes tenían un potencial letal y se diagnosticaron en una etapa avanzada. Sin embargo, en la era del PSA, el cáncer de próstata incidente en general es una enfermedad indolente y, a menudo, refleja la propensión a someterse a exámenes de detección y biopsias. Por lo tanto, los estudios deben centrarse en los cánceres con potencial letal, e incluir un seguimiento

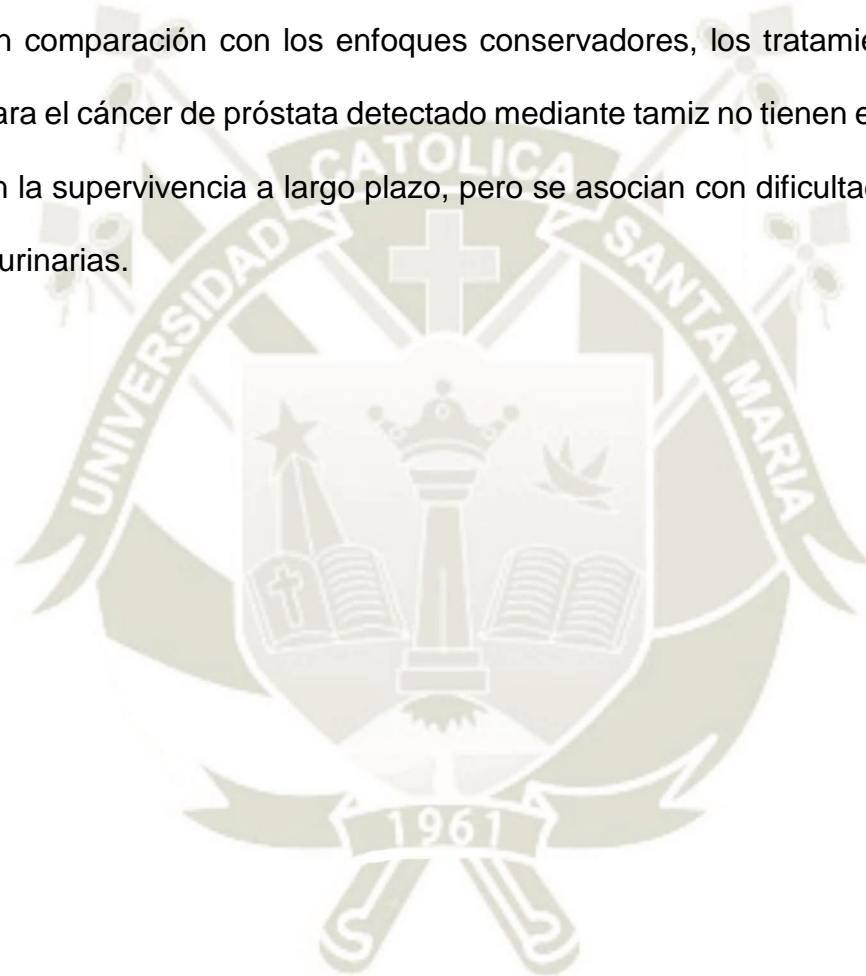
prolongado para adaptarse al tiempo de espera inducido por la detección. Además, los patrones de factores de riesgo difieren notablemente para enfermedades potencialmente letales e indolentes, lo que sugiere etiologías separadas y entidades de enfermedades distintas. Los estudios sobre el cáncer de próstata total incidental o indolente tienen una utilidad clínica limitada, y el enfoque principal de la investigación debe ser sobre los cánceres de próstata de potencial letal.

Autor: Joshua J. Fenton, Meghan S. Weyrich, Shauna Durbin, Yu Liu, MS; Heejung Bang, Joy Melnikow

Título: “Detección basada en el antígeno específico de la próstata para el cáncer de próstata” (35).

Resumen: El objetivo de este trabajo fue revisar sistemáticamente la evidencia sobre el examen de detección de cáncer de próstata basado en antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés), los tratamientos para el cáncer de próstata localizado y las calculadoras de riesgo de prebiopsia para informar al Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. Para ello se realizaron búsquedas de fuentes de datos de PubMed, EMBASE, Web of Science y registros y bases de datos Cochrane desde el 1 de julio de 2011 hasta el 15 de julio de 2017, con una búsqueda de vigilancia el 1 de febrero de 2018. Se seleccionaron estudios e informes en inglés de ensayos clínicos aleatorios (ECA) de detección; estudios de cohortes que informan daños; ECA y estudios de cohorte de tratamientos activos contra el cáncer localizados versus enfoques

conservadores (por ejemplo, vigilancia activa, espera vigilante); Validaciones externas de las calculadoras de riesgo antes de la biopsia para identificar cánceres agresivos. El estudio concluye que el examen de PSA puede reducir el riesgo de mortalidad por cáncer de próstata, pero se asocia con resultados falsos positivos, complicaciones de la biopsia y sobrediagnóstico. En comparación con los enfoques conservadores, los tratamientos activos para el cáncer de próstata detectado mediante tamiz no tienen efectos claros en la supervivencia a largo plazo, pero se asocian con dificultades sexuales y urinarias.



5. Objetivos.

4.1. General

Determinar las características anatomopatológicas en relación al antígeno prostático elevado en pacientes del Hospital Yanahuara, Arequipa 2019.

4.2. Específicos

- 1) Determinar los valores medios del antígeno prostático específico en pacientes del Hospital Yanahuara, Arequipa 2019.
- 2) Identificar las características patológicas en pacientes con antígeno prostático elevado en el Hospital Yanahuara, Arequipa 2019.
- 3) Determinar la relación entre los niveles de antígeno prostático específico y características patológicas en pacientes del Hospital Yanahuara, Arequipa 2019.

5. Hipótesis

Dado que los valores del antígeno prostático específico responden a situaciones de estimulación por la glándula prostática, es posible esta respuesta se deba a características patológicas específicas en relación a los valores del antígeno prostático específico.

6. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

6.1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: La técnica es la observación de casos.

Instrumentos: Ficha de recolección de datos, informe patológico.

Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

7. Campo de verificación

8.1. **Ubicación espacial:** Este trabajo de investigación se realizará en el Hospital Yanahuara, ubicado en la Ciudad de Arequipa.

8.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizará en forma prospectiva desde agosto del 2019 hasta diciembre del 2019.

8.3. **Unidades de estudio:** Pacientes que brinden muestras de tejido prostático al servicio de patología debido a problemas vinculados a la próstata .

8.4. **Población:** Pacientes que presenten problemas vinculados a la próstata que sean atendidos por el consultorio externo de urología.

Muestra: Se considerará a toda la población que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión, durante el tiempo planificado para la recolección de datos.

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**

- Pacientes que tengan la indicación de biopsia de tejido prostático y/o tenga la indicación de resección prostática.
- Pacientes que tengan una cita programa en el consultorio externo de Urología.
- Pacientes que hayan tenido medición de antígeno prostático específico en sangre.

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes que tengan antecedentes neoplásicos no vinculados a la glándula prostática.
- Pacientes que no tengan resultados del servicio de patología.

9. Estrategia de Recolección de datos

9.1. Organización

Una vez que el proyecto sea aprobado por la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María, se presentará al Comité de Ética Institucional de la Universidad.

Se coordinará con el Servicio de Urología del Hospital de Yanahuara para el reclutamiento de pacientes al estudio, así como el sistema de recolección de datos en conjunto con el Servicio de Patología.

Reclutamiento de los pacientes que tengan cita en el consultorio externo del Servicio de Urología.

Organización de los datos de los pacientes que se incluyeron en el estudio,

para su análisis e interpretación de los datos.

9.2. Recursos

a) Humanos

- Investigador: Marco Antonio Humpire Aparicio
- Asesor:

b) Materiales

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio
- Computadora de escritorio y/o laptop, con paquetes de edición de texto (Microsoft Word) y paquete estadístico (SPSS) instalados.

c) Financieros

- Autofinanciado

9.3. Validación de los instrumentos

Este trabajo no cuenta con instrumentos validados debido a que se empleará una ficha de recolección de datos.

9.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

A cada paciente que sea reclutado para el estudio se le asignará un código aleatorio para su identificación, en base a esto se procesarán todos los datos que se obtengan de los pacientes. El código asignado se mantendrá durante todo el estudio, incluyendo la fase de análisis de datos.

b) Plan de Clasificación:

Los datos que se obtengan de los pacientes serán clasificados de acuerdo a los resultados que se obtengan en según el servicio de patología.

c) Plan de Codificación:

Se utilizará una codificación número en base a las posibles respuestas determinadas según los valores de las variables, esto será útil para el análisis de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será automatizado mediante los programas Microsoft Excel y SPSS.

e) Plan de análisis

El análisis de los datos será dividido en dos etapas, la fase descriptiva en donde se utilizarán medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes. Y la fase analítica, en donde se emplearán análisis bivariados y multivariados. Todo ello considerando una significancia menor a 0.05. Los análisis de datos se realizarán en el programa SPSS.

10. Cronograma de Trabajo

Fecha de inicio: 17 de Julio del 2019

Actividades	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
Finalización de la elaboración del proyecto									
Presentación y aprobación del Proyecto									
Recolección de datos									
Tabulación, análisis e interpretación de datos									
Redacción del trabajo final									
Envío del trabajo para su publicación									

Fecha probable de término: 31 de Enero del 2019

11. Bibliografía Básica

1. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *Journal of clinical oncology*. 2003 Jan 15;21(2):383-91.
2. Heidenreich AP, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Van Der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. *European association of urology*. 2012 Feb:35-102.
3. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo AC, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. *International braz j urol*. 2016 Dec;42(6):1081-90.
4. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *European urology*. 2011 Apr 1;59(4):477-94.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate

- examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. 1997 May 14;277(18):1452-5.
6. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, Ward EM. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *Jama*. 2015 Nov 17;314(19):2054-61.
 7. Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O'Leary J. Molecular pathology of prostate cancer. *Journal of clinical pathology*. 2005 Jul 1;58(7):673-84.
 8. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *American journal of clinical pathology*. 1994 Oct;102(4 Suppl 1):S31-7.
 9. Costello LC, Franklin RB, Zou J, Feng P, Bok R, Swanson MG, Kurhanewicz J. Human prostate cancer ZIP1/zinc/citrate genetic/metabolic relationship in the TRAMP prostate cancer animal model. *Cancer biology & therapy*. 2011 Dec 15;12(12):1078-84.
 10. Liu C, Kelnar K, Liu B, Chen X, Calhoun-Davis T, Li H, Patrawala L, Yan H, Jeter C, Honorio S, Wiggins JF. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nature medicine*. 2011 Feb;17(2):211.
 11. Senapati S, Rachagani S, Chaudhary K, Johansson SL, Singh RK, Batra SK. Overexpression of macrophage inhibitory cytokine-1 induces metastasis of human prostate cancer cells through the FAK–RhoA signaling pathway. *Oncogene*. 2010 Mar;29(9):1293.
 12. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1).
 13. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening

- Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012 Jan 6;104(2):125-32.
14. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology*. 2003 Dec 22;62(6):3-12.
 15. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Villers A, Páez A, Moss SM, Zappa M. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *New England Journal of Medicine*. 2012 Aug 16;367(7):595-605.
 16. Pashayan N, Duffy SW, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Martin RM, Harrington P, Benlloch S, Al Olama AA, Shah M, Kote-Jarai Z. Implications of polygenic risk-stratified screening for prostate cancer on overdiagnosis. *Genetics in Medicine*. 2015 Oct;17(10):789.
 17. Light A, Elhage O, Marconi L, Dasgupta P. Prostate cancer screening: where are we now?. *BJU international*. 2019 Jun 1;123(6):916-7.
 18. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct 13;375(15):1415-24.
 19. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2018 Sep 5;362:k3519.
 20. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Woodrum DL. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology*. 1999 Aug 1;54(2):220-4.
 21. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, Karnofski K, Gulati R, Penson DF, Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the

- US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes & Control*. 2008 Mar 1;19(2):175-81.
22. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, Emberton M. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *European urology*. 2017 Jan 1;71(1):17-34.
23. Collin SM, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Neal DE, Hamdy FC, Martin RM. Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *European Journal of Cancer*. 2009 Dec 1;45(18):3254-61.
24. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU international*. 2008 Jan;101(2):165-9.
25. Pollack CE, Platz EA, Bhavsar NA, Noronha G, Green GE, Chen S, Carter HB. Primary care providers' perspectives on discontinuing prostate cancer screening. *Cancer*. 2012 Nov 15;118(22):5518-24.
26. Ross KS, Guess HA, Carter HB. Estimation of treatment benefits when PSA screening for prostate cancer is discontinued at different ages. *Urology*. 2005 Nov 1;66(5):1038-42.
27. Caire AA, Sun L, Robertson CN, Polascik TJ, Maloney KE, George DJ, Price MM, Stackhouse DA, Lack BD, Albala DM, Moul JW. Public survey and survival data do not support recommendations to discontinue prostate-

- specific antigen screening in men at age 75. *Urology*. 2010 May 1;75(5):1122-7.
28. Gulati R, Tsodikov A, Etzioni R, Hunter-Merrill RA, Gore JL, Mariotto AB, Cooperberg MR. Expected population impacts of discontinued prostate-specific antigen screening. *Cancer*. 2014 Nov 15;120(22):3519-26.
29. Ross KS, Guess HA, Carter HB. Estimation of treatment benefits when PSA screening for prostate cancer is discontinued at different ages. *Urology*. 2005 Nov 1;66(5):1038-42.
30. Malaga Rivera, EL. Relación entre el Tacto Rectal y el Antígeno Específico Prostático (PSA) en Pacientes con Cáncer de Próstata en el Hospital Honorio Delgado Arequipa 2014-2016. 2017. Facultad de Medicina Humana. Universidad Católica de Santa María
31. Ortiz J, Almoguer E. La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata. In *Anales de la Facultad de Medicina* 2015 Jan (Vol. 76, No. 1, pp. 27-32). UNMSM. Facultad de Medicina.
32. Valiente Morejón W, Junco Sena B, Padrón Vega Y, Ramos Águila Y, Castillo García I. Antígeno prostático específico como predictor del diagnóstico de adenocarcinoma prostático. *Revista Finlay*. 2015 Dec;5(4):221-7.
33. Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New strategies in prostate cancer: prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy. *Clinical Cancer Research*. 2016 Jan 1;22(1):9-15.
34. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *International journal of cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2795-802.
35. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018 May 8;319(18):1914-31.

