
Factores de riesgo asociados a la existencia de cáncer de próstata en nuestro medio.

Risk factors related to prostate cancer in our field.

Exposición ambiental

Estilo de vida

Obesidad

Edad

ALUMNA: Berné Palacios, Alejandra

DIRECTOR: Borque Fernando, Ángel

Genética

Dieta

Fármacos

Influencia familiar



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Factores de riesgo asociados a la existencia de un cáncer de próstata en nuestro medio.

Resumen:

Introducción.

Hoy en día, el cáncer de próstata supone uno de los problemas médicos más importantes a los que se enfrenta la población masculina ya que se considera la neoplasia sólida más frecuente y la tercera causa de muerte en el varón.

Objetivo.

El objetivo primordial del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de los factores de riesgo relacionados con el cáncer de próstata así como de marcadores tumorales útiles para lograr un mejor diagnóstico de la enfermedad. Finalmente y con todos ellos, se plantea un diseño epidemiológico para la génesis de un modelo capaz de predecir si existe o no cáncer de próstata en la biopsia prostática.

Material y métodos.

Revisión bibliográfica de un total de 23 referencias seleccionadas según la disponibilidad de versión completa y la validez del método a partir de la literatura del Campbell-Walsh Urology y la base de datos Medline (Pubmed). La búsqueda se ha acotado a artículos en lengua inglesa salvo uno desarrollado en habla hispana, del período de tiempo entre 2003-2015. Así mismo, el vocabulario ha sido controlado por los términos MeSH.

Resultados.

Nuestro estudio pone en evidencia una serie de variables que actúan como factores de riesgo en la patogénesis del cáncer de próstata tales como la edad avanzada, susceptibilidad genética, raza negra, influencia familiar...; de igual forma, se ha objetivado que existen factores protectores como la ingesta de vitamina D y soja, la toma de fármacos como Dutasterida, Finasterida y determinadas estatinas así como una ingesta de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3, entre otros.

Discusión.

Dicho diseño bien es cierto que no puede aportar resultados concretos de un modelo predictivo para la indicación o no de una biopsia prostática pero ese no es el propósito ahora mismo, sino diseñar un estudio en método y contenido.

Conclusiones.

El análisis de la literatura ha permitido lograr nuestro objetivo y con ayuda de una técnica de regresión logística binaria nos haría obtener un modelo predictivo multivariante del riesgo individualizado de tener una biopsia positiva a cáncer de próstata. Las características del estudio lo harían factible en su totalidad en 4.5 años desde su activación.

PALABRAS

CLAVE:

“prostate cancer”, “risk factors”, “epidemiology”, “Prostate-specific antigen (PSA), “screening”, “single nucleotide polymorphisms” “biomarkers”.

Risk factors related to prostate cancer in our field.

Abstract:

Background.

Today, prostate cancer represents one of the most important medical problems that is confronted by male population as it is considered the most common solid neoplasia and the third leading cause of death in men.

Objective.

The main objective of this study is to conduct a systematic review of risk factors associated to prostate cancer and useful tumour markers for better diagnosis of the disease. Finally, and with all of them, we propose an epidemiological design for the creation of a model which can predict if there is or not prostate cancer in the prostate biopsy

Methods.

Literature review of a total of 23 references selected according to the availability of full version and validity of the method from the literature of Campbell-Walsh Urology and the data base Medline (Pubmed). The search was limited to English language articles but one was developed in Spanish, during the period of time between 2003 and 2015. Likewise, the vocabulary has been controlled by the MeSH terms.

Results.

Our study highlights a number of variables which act as risk factors in the pathogenesis of prostate cancer such as older age, genetic susceptibility, black race, family influence...; Also, there has been objectified protective factors such as the intake of vitamin D and soya, administration of drugs such as dutasteride, finasteride and certain statins and intake of foods rich in omega-3 fatty acids, among others.

Discussion.

The aforementioned desing, it is true that concrete results cannot be provided by a predictive model for the indication of a prostate biopsy or not but that is not the purpose now, but design of a study in method and content.

Conclusions.

The analysis of the literature has allowed the achievement of our goal and using a binary logistic regression technique we would get a multivariate predictive model of individualized risk of having a positive biopsy for prostate cancer. The characteristics of the study would make it completely feasible in 4.5 years since activation.

KEYWORDS:

“prostate cancer”, “risk factors”, “epidemiology”, “Prostate-specific antigen (PSA), “screening”, “single nucleotide polymorphisms” “biomarkers”

Índice:

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	11
FACTORES ETIOLÓGICOS	11
<i>CÉLULAS MADRE</i>	11
<i>CAMBIOS EPIGENÉTICOS</i>	11
<i>MUTACIONES SOMÁTICAS</i>	11
FACTORES DE RIESGO y FACTORES PROTECTORES	14
<i>INFLUENCIA FAMILIAR</i>	14
<i>EDAD</i>	16
<i>ETNIA</i>	17
FACTORES AMBIENTALES	18
<i>GENÉTICA</i>	18
<i>INFECCIONES</i>	20
<i>CICLOOXIGENASA (COX)</i>	21
<i>ANDRÓGENOS</i>	22
<i>ESTRÓGENOS</i>	23
<i>FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF-1)</i>	24
<i>LEPTINA</i>	24
<i>VITAMINA D y CALCIO</i>	24
<i>DIETA</i>	25
<i>OBESIDAD</i>	25
<i>ACTIVIDAD SEXUAL</i>	26
<i>VASECTOMÍA</i>	26
<i>TABACO</i>	26
<i>ALCOHOL</i>	27
<i>CAFÉ</i>	27
<i>OCUPACIÓN LABORAL</i>	28
<i>FÁRMACOS</i>	28
<i>SELENIO y VITAMINA E</i>	29
<i>SOJA</i>	30
<i>LICOPENOS</i>	31
<i>TÉ VERDE</i>	31
MARCADORES TUMORALES	31
<i>Tacto rectal</i>	32
<i>Antígeno prostático específico (PSA o Hk3)</i>	32
<i>Calicreína humana 2 (hK2)</i>	42
<i>Otras calicreínas</i>	43
<i>Endogлина (CD105)</i>	43
<i>PCA-3</i>	44
<i>PHI</i>	45
<i>Test 4Kscore</i>	46
<i>Recuento de glóbulos blancos</i>	47
DISEÑO DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y GÉNESIS DEL MODELO PREDICTIVO	49
DISCUSIÓN	53
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55

A breviaturas

PSA: Antígeno específico de la próstata
PHI: Prostate Health Index
Prueba del Chi2: Prueba estadística del Chi cuadrado
RA: Receptor de andrógenos
PIN: Neoplasia intraepitelial prostática
GST: Glutation-S-Transferasa
AMACR: Alfa-Metil-CoA Racemasa
PSMA: Antígeno de membrana específico de la próstata
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico
FPG: Familiar de primer grado
FSG: Familiar de segundo grado
IC: Intervalo de confianza
SNP's: Single nucleotide polymorphisms (polimorfismo de un solo nucleótido)
VPH: Virus del papiloma humano
VHH-8: Virus herpes humano tipo 8
XMR: Virus xenotrópico relacionado con el virus de la leucemia murina
ETS: Enfermedad de transmisión sexual
COX: Ciclooxygenasa
DNA: Ácido desoxirribonucleico
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
TST: Testosterona
DHT: Dihidrotestosterona
IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IGFBP3: Proteína 3 de unión al factor de crecimiento insulínico
IMC: Índice de masa corporal
UBE: Unidad de bebida estándar
PSAD: Densidad del Antígeno específico de la próstata
HBP: Hipertrofia benigna de próstata
pPSA: Pro-PSA
hK: Calicreína
IPSA: PSA inactivo
PSAc: Complejo de PSA
ACT: Proteína antitripsina
A2M: Proteína α 2-macroglobulina
API: Proteína α 1-inhibidora de proteasas
%fPSA: Porcentaje de fracción de PSA libre
PSAV: Velocidad del PSA
PSADT: Tiempo de duplicación del PSA
TR: Tacto rectal
VPP: Valor predictivo positivo
ERSPC: Estudio europeo randomizado del screening del cáncer de próstata
PLCO: Ensayo del Instituto Nacional de Cáncer de Próstata, pulmón, colon y ovario
VPN: Valor predictivo negativo
PMN: Leucocitos polimorfonucleares

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata supone un importante desafío sanitario a nivel mundial en cuanto a estrategias diagnósticas, terapéuticas y preventivas se refiere ya que hoy en día, es el tipo de cáncer más frecuente en varones añosos. Por esta razón, los países desarrollados tienen un importante protagonismo al contar con la población con mayor tasa de esperanza de vida.

La incidencia de dicha patología ha aumentado exponencialmente en los últimos años de forma que actualmente se sitúa a la cabeza del resto de cánceres y en el tercer puesto respecto a mortalidad. A pesar de ello y de forma paralela, las tasas de supervivencia también se han visto incrementadas pasando de un 73.4% a finales de los años 90 (1999-2001) a un 83.4% en 2005-2007 [1].

Las razones de esta tendencia son desconocidas aunque un progresivo mayor envejecimiento poblacional y la modificación de técnicas diagnósticas así como el establecimiento de factores de riesgo se esbozan como probables causas.

Dicha problemática engloba varias esferas. Entre ellas, destaca la económica ya que actualmente el cáncer de próstata supone un gran desembolso siendo éste más acusado durante el primer año tras el diagnóstico. En consecuencia, los datos de los que disponemos sobrepasan los 8.43 millones de euros anuales [1]. De igual forma, esta cuantía no sólo atañe un consumo de recursos en cuanto a riqueza se refiere sino que también conlleva infraestructuras y profesionales sin menospreciar todos los costes sanitarios indirectos.

En cuanto a su letalidad, no deja de ser un cáncer aunque dentro de sus particularidades se ve caracterizado por una evolución lenta en su desarrollo lo que nos confiere, a pesar de su prevalencia y agresividad, un valioso margen de tiempo para actuar que no debemos pasar por alto.

Así pues, ante un paciente con sospecha de cáncer de próstata el método diagnóstico hoy en día, es la biopsia prostática. No obstante, esta técnica lleva implícita complicaciones potenciales que se traducen en un 37.4% de episodios de hemospermia, un 14.5% de hematuria, un 2.2% de rectorragia y un 1% de prostatitis entre las consecuencias más frecuentes y lo que es más, sólo un 25-30% de la totalidad de las biopsias resultan positivas [1]. Esta razón exige un método a favor de una mayor fidedigna actuación. Por ello, sería deseable que la indicación de biopsia se construyera no sólo sobre los clásicos

criterios de PSA y tacto rectal sino sobre un algoritmo de toma de decisiones mucho más amplio y completo y a que a su vez, éste estuviera dirigido al individuo que tenemos delante teniendo en cuenta sus factores de riesgo a la hora de poder padecer un cáncer de próstata así como los elementos de sospecha posados en dicho sujeto para tenerlo o no.

De esta manera una vez conocida la epidemiología del cáncer de próstata y profundizando en aquellos déficits potencialmente mejorables, hemos decidido realizar un estudio a partir del cual se pueda poner en práctica un conocimiento mucho más exhaustivo de los factores que influyen en la patogenia del cáncer de próstata y en sus elementos de sospecha y así, poder actuar con la mayor precisión posible y encontrar la mejor estrategia diagnóstica dirigida al paciente con potencial cáncer de próstata como sujeto individual.

OBJETIVOS

Por consiguiente, el objetivo principal de nuestro trabajo es la realización de una revisión sistemática de los factores de riesgo relacionados con el cáncer de próstata así como de los elementos de sospecha que nos confieren los métodos diagnósticos disponibles. Secundariamente y con todos ellos, se plantea un diseño epidemiológico para la génesis de un modelo predictivo de la existencia de un cáncer de próstata en biopsia prostática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las recomendaciones recogidas en dicho estudio se basan en la búsqueda bibliográfica sistemática realizada en la base de datos Medline (Pubmed) y en la literatura derivada de la revisión del Campbell-Walsh Urology. Para ello, se han tenido en cuenta artículos publicados entre 2003 y 2015 limitando la búsqueda de éstos a lengua inglesa salvo un artículo desarrollado en habla hispana. Adicionalmente, el vocabulario ha sido controlado por los términos MeSH (Medical Subject Headings) siendo las palabras clave: “prostate cancer”, “risk factors”, “epidemiology”, “Prostate-specific antigen (PSA)”, “screening”, “single nucleotide polymorphisms” “biomarkers”.

Con respecto a la búsqueda se incluyen un total de 23 referencias sobre los diferentes factores que pueden influir en el cáncer de próstata así como los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad seleccionadas según la disponibilidad de versión completa y la validez del método. Estas son: 1 Guía de práctica clínica, 3 capítulos de libro y 19 artículos de revista.

Respecto a los artículos de revista, éstos se corresponden con dos revisiones bibliográficas de manuscritos que contemplan la epidemiología del cáncer de próstata, otras dos referidas a los biomarcadores diagnósticos: Índice PHI y Test 4Kscore y dos últimas que contemplan la función de nomogramas en la vigilancia activa y estadificación del cáncer de próstata respectivamente, un meta-análisis que cuantifica el riesgo de padecer cáncer de próstata en los diferentes contextos familiares y otro que estudia los potenciales efectos de la exposición al cadmio en el cáncer de próstata, un estudio piloto que trata de testar la capacidad del Test 4Kscore y un estudio de simulación que tiene en cuenta la regresión logística. Así mismo, se tiene en cuenta un estudio cohorte que analiza la relación riesgo genético-obesidad como potencial susceptibilidad a padecer un cáncer prostático, otro

estudio cohorte que estudia el riesgo de cáncer ante el procedimiento quirúrgico de vasectomía y un tercero, que contempla el potencial cancerígeno del consumo de café. También hay dos estudios caso-control que analizan la parte genética que implica al cáncer de próstata, otro que examina el potencial que puede tener el recuento de neutrófilos como marcador tumoral, dos estudios que contemplan diferentes mecanismos de prevención del cáncer de próstata y finalmente, un estudio controlado multicéntrico que evalúa el uso del PSA como programa de detección precoz en ocho países europeos.

Así pues, partiendo de todas estas variables se plantea el diseño de un estudio epidemiológico tendente a la obtención de un modelo de predicción basado en Regresión Logística Binaria en el que la variable resultado es tener o no un cáncer de próstata en la biopsia.

Para este aspecto, es especialmente relevante tras analizar cada variable potencial, determinar la forma en la que ésta sería incluida en el modelo predictivo para así establecer el cálculo del tamaño muestral necesario para el estudio.

Así pues:

- Si la variable se incluye en forma cuantitativa como variable continua o discreta computará para el diseño del modelo como $K_i=1$
- Si la variable se incluye en forma cualitativa como variable categórica poseyendo “n” categorías, computará para el diseño del modelo como $K_i=n-1$

Sobre estos condicionantes aplicaremos y conocida la probabilidad del evento a investigar, cual es el resultado de una biopsia positiva que hemos prefijado de acuerdo a nuestros hallazgos previos en un 25-30% ($p=0,25-0,30$) y procederemos al **Cálculo del tamaño muestral en Regresión Logística** que por consenso siguiendo a Peduzzi et al. [2] en su “one in ten rule” define el número de eventos por variable (EPV) a disponer como de 10.

- Es decir que se necesitan 10 eventos por variable a analizar.
- Así el tamaño muestral “N” será: $N = (10 * \sum K) / p$;
- Y de forma más conservadora incluyendo la constante en el modelo $[10 * (\sum K + 1)] / p$.

Por todo ello al realizar la revisión bibliográfica caracterizaremos cada variable en función de su forma potencial de contribuir al modelo predictivo final, es decir a cada variable analizada le asignaremos su contribución potencial, “K”, al modelo final.

El tamaño muestral máximo necesario para el modelo multivariante de regresión logística que incluyera la totalidad de las variables será calculado del modo expuesto, pero no hemos de olvidar que previsiblemente no todas las variables serán partícipes del modelo final, ni aun de los cálculos iniciales que contribuyan a la composición del modelo final pues será preceptivo un análisis univariante previo que permita identificar una asociación significativa entre la variable y el evento a estudio, cual es la existencia o no de un adenocarcinoma de próstata en la biopsia practicada.

Este análisis univariante se hará de un modo diferente según la variable sea numérica o categórica, así:

- Variables numéricas, cuantitativas: se procederá inicialmente a un análisis de su distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov al objeto de conocer si ésta sigue la ley Normal; de ser así, se analizará su asociación al evento mediante el contraste de hipótesis T de Student, si no siguiera la ley Normal, la asociación al evento se evaluaría mediante la Prueba No paramétrica U de Mann-Whitney.
- Variables categóricas, cualitativas: será analizada su distribución en categorías y asociación al evento mediante la Prueba Chi².
 - En general se utilizará un nivel de significación bilateral $p < 0,05$. Si bien para la inclusión de las variables en el modelo inicial de regresión logística se permitirá la participación inicial de variables con una $p < 0,10$.

El modelo final de regresión logística obtenido finalmente ofertará una predicción individualizada a cada paciente de que al realizarle una biopsia ésta saliera positiva a cáncer de próstata. Con el conjunto de predicciones obtenidas en la muestra de generación del modelo se procederá a su validación interna evaluando la calibración del modelo mediante rectas de calibración y su capacidad de discriminación mediante el área bajo la curva ROC [3,4] y finalmente, su utilidad clínica mediante la optimización de la selección de puntos de corte de probabilidad para la toma de decisiones clínicas, indicar una biopsia prostática o no, mediante funciones de densidad de probabilidad y curvas de utilidad clínica [4,5].

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica anteriormente citada ha conducido a los siguientes resultados:

FACTORES ETIOLÓGICOS

Hoy en día, son muchos los factores que parecen formar parte de la etiología del cáncer de próstata y dentro de su cantidad, existe un amplio abanico de variedades. No obstante, no hay suficiente evidencia que rente a una aplicabilidad clínica por el momento, ya que no dejan de ser pequeños bocetos investigacionales.

Así pues, hasta que estudios específicos orientados a cada uno de estos aspectos no sean más concluyentes, no resulta factible su inclusión en un estudio epidemiológico de gran tamaño poblacional como el esbozado pues sus determinaciones no son de uso convencional y, en cualquier caso, no tendrían una disponibilidad universal a fecha actual como para implementar el modelo obtenido de un modo generalizable en la práctica clínica.

CÉLULAS MADRE

Existe la teoría de que la próstata sea un tejido rico en células madre que promueven el recambio celular de ésta y a la vez, estén implicadas en el cáncer de próstata pues hay líneas celulares cancerígenas capaces de auto-replicarse. Se halla TROP2 como marcador de células con características muy similares a las células madre [6].

CAMBIOS EPIGENÉTICOS

Existen estudios que demuestran que genes afectados por procesos epigenéticos (hipermetilación e hipometilación, remodelado de cromatina, modificación de histonas, interferencia con el ácido ribonucleico...) están implicados en la carcinogénesis. Así pues, la cuantificación de estas modificaciones genéticas puede resultar ser un factor predictivo de riesgo de cáncer al que pueda estar expuesto nuestro paciente [6].

MUTACIONES SOMÁTICAS

➤ **Del receptor de andrógenos (RA)**

Este se ve influenciado por diversas circunstancias tales como cambios en la concentración del ligando, mutaciones que alteran su estructura y función

objetivables en el 50% de los cánceres prostáticos, cambios en las moléculas reguladoras ARA 54 y ARA 70 que son capaces de mejorar la actividad del RA a ciertas cantidades de ligando o incluso, conducir a una activación independiente de éste y un aumento de la expresión del RA con la consecuente disminución del ligando como ocurre en el cáncer de próstata resistente a la castración.

Además, el bloqueo del RA causa regresión del cáncer de próstata resistente a castración lo que sugiere una implicación del receptor incluso sin la existencia de andrógenos. [6]

➤ **NKX3-1**

Es un gen próstata-específico regulado por andrógenos cuyo déficit asocia el desarrollo de displasia, neoplasia intraepitelial (PIN) y cáncer (localizado, metastásico y resistente a andrógenos) [6].

➤ **PTEN**

Es un gen supresor de tumores cuya delección asocia PIN, elevados grados de Gleason y estadios avanzados [6].

➤ **RB1 y TP53**

Genes supresores de tumores cuya alteración se observa en cáncer de próstata de alto grado y elevado estadio, no así en los de menor malignidad, lo que sugiere una posible implicación en la progresión tumoral [6].

➤ **Telomerasa**

Hay estudios que sugieren que la supresión de la telomerasa, enzima que mantiene e incluso aumenta la longitud telomérica, puede producir un cáncer de próstata independiente de andrógenos ya que el acortamiento de los telómeros conduce a una inestabilidad cromosómica [6].

➤ **GST (Glutation-S-Transferasa)**

Enzima inactivadora de especies reactivas de oxígeno. La expresión del GSTP1 está ausente en el 70% de las PIN y en casi todos los casos de cáncer de próstata convirtiéndola en la alteración genética más común de la enfermedad. La falta de expresión es resultado de la hipermetilación de las regiones CpG del gen GSTP1 [6].

➤ **TP27**

Es un inhibidor de kinasas ciclinas-dependiente cuyo déficit asocia hipertrofia prostática, mayor incidencia de cáncer y riesgo de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical [6].

➤ **VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial)**

Está expresado en la mayoría de los cánceres de próstata y por sí mismo asocia una mayor progresión de la enfermedad [6].

➤ **E-Cadherina**

Su expresión en el cáncer de próstata es inversamente proporcional al grado, estadio, presencia de metástasis, recidiva y supervivencia y además, apenas aparece en un significativo porcentaje del cáncer de próstata pobremente diferenciado [6].

➤ **Alfa-metilacil-CoA Racemasa (AMACR)**

Enzima implicada en el metabolismo de los ácidos grasos cuya expresión es menor en el cáncer de próstata metastásico que en el localizado. Además, aporta información pronóstica y sus polimorfismos aumentan el riesgo de cáncer de próstata [6].

Existen datos a favor de que un 88% de los cánceres de próstata, incluyendo las formas metastásicas y resistentes a la castración, dieron valores positivos a AMACR. Así mismo, la expresión de dicha enzima en la biopsia aporta un 97% de sensibilidad y un 100% de especificidad y, en combinación con TP63, es capaz de identificar las células basales ausentes en el cáncer de próstata [6].

➤ **PSMA (Antígeno de membrana específico de próstata)**

La sobreexpresión de éste, está presente en el cáncer de próstata resistente a andrógenos y tras la retirada de los mismos [6].

➤ **EGF y EGFR**

Existe una sobreexpresión de EGFR en el cáncer que acaba haciéndose resistente a andrógenos. Polimorfismos del gen EGF guardan relación con la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en pacientes sometidos a castración química [6].

➤ **EZH2**

Una sobreexpresión de EZH2 conlleva mayor recurrencia de la enfermedad así como un peor pronóstico [6].

FACTORES DE RIESGO y FACTORES PROTECTORES

Actualmente y cada vez más, están surgiendo diversos factores que de alguna forma se asocian a una mayor susceptibilidad en el desarrollo o propulsión de la carcinogénesis del cáncer de próstata sin olvidarnos de aquéllos que, al contrario, actúan proporcionando cierta protección frente a éste. Bien es así, que su estudio resulta altamente interesante pues no todos los varones tienen las mismas circunstancias por lo que tenerlas en consideración resultará clave para estimar qué probabilidades tiene un sujeto individual de padecer un cáncer de próstata y en el caso de tenerlo, poder realizar un manejo mucho más preciso y acorde al caso.

INFLUENCIA FAMILIAR

El cáncer de próstata se puede manifestar de forma esporádica lo que revelaría una historia familiar libre de dicha patología o como cáncer de próstata familiar que establece que el paciente tiene uno o más parientes también afectados. Respecto a éste último, aparece un subtipo, el hereditario, el cual se caracteriza por un núcleo familiar con más de tres miembros afectados, tres generaciones sucesivas con cáncer de próstata o dos familiares diagnosticados antes de los 55 años [6].

El cáncer de próstata esporádico supone un 85% del total de cánceres prostáticos mientras que, el familiar y/o hereditario, un 15%; Sin embargo, los hereditarios suponen un 43% de la enfermedad de inicio precoz pero sólo un 9% de todos los acontecidos a los 85 años [6].

La mayoría de los cánceres de próstata tienen un origen poligénico aunque cuestiones como las siguientes hablan a favor del cáncer de próstata hereditario:

- El grado de herencia para el cáncer de próstata es del 58% siendo la neoplasia con mayor asociación genética [7]
- Hay una asociación más fuerte en familias con casos de cáncer de próstata de inicio precoz (menores de 55 años) [6]

Apoyando lo anterior se conoce que el riesgo relativo de padecer un cáncer de próstata aumenta conforme lo hace el número de miembros familiares afectados, el grado de parentesco y la edad al diagnóstico [6-8]. Así mismo, un 10-15% de los pacientes con cáncer de próstata tienen antecedentes familiares positivos [7].

A continuación se expone una tabla resumen (Tabla 1, [8]) con datos que evalúan todos estos ítems de forma que se pueda establecer numéricamente la probabilidad de presentar un cáncer de próstata en los familiares de pacientes ya diagnosticados [9].

Tabla 1. Historia familiar y riesgo de cáncer de próstata.

HISTORIA FAMILIAR	RIESGO RELATIVO	IC 95%
Ninguno	1	
Padre afectado	2,17	1,90-2,49
Hermano afectado	3,37	2,97-3,83
FPG < 65 años afectado	3,34	2,64-4,23
Más de 2 FPG afectados	5,08	3,31-7,79
FSG afectado	1,68	1,07-2,64

FPG: Familiar Primer Grado; FSG: Familiar Segundo Grado; IC: Intervalo de confianza.

Respecto a los hallazgos reflejados en la tabla que defienden un mayor riesgo cuando el afectado es el hermano en comparación a cuando lo es el padre, podrían explicarse por la presencia de un factor de confusión consistente en que los hermanos de hombres afectados sean más propensos a buscar una detección sistemática precoz [9].

Síntesis de la variable: INFLUENCIA FAMILIAR

- Variable categórica
- Categorías a considerar:
 - No antecedentes familiares
 - Familiar de primer grado afectado

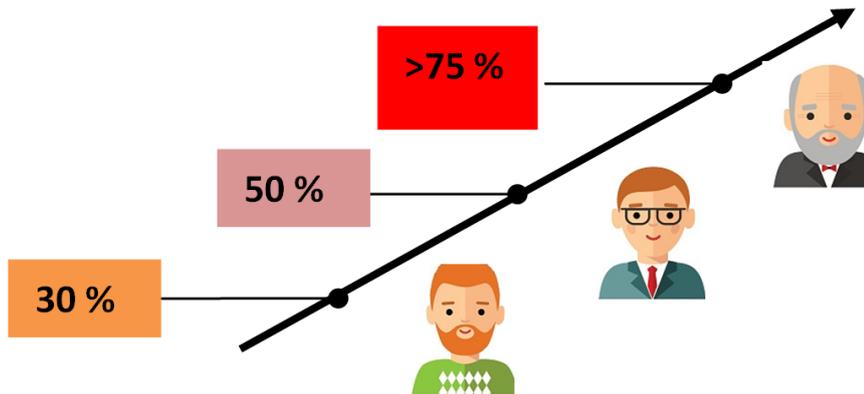
- Más de un familiar de primer grado afectado
- Familiar de segundo grado afectado
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=3$

EDAD

La edad es un factor importante en el cáncer de próstata pues se ha objetivado que existe una relación directamente proporcional entre ambos. Esto constituye un grave problema en los países desarrollados donde la esperanza de vida es elevada.

Hay datos que defienden que más del 75% de los cánceres de próstata se diagnostican en varones mayores de 65 años. Así mismo, la frecuencia de aparición es progresivamente mayor conforme se cumplen años, del 30% a los 30 años, del 50% a los 50 años y de más del 75% en mayores de 85 (Fig.1). También se apunta que en el 42% de los varones de 50 años existe un cáncer de próstata latente o histológico pero sólo 9.5% de éstos desarrollarán uno clínicamente significativo [7].

Fig. 1. Riesgo de cáncer de próstata edad dependiente.



*Síntesis de la variable: **EDAD***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: años del varón
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=1$

ETNIA

La tasa de incidencia de cáncer de próstata en la raza negra es 1.6 veces mayor que en población blanca de igual área geográfica. Asimismo, la raza negra tiene una mortalidad 2.3 veces mayor y sus cánceres de próstata son más agresivos [7].

En cuanto a las posibles explicaciones que podrían subyacer esta tendencia el acceso a la atención sanitaria no parece ser una puesto que, si nos fijamos en el continente americano, el 59.6% de los afroamericanos se realiza un PSA frente a un 55.5% de los que tienen ascendencia europea. De la misma forma, no lo son las barreras económicas ya que el número de asegurados también es similar a los de ascendencia europea. No obstante, sí que parecen existir barreras terapéuticas ya que los varones afroamericanos tienen más problemas a la hora de recibir tratamiento [7].

A continuación, se evalúa la incidencia de cáncer de próstata y la mortalidad derivada de éste en función de la raza del paciente (Tabla 2, [10]). A partir de los datos expuestos, fácilmente se aprecia la superioridad en los hombres de raza negra respecto a los de raza blanca que constituye a su vez la segunda categoría de mayor volumen [11].

Tabla 2. Tasas de incidencia y mortalidad ajustadas según raza (2007-2011).

ETNIA	TASA DE INCIDENCIA (/100.000 personas)	TASA DE MORTALIDAD (/100.000 personas)
Blancos	139.9	20.6
Hispanos	121.8	18.5
Negros	223.9	48.9
Asiáticos / Islas del Pacífico	79.3	10
Todas las razas	147.8	22.3

Síntesis de la variable: ETNIA

- Variable categórica

- Raza negra
 - Raza blanca
 - Raza Hispana
 - Raza Asiática
 - Otros
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=4$

FACTORES AMBIENTALES

El contexto ambiental que rodea al ser humano guarda un importante protagonismo respecto al cáncer de próstata. Así pues, se ha constatado que la emigración influye ya que los varones asiáticos emigrantes a EEUU tienen un riesgo 4 veces mayor de padecer cáncer que sus homólogos asiáticos nativos [7]. De igual forma, la incidencia de cáncer en esta población asiática está aumentada y además, el riesgo es mayor cuanto más joven es la edad del varón a la cual emigra [6,7].

El estilo de vida también está relacionado puesto que la incidencia japonesa del cáncer de próstata ha aumentado conforme estos individuos han ido adoptando un modelo de vida más occidental el cual tiende a definirse, entre otros, por un mayor sedentarismo y un hábito alimentario distinto [7].

No obstante, dichos factores ambientales no están identificados lo suficientemente como para incluirlos de forma específica ya que no resultaría factible su estudio.

GENÉTICA

Genes susceptibles

Diversos estudios han hallado algunos genes susceptibles de producir cáncer de próstata tales como RNaseL (HPC1 region 1q23-25), ELAC2 (HPC2 region 17p), MSR1 (8p22-23), receptor androgénico (RA), 5-alfa reductasa tipo 2, genes sintetizadores de testosterona,

receptor de la vitamina D, CYP17 (17-alfa-hidroxilasa), SRD5A2 (5-alfa-reductasa) y enzima CYP34 aunque hoy por hoy, sólo se conoce una mínima parte de la genética implicada [6,7].

De igual forma se han identificado cuatro polimorfismos de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphisms, SNP's) localizados en los genes KLK2, KLK3, SULT1A1 y BGLAP, que parecen estar asociados a un mayor riesgo de padecer recurrencia bioquímica temprana tras una prostatectomía radical. Dichos SNP guardan relación además, con una mayor agresividad del cáncer a excepción del SULT1A1, del que sólo existen datos que lo implican como un factor de riesgo sin constatar la posible o no agresividad extra [12,13].

Genes fusión

En la mitad de más de doce estudios cohorte de pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado sometidos a screening, se halla el gen fusión TMRSS2 – ETS. Sin embargo, sólo es hallado en un 15 % en las cohortes poblacionales lo que avala su relación con el mismo. Asimismo, se ha visto asociado a cánceres de alto estadio patológico y tasas de mayor recurrencia y mortalidad [6].

Una vez expuestos los factores de naturaleza genética que tienen relación en el riesgo de padecer un cáncer de próstata, se emite la siguiente pregunta: ¿el cáncer de próstata podría estar asociado o tener algo en común con cánceres de localizaciones diferentes?

Cáncer de mama

Respecto a la existencia de un nexo de unión con el cáncer de mama se conoce que el riesgo de padecer cáncer de próstata es 1.4 veces superior en sujetos que presentan algún familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama [7].

Se estima que existe el doble de riesgo de sufrir cáncer de próstata en hombres portadores de mutaciones del BRCA 1 que en no portadores, con un riesgo acumulado del 30% a los 80 años de edad [6].

El gen BRCA 2, presente en algunos cánceres de mama, aumenta el riesgo de padecer cáncer de próstata de 5 a 7 veces e incluso, puede verse implicado en la enfermedad de inicio precoz [6]. Así mismo, un 2% de los cánceres de próstata presentan mutaciones germinales en dicho gen. En contrapartida, la proporción de cáncer de próstata relacionado con el BRCA 2, es menor del 5% de la totalidad de las formas familiares [7].

No obstante, estas mutaciones –BRCA 1 y 2- sólo forman parte de una pequeña fracción de los casos de cáncer de próstata hereditario [7].

Melanoma

De igual forma a lo pensado en el cáncer de próstata, parece existir un papel etiopatogénico de los andrógenos en el cáncer de piel lo que puede asociar a ambos tipos de cáncer [7].

Otros (tumores cerebrales, gástricos...)

Estudios de pacientes menores de 55 años al diagnóstico han encontrado asociación del cáncer de próstata con tumores cerebrales y gástricos [7].

De esta manera y priorizando de acuerdo a términos de factibilidad, centraremos nuestro estudio en los genes que hoy por hoy están más estudiados y resultan más accesibles a la hora de tener que recurrir a ellos, los cuales son: el gen de fusión TMPRS22 y los genes BRCA 1 y 2.

*Síntesis de la variable: **GENÉTICA***

- Variable categórica
- Categorías a considerar:
 - No patrón genético identificado
 - TMPRS22
 - BRCA 1
 - BRCA 2
- Cómputo de la variable para el modelo, K=3

INFECCIONES

Se halla asociación del cáncer de próstata con enfermedades de transmisión sexual tales como sífilis, VPH y VHH-8 y marcadores de inflamación (reactantes de fase aguda y citoquinas) [6].

De igual forma, se conoce que la expresión de alfametillacil-CoA racemasa, enzima resultante del peróxido de hidrógeno, conlleva un mantenimiento del estrés oxidativo con un consiguiente crecimiento tumoral y que la infección por virus XMR, así como su persistencia en una próstata con actividad de la RNaseL deficiente, puede resultar oncogénica en individuos genéticamente susceptibles como es el caso de los portadores de SNP R462Q [6].

Por otro lado, se ha evidenciado que la atrofia inflamatoria proliferativa es la lesión histológica más frecuente hallada en las muestras de próstata con neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado o cánceres de inicio precoz [6].

Ahora bien, existen resultados dispares con otros estudios que no encuentran relación entre el cáncer de próstata y la prostatitis clínica, o incluso con ETS con serologías positivas [6].

*Síntesis de la variable: **INFECCIONES***

- Variable categórica
- Categorías a considerar:
 - No antecedentes de infección
 - Virus del papiloma humano
 - Sífilis
 - Virus Herpes Humano 8
 - Virus XMR
 - Prostatitis clínica
- Cómputo de la variable para el modelo, K=5

CICLOOXIGENASA (COX)

La COX-2, ciclooxigenasa tipo 2, media mecanismos de reparación celular, entre otras muchas funciones, y es secretada con el propósito de erradicar agentes infecciosos. No

obstante, el potencial de esta enzima puede verse implicado en el daño oxidativo del DNA [6].

De hecho, hay estudios que refieren una mayor expresión de la COX-2 en el cáncer de próstata y en la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado junto con otros que postulan que la administración de AINES e inhibidores selectivos de COX-2 pueden reducirlo. Sin embargo, hay que valorar la relación beneficio – riesgo puesto que estos fármacos muchas veces están contraindicados en pacientes con patología cardiovascular [6].

*Síntesis de la variable: **CICLOOXIGENASA TIPO 2***

- Variable categórica
- Categorías a considerar:
 - No uso de fármacos relacionados con la COX
 - AINES
 - Inhibidores selectivos de COX-2
- Cómputo de la variable para el modelo, K=2

ANDRÓGENOS

La exposición a los andrógenos por parte de la próstata juega un importante rol en la carcinogénesis prostática no obstante, se desconoce el tiempo de exposición necesario para el desarrollo de ésta [6].

Los varones de raza negra presentan valores séricos de testosterona (TST) circulante total hasta un 15% mayor que la población blanca así como niveles más elevados de metabolitos de los andrógenos [7]. Ahora bien, no se encuentra una relación directamente proporcional entre la concentración sérica de TST y un potencial riesgo de cáncer de próstata. El único hallazgo positivo, habla de una asociación inversamente proporcional entre el riesgo de cáncer de próstata y la concentración sérica de la proteína transportadora de la testosterona. Así mismo, concluye diciendo que una sola medición de hormonas sexuales no es suficiente para valorar el riesgo de cáncer [6].

Por otro lado, bajas concentraciones de dihidrotestosterona (DHT), consecuencia del efecto de la enzima 5-alfa-reductasa (tipo 2), e incluso ausencia de testosterona resultan factores protectores [6].

*Síntesis de la variable: **ANDRÓGENOS***

- Variable cuantitativa continua
- Variables a considerar: niveles de testosterona libre y niveles de testosterona total
- Cómputo de la variable para el modelo, K=2

ESTRÓGENOS

En un principio se pensó en ellos como factor protector pero hoy en día, existe evidencia de que puedan actuar en la carcinogénesis prostática [6].

El receptor de estrógenos-alfa contribuye a la progresión de un cáncer de próstata órgano-confinado y a los metastásicos, los vuelve resistentes a la castración [6].

Así mismo, se ha observado un aumento de la concentración sérica de estrógenos paralelo a la edad del paciente en el cáncer de próstata [6] y a su vez, el metabolismo estrogénico llevado a cabo por CYP1A1, CYP1B1 y CYP3A4 favorece que la elevación de las concentraciones de estrógenos pueda tener, con la edad, un efecto carcinógeno [7].

Por otro lado, se establece una baja incidencia de cáncer de próstata en dietas ricas en fitoestrógenos [6].

Aún así, no acaban recogiendo datos concluyentes pues su medición es compleja ya que también son producidos por la próstata en condiciones normales [6].

*Síntesis de la variable: **ESTRÓGENOS***

- Variable cuantitativa continua
- Variables a considerar: niveles de estradiol y niveles de progesterona

- Cómputo de la variable para el modelo, $K=2$

FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF-1)

Asociación entre la concentración sérica de IGF-1 - IGFBP3 con un mayor riesgo de cáncer de próstata [6,7].

*Síntesis de la variable: **FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO***

- Variable cuantitativa continua
- Variables a considerar: niveles de IGF-1 y niveles de IGFBP3
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=2$

LEPTINA

La leptina es una hormona liberada principalmente por el tejido adiposo en respuesta a un aumento de la cantidad de grasa almacenada lo que constituye una señal para el hipotálamo el cual mediante una retroalimentación negativa inhibe el apetito. Así mismo, tiene un rol importante en la génesis del cáncer de próstata avanzado pues ha mostrado estimular el crecimiento de tumores independientes de andrógenos y una progresión del cáncer de próstata a formas metastásicas [6].

*Síntesis de la variable: **LEPTINA***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: leptinemia
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=1$

VITAMINA D y CALCIO

Existen estudios que establecen la vitamina D como factor protector del cáncer de próstata puesto que la menor exposición solar (países septentrionales), el déficit de vitamina D (ancianos), la raza negra (melanina) y la dieta rica en calcio tiene una mayor mortalidad

por cáncer. Sin embargo, las dietas ricas en vitamina D como la derivada del pescado muy típica de la gastronomía japonesa suponen un riesgo menor de cáncer de próstata [6].

Síntesis de la variable: VITAMINA D y CALCIO

- Variable cuantitativa continua
- Variables a considerar: niveles de vitamina D séricos y niveles de calcio séricos
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=2$

DIETA

Se ha visto que el tipo de dieta puede influir como factor de riesgo o protector en dependencia de su contenido. De hecho, una dieta mal configurada puede hacer que tumores latentes se vuelvan sintomáticos [6].

Las dietas ricas en grasas predominantemente poliinsaturadas, calcio, lácteos y carne roja suponen un riesgo en la predisposición de tener cáncer. En contrapartida, los alimentos ricos en vitamina D, ácidos grasos omega 3, ácidos grasos omega 9 neutro y fitoesteroles protegen del cáncer de próstata [6].

Debido a la difícil caracterización de una dieta más o menos sencilla que incluya dichos alimentos no son considerados en dicho estudio.

OBESIDAD

Recientemente, se ha visto una asociación de la obesidad con un menor riesgo de enfermedad de bajo grado contrarrestado con un riesgo mayor para la enfermedad de alto grado. Esto podría explicarse por la presencia de altos niveles de estradiol, insulina e IGF-1 libre así como bajos de leptina, testosterona libre y adiponectina frecuentes en la obesidad [6].

De igual forma, un estudio cohorte realizado en varones chinos concluye diciendo que aunque las tasas de obesidad son mínimas en este país, se evidencia una fuerte asociación entre padecer obesidad y tener una susceptibilidad genética dictada por una serie de polimorfismos genéticos altamente presentes en la población china, a la hora de tener un riesgo mayor de padecer cáncer [14].

*Síntesis de la variable: **OBESIDAD***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: IMC (Índice de Masa Corporal)
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

ACTIVIDAD SEXUAL

Se habla de un efecto protector entre el cáncer de próstata y la frecuencia eyaculatoria [6].

*Síntesis de la variable: **ACTIVIDAD SEXUAL***

- Variable cuantitativa discreta
- Variable a considerar: frecuencia eyaculatoria quincenal
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

VASECTOMÍA

Respecto a la vasectomía no hay evidencias que defiendan una asociación con el cáncer de próstata [6,15].

*Síntesis de la variable: **VASECTOMÍA***

- Variable categórica
- Categorías a considerar:
 - Sí
 - No
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

TABACO

La relación hábito tabáquico con una mayor predisposición a padecer un cáncer de próstata no se acaba de probar no obstante, algunos estudios sugieren una asociación con

estadíos más avanzados en el momento de diagnóstico así como un aumento de la mortalidad en varones consumidores [6].

*Síntesis de la variable: **TABACO***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: número de cigarrillos a la semana
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

ALCOHOL

No parece estar implicado o por el momento, no hay datos que apoyen una asociación [6,7].

*Síntesis de la variable: **ALCOHOL***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: UBE (Unidad de Bebida Estándar) que equivale a 8-13 gramos de alcohol puro y se calcula con la fórmula:

$$mL \text{ de bebida alcohólica} \times \text{graduación} \times 0.8 / 100$$

- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

CAFÉ

Existe una reducción del riesgo de cáncer de próstata en los consumidores frecuentes de café diario (6 o más tazas) del 20% respecto a los que lo consumen diariamente pero no tan frecuentemente (4 tazas) [7]. También se ha visto una reducción del 20% en el riesgo de tener un cáncer de próstata en aquellos bebedores habituales de café respecto a los que nunca o rara vez toman [16].

*Síntesis de la variable: **CAFÉ***

- Variable cuantitativa discreta

- Variable a considerar: número de tazas de café semanales
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=1$

OCUPACIÓN LABORAL

La exposición a diferentes productos químicos parece suponer un aliciente extra en el desarrollo de un cáncer. De hecho, hay estudios que relatan una susceptibilidad dos veces mayor en aquellos varones cuya ocupación está dedicada al uso o exposición a pesticidas y emisiones de diesel [11]. De igual forma, se ha objetivado un riesgo mayor en aquellos sujetos expuestos al cadmio. [17].

*Síntesis de la variable: **OCUPACIÓN LABORAL***

- Variable categórica
- Categorías a considerar:
 - No ocupación de riesgo
 - Exposición a pesticidas
 - Exposición a emisiones de diesel
 - Exposición al cadmio
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=3$

FÁRMACOS

Inhibidores de la 5-alfa-reductasa (Finasterida y Dutasterida)

El estudio de referencia PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) [18] quiso establecer la prevalencia del cáncer de próstata durante 7 años de seguimiento en pacientes tratados con Finasterida y pacientes que sólo recibían placebo hallando una reducción del 24.8% del cáncer de próstata en los pacientes que recibían Finasterida en comparación con los tratados con placebo. Sin embargo, en aquellos que lo acababan desarrollando, dicho cáncer era más agresivo y producía disfunción sexual como efecto secundario [6].

En el REDUCE, estudio donde se administró Dutasterida y placebo respectivamente a hombres con PSA: 2.5-10ng/ml y biopsia negativa durante 4 años, se vio que Dutasterida reduce el riesgo de cáncer de próstata en un 23% frente a placebo [6].

Estatinas

El consumo prolongado de estatinas asocia una disminución del riesgo de cáncer de próstata y cuanto mayor es la duración del tratamiento, mayor es la reducción de dicho riesgo. Así pues, aquellos varones que tomaron estatinas durante cinco o más años tuvieron una reducción del riesgo del 78% en comparación con lo que no tomaron; los que las tomaron entre 1 y 5 años, redujeron su riesgo un 45% y los que las tomaron entre 3 y 12 meses, un 32% [7]. De igual forma, se concluye diciendo que los sujetos que las toman han demostrado tener niveles de PSA menores que aquellos que no lo hacen y es por ello, que estos fármacos parecen ser factores protectores del cáncer de próstata avanzado [6].

De las estatinas más usadas, fue Rosuvastatina la que redujo el riesgo un 80% mientras que otras como Simvastatina y Atorvastatina lo hicieron un 52% y 55% respectivamente [7].

Además es importante mencionar que los usuarios de estatinas tienden a ser más sanos y a seguir más concienzudamente los cuidados médicos necesarios entre los que se incluye un estricto control de la próstata y consecuentemente, la participación en una detección temprana del cáncer. Todo ello puede suponer un sesgo potencial respecto a los valores obtenidos.

Síntesis de la variable: FÁRMACOS (Dutasterida, Finasterida, Rosuvastatina, Simvastatina, Atorvastatina)

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: tiempo que toma el fármaco (meses)
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=5$

SELENIO y VITAMINA E

Un estudio señala que la incidencia de cáncer de próstata se vio reducida un 65% en aquellos individuos que tomaron selenio respecto a los que tomaron placebo. De hecho, es

destacable que el efecto fue mayor para aquellos con un PSA inferior a 4 ng/mL y con mínimos niveles de selenio al inicio del estudio [6].

Respecto a la vitamina E, se constató una reducción del 32% en la incidencia de cáncer prostático y del 41% en la mortalidad en aquellos individuos que tomaron la forma activa de la vitamina E, el alfa-tocoferol [6].

Contrariamente a lo referido anteriormente, el estudio SELECT [19] que investigó el efecto del Selenio y la vitamina E de forma aislada y asociada en el cáncer de próstata halló que no provocaban ningún efecto desechando así la idea preconcebida de que fueran factores protectores [6].

*Síntesis de la variable: **SELENIO y VITAMINA E***

- Variable cuantitativa continua
- Variables a considerar: ingesta de selenio en microgramos a la semana e ingesta de vitamina E en forma D-Alfa Tocoferol Acetato en UI o miligramos semanales
- Cómputo de la variable para el modelo, K=2

SOJA

La soja inhibe el crecimiento de las células cancerígenas, infrarregula los genes relacionados con los andrógenos y reduce el crecimiento tumoral. De hecho, los asiáticos son los que menores tasas de cáncer de próstata presentan y curiosamente son los que más soja incluyen en su dieta. En cambio, otros estudios, hablan de resultados no significativos [6].

*Síntesis de la variable: **SOJA***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: Alimentos ricos en soja tales como Edamame, semillas de soja, cacahuets, almendras, queso de soja, leche y yogures de soja, tempeh y tofu (ingesta semanal)
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

LICOPENOS

Existen datos que apuntan que el consumo de licopenos influye en un menor riesgo de cáncer de próstata. No obstante, son necesarios más estudios [6].

*Síntesis de la variable: **LICOPENOS***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: consumo de tomate, sandía y papaya (ingesta semanal en gramos)
- Cómputo de la variable para el modelo, K= 1

TÉ VERDE

Al igual que la soja, se ha visto una menor incidencia de cáncer de próstata en asiáticos con dieta rica en té verde [6].

*Síntesis de la variable: **TÉ VERDE***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: mililitros de té verde bebidos a la semana
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

MARCADORES TUMORALES

El descubrimiento de los marcadores tumorales ha supuesto un arma importante a la hora de contribuir a una detección temprana, un mejor diagnóstico así como una estadificación más precisa de muchos tumores. De igual forma, suponen un valioso apoyo en el seguimiento de la evolución del cáncer aportando una mejor detección de recidivas.

Hoy en día, la mayoría de los cánceres prostáticos son identificados en un estadio T1c, es decir, el tumor es localizable mediante biopsia con aguja fina pero no resulta palpable al tacto rectal. Así mismo, tienden a presentar concentraciones de PSA entre 2.5 y 10 ng/dl [20].

No obstante el PSA, comúnmente utilizado como screening desde los años 80, no resulta del todo eficaz puesto que la enfermedad T1c es altamente heterogénea de forma que no todas sus variantes suponen una amenaza para la supervivencia [20].

Por lo tanto, interesan unos marcadores tumorales que sepan discernir desde el inicio entre tejido prostático benigno y patológico y secundariamente, sean capaces de precisar aún más diferenciando los casos agresivos de los indolentes.

Tacto rectal

La mayoría de los cánceres de próstata están localizados en la zona periférica de la próstata de forma que son detectables mediante palpación directa al alcanzar volúmenes superiores a 0.2 mL [1].

Un tacto rectal sospechoso traduce una indicación absoluta de biopsia prostática. Aproximadamente, en el 18% de los pacientes se detecta un cáncer a partir de un tacto rectal con independencia de los valores de PSA [1].

*Síntesis de la variable: **TACTO RECTAL SOSPECHOSO***

- Variable categórica
 - Sí
 - No
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=1$

Antígeno prostático específico (PSA o hK3)

El PSA es una sustancia proteica sintetizada por las células de la próstata que resultar ser un marcador órgano específico pero no cáncer específico. Es decir, un PSA elevado indica afectación prostática pero no qué tipo de afectación ya que ésta puede tener diversas naturalezas desde una prostatitis, una hipertrofia benigna de próstata o incluso un cáncer. Aún es más, del 30% de hombres con PSA elevado sometidos a biopsia un total de 75-80% no tienen cáncer [20].

De igual forma las concentraciones séricas de PSA pueden verse afectadas por las siguientes variables (Tabla 3):

- **Histología tisular**

La expresión del ácido ribonucleico mensajero para el PSA es 1.5 veces menor en el tejido cancerígeno que en el tejido prostático normal pero en contra, no sufre un procesamiento proteolítico [20]. De igual forma, sigue produciendo menos PSA que la hipertrofia benigna de próstata sólo que al romper la membrana basal de la glándula por su condición de cáncer, los niveles de PSA en semen más altos pasan a sangre dando un PSA elevado en los pacientes con cáncer de próstata.

- **Andrógenos**

Varones que padecen hipogonadismo pueden tener un cáncer de próstata oculto al no verse elevado lo suficientemente el PSA [21].

- **Raza**

Los varones de raza negra libres de cáncer expresan más PSA que los de raza blanca [20].

- **Volumen prostático y edad**

Los niveles de PSA aumentan un 4% por cada milímetro de volumen prostático lo que se traduce en el cálculo del PSAD (PSA densidad), es decir, el resultado de dividir el PSA entre el volumen prostático, marcador que se tratará posteriormente en el apartado "*Derivados moleculares del PSA*".

Así pues, un 30% de la variabilidad del PSA depende del volumen prostático y un 5% de la edad del paciente. Además, estas variables están relacionadas puesto que el ratio de cambio del PSA es del 0.04ng/mL por año en hombres de 60-85 años sin HBP mientras que es de un 0.07-0.27ng/mL en los que sí tienen una HBP con la misma edad [20,21].

- **Eyacuación**

La eyacuación produce aumentos en los niveles del PSA que debieran normalizarse en 48 horas [20,21].

- **Enfermedad prostática y pruebas complementarias**

La falta de integridad de la membrana basal de la próstata facilita que el PSA pase al torrente circulatorio. Esto puede ocurrir en el contexto de una enfermedad

prostática (prostatitis, cáncer de próstata, hipertrofia benigna de próstata...) y con el uso de métodos exploratorios (masaje y biopsia prostática) [20,21].

Así pues, la biopsia prostática puede provocar un pico en los niveles de PSA que debiera normalizarse en cuatro semanas. En cambio, el tacto rectal no da cambios de PSA clínicamente significativos [20].

Tabla 3. Factores modificadores de los valores de PSA.

VARIABLE	INFLUENCIA SOBRE EL PSA
Raza negra	↑
Volumen prostático	↑
Edad	↑
Eyacuación	↑
Biopsia prostática	↑
Tejido prostático maligno	↑
Hipogonadismo	↓

Una vez conocidas las influencias que pueden repercutir en la interpretación del PSA, es necesario volver a hacer hincapié en que no todas las elevaciones del marcador traducen un cáncer de próstata, de la misma forma que no todos los cánceres de próstata aumentan de igual modo el PSA.

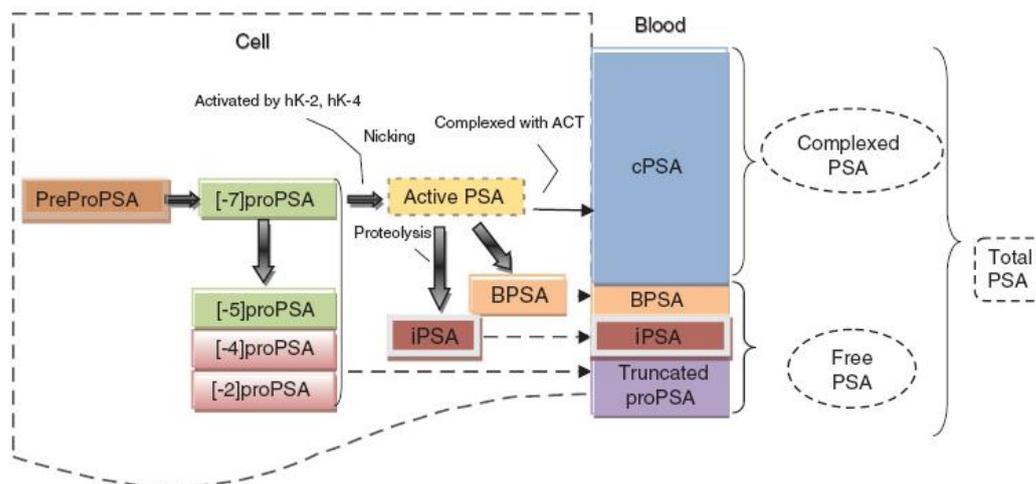
La existencia de este marcador tumoral se remonta al pPSA (proPSA), forma inactiva de PSA, que está compuesto por una presecuencia de siete aminoácidos que posteriormente será escindida por la calicreina hK2 transformando el zimógeno en PSA activo. La forma de actuación de esta enzima de la familia de las calicreínas no siempre resulta totalmente efectiva ya que en ocasiones, no acaba por retirar la totalidad del péptido líder generando así formas truncadas tales como [-2]pPSA, [-4]pPSA, y [-5] pPSA. Dichas formas inactivas

circulan como PSA libre y, en especial [-2]pPSA, tiende a constituir la mayor parte de éste en pacientes con cáncer de próstata [20].

Por otro lado, el PSA activo formado, puede someterse a proteólisis dando lugar a PSA inactivo (iPSA) que ha sido identificado en células cancerígenas, bien sufrir una degradación interna y convertirse en BPSA que parece estar relacionado con la hipertrofia benigna de próstata, o unirse a proteínas transportadoras generando complejos de PSA (PSAc). Los complejos de PSA se constituyen en el momento en que el PSA se une a una proteína la cual puede ser α 1-antiquimiotripsina (ACT), α 2-macroglobulina (A2M) o α 1-inhibidora de proteasas (API) [20].

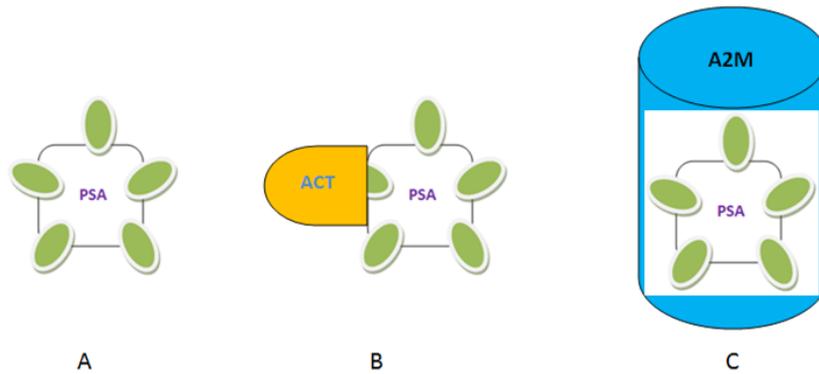
Finalmente, tanto el iPSA, el BPSA y las formas truncadas conforman el llamado PSA libre que junto a los complejos de PSA conforman la totalidad del PSA [18] (Fig.2, [22]).

Fig. 2. Isoformas de PSA libre y PSA complejo.



Las determinaciones séricas de las diferentes formas de presentación del PSA (Tabla 4, [23]) no siempre resultan sencillas. En el caso del PSA libre y unido a la proteína ACT sí que lo son sin embargo, para el complejo PSA-A2M comportan una mayor dificultad puesto que la proteína α 2-macroglobulina, como puede apreciarse en Fig. 3 [24], engloba totalmente al PSA ocultándolo [20].

Fig.3. Formas de presentación del PSA.



A: PSA libre; B: complejo PSA-ACT; C: complejo PSA- A2M.

Tabla 4. Derivados moleculares del PSA y sus respectivas concentraciones séricas.

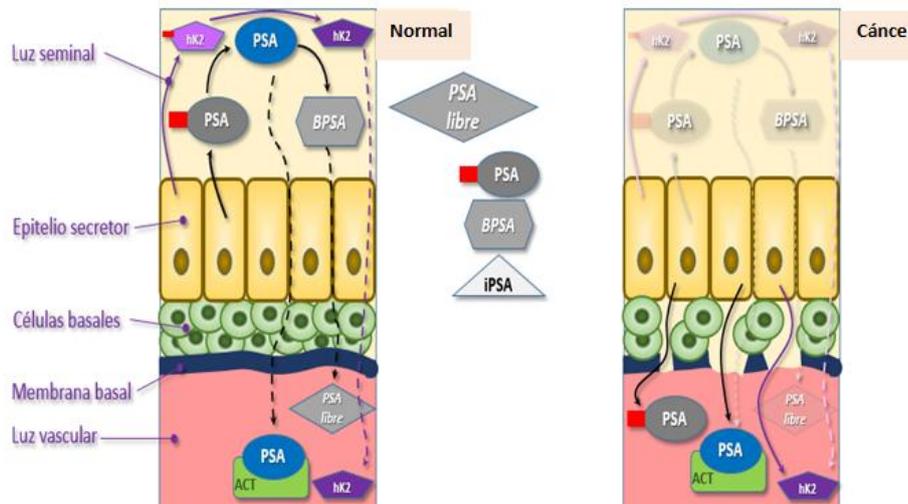
TIPO DE PSA	CONCENTRACIÓN SÉRICA
Complejo de PSA	60-95%
PSA-ACT	60-90%
PSA-API	1-5%
PSA-A2M	10-20%
PSA libre	5-40%

Respecto a los valores del PSA, se ha analizado que los hombres con cáncer de próstata tienen niveles de PSA-ACT mayores así como tasas de PSA libre menores que aquellos sujetos libres de enfermedad [20,21] (Fig.4., [25]).

Asimismo, los pacientes con cáncer de próstata tienen una menor proporción de PSA libre que los que sufren hipertrofia benigna de próstata lo cual puede entenderse debido a una

mayor expresión de las isoformas del PSA en la zona de transición, origen de la hipertrofia benigna de próstata, en comparación con una menor en la periferia, zona responsable del mayor número de cánceres [20].

Fig.4. Presencia de las diferentes isoformas del PSA en función de la salud del paciente.



Utilidades de las isoformas del PSA

Porcentaje de PSA libre (%fPSA)

El %fPSA, es decir, la cantidad del PSA que circula libremente comparado con el total, proporciona una mejora significativa para distinguir sujetos con o sin cáncer de próstata en comparación con el uso del PSA total [20].

Así pues, dicho cociente se usa para estratificar el riesgo de cáncer en varones con resultados de PSA total entre 4-10 ng/mL y un tacto rectal negativo [1].

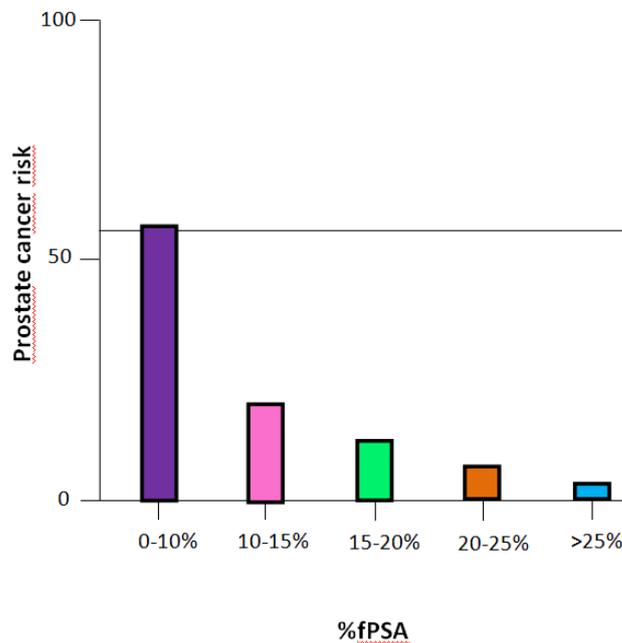
Con su uso, se ha identificado un 56% de cáncer de próstata en la biopsia de aquellos varones con un %fPSA < 10%, pero sólo un 8% de aquellos con un valor de corte > 0.25% (Tabla 5, [26]) [1] de modo que, medir la relación del PSA libre respecto al total parece ser de particular interés para eliminar biopsias sin practicidad alguna en hombres con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/mL [20].

Por otro lado, Catalonia et al también lo apoyan al decir que entre un 20-65% de biopsias podrían ser evitadas con valores de %fPSA del 14-28% manteniendo una sensibilidad del 70-95% en el rango de PSA total de 4-10ng/mL [20].

Igualmente se quiso probar dicho marcador con PSA inferiores a 4 ng/mL detectando un 90% de los cánceres y evitando un 18% de biopsias innecesarias. Además, se ha objetivado que un valor de corte para %fPSA del 18-20% detecta la mitad de los cánceres eso sí, en aquellos hombres que habían sido sometidos a biopsia con una relación para cáncer del 3:1 a 4:1 [20].

No obstante, es importante apuntar que este concepto debe emplearse con precaución pues diversos factores, ya mencionados anteriormente, pueden influir en él y además, no resulta clínicamente útil en casos de PSA > 10 ng/mL así como en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata conocido [1].

Tabla 5. Estratificación del riesgo de cáncer de próstata en varones con PSA=4-10ng/mL basada en el porcentaje de PSA libre (fPSA).



Derivados moleculares del PSA

El hecho de que la hipertrofia benigna prostática genere un incremento de los niveles séricos de PSA ocasionó que se intentara mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de éste. Así pues, surgen derivados moleculares que, aunque no sean predictores perfectos de cáncer, suponen una ayuda extra en su diagnóstico y además,

facilitan la decisión de si un paciente debe someterse a una biopsia con niveles de PSA intermedios (4-10 ng/mL) [21].

Estos son los siguientes [21]:

- **PSA Densidad (PSAD)**

Un aumento de su valor se relaciona con el cáncer de próstata, especialmente con aquellos de mayor agresividad, y cuando dicho aumento es mayor de 0.15, se recomienda tomar muestra histológica de la próstata en varones con PSA de 4-10 ng/mL aunque el tacto rectal resulte anodino

- **Densidad de la zona de transición**

La zona de transición prostática es el parámetro de mayor sensibilidad y especificidad en PSA intermedios

- **Cinética del PSA: Velocidad del PSA y Tiempo de Duplicación de PSA**

Velocidad del PSA (PSAV)

Se define como el incremento anual absoluto del PSA sérico (ng/mL/año) [1].

- Un PSAV mayor de 0.75 ng/mL/año resulta ser un marcador específico de cáncer de próstata en hombres con PSA intermedios. También se ha visto que sea útil con PSA inferiores a 4 e incluso se sugiere el uso de umbrales menores de PSAV para aquellos varones con PSA totales más bajos.
- Un PSAV mayor de 0.35 ng/mL/año, 10-15 años antes del diagnóstico del cáncer de próstata, se asocia con un aumento cinco veces más de riesgo de padecerlo
- Un PSAV mayor de 2ng/mL/año durante el año previo al diagnóstico asocia mortalidad cáncer específica tras haberse sometido a una prostatectomía radical o radioterapia
- El PSAV pre-tratamiento no proporciona información adicional respecto al PSA solo

Tiempo de duplicación de PSA (PSA doubling time, PSADT)

Forma más objetiva a la hora de interpretar la cinética del PSA que la proporcionada por el PSAV pues establece un cómputo sobre el PSA basal, frente al PSAV que no lo tiene en cuenta siendo potencialmente igual de relevante un

ascenso de PSA de 2 a 2,75 ng/mL en un año que de 9 a 9,75 ng/mL en un año; mientras que en lo que respecta al PSADT en el primer caso se estaría cifrando en 2,2 años y en el segundo en un periodo mucho más amplio y de menor riesgo de 8,7 años.

No obstante, se ha demostrado que estas determinaciones (PSAV y PSADT) no proporcionan información adicional en comparación con el uso del PSA solo [1].

*Síntesis de la variable: **PSA y DERIVADOS MOLECULARES***

- Variable cuantitativa continua
- Variables a considerar: PSA total, PSA libre, PSAD, PSAD-Zona transicional, PSAV y PSADT.
- Cómputo de la variable para el modelo, K=6

Cribado o *screening* del cáncer de próstata mediante PSA y/o tacto rectal

Se define cribado como la aplicación sistemática de un test o herramienta que tiene el propósito de detectar en la población masculina asintomática una enfermedad prostática con el fin último de lograr disminuir la tasa de mortalidad asociada a ésta.

La prueba PSA es un test que se realiza en sangre basado en la detección del antígeno específico de la próstata presente en un alto porcentaje de casos con patología prostática. De igual forma, la exploración de tacto rectal ya mencionada con anterioridad, forma parte de este cribado poblacional defendiéndose el uso combinado de PSA y tacto rectal en el screening del cáncer de próstata ya que ambas técnicas se apoyan de manera sinérgica mejorando considerablemente las tasas de detección de cáncer. De hecho, el PSA eleva el valor predictivo positivo (VPP) del tacto rectal (TR)[21].

- El VPP del TR es del 4-11% con valores de PSA de 0-2.9 ng/mL
- El VPP del TR es del 33-83% con valores de PSA mayor de 3 ng/mL

No obstante, aunque proporcionen una mayor precisión juntas, un resultado de PSA repetido elevado o una sola exploración prostática mediante tacto rectal sospechosa genera indicación de biopsia.

El problema surge como resultado de la poca especificidad de estas pruebas que acaban dando lugar a un considerable aumento del número de biopsias no siendo todas ellas positivas [21]. O lo que es más, de aquellos hombres sometidos a biopsia con resultado negativo, sólo un 10-36% de éstas resultan positivas en una segunda intervención con todos los riesgos que esto conlleva, evidenciándose además el conocimiento de que el porcentaje de detección de enfermedad va disminuyendo progresivamente con las consecutivas biopsias negativas [20].

*Síntesis de la variable: **BIOPSIAS PREVIAS NEGATIVAS***

- Variable cuantitativa discreta
- Variable a considerar: número de biopsias previas anteriores
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=1$

Aún así, el uso generalizado del PSA como método de cribado reduce un 32.5% la mortalidad global y a su vez, halla un 75% menos de cáncer avanzado en el momento del diagnóstico. En Estados Unidos dicho screening reduce la mortalidad cáncer-específica hasta un 45-70% [21].

El estudio ERSPC (Estudio Europeo Randomizado de Screening del Cáncer de Próstata) [27] halla una reducción de la mortalidad cáncer específica del 20% en pacientes con cáncer de próstata sometidos a screening (casos) respecto a aquellos que no han tenido un diagnóstico precoz (controles). Asimismo, detecta una menor cantidad de formas de enfermedad avanzada y de alto grado en aquellos pacientes que optan a un despistaje activo [21]. Sin embargo, para prevenir un caso de muerte por cáncer de próstata es necesario someter a screening a 781 hombres además de tratar a 27 de estos [27].

En cambio, el PLCO (Ensayo del Instituto Nacional de Cáncer de Próstata, pulmón, colon y ovario) no señala diferencias en lo que refiere a mortalidad en el brazo control respecto al de los casos [21].

Todos ellos conllevan resultados dispares que tienen algo en común, subrayan el hecho de poder caer en un acusado sobrediagnóstico y/o sobretratamiento contrario al objetivo inicial del estudio ya que algunos ensayos han demostrado que el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata en varones mayores de 65 años guarda mínimos resultados respecto al seguimiento activo. De manera que siendo conscientes de que la edad media de diagnóstico de esta patología es 67 años, el riesgo de sobretratamiento es alto [21].

Calicreína humana 2 (hK2)

A pesar de sus muchas similitudes, la hK2 y el PSA se expresan de formas distintas; el PSA es expresado intensamente en el epitelio benigno mientras que la hK2 destaca en el tejido cancerígeno asociando a su vez, una mayor malignidad traducida en cánceres de próstata con puntuación Gleason 4-5 e incluso con metástasis linfáticas [21].

Respecto a este marcador tumoral se conoce lo siguiente [21]:

- Individuos con enfermedad de bajo grado presentan concentraciones séricas de hK2 menores a las de los que padecen un cáncer de próstata de mayor agresividad
- El ratio hK2/PSA libre que permite distinguir entre tejido sano y canceroso
- En varones con PSA total de 4-10 ng/mL, el ratio hK2/PSA libre es capaz de diferenciar cáncer de próstata de hipertrofia benigna de próstata mientras que el hK2/PSA total no
- Es más eficaz el hK2 en la detección de cáncer que la fracción PSA libre/PSA total
- El uso del %fPSA y hK2/PSA libre ha demostrado un aumento en la detección del cáncer de próstata con rangos de PSA totales entre 2 y 10 ng/mL. Además, ha identificado un 40% de cáncer de próstata con PSA totales de 2-4 ng/mL a través del cociente hK2/ PSA libre.
- Respecto a los criterios de selección en la repetición de biopsia, se observa que hK2 es un marcador muy útil puesto que aquellos hombres con biopsia positiva tienen mayores niveles de hK2 y hK2/ PSA libre antes de la realización de ésta, respecto a los que cuentan con un resultado negativo.

Otras calicreínas

KLK4

El gen que codifica para hK4 está presente tanto en el epitelio prostático maligno como en el benigno pero su expresión es mayor en el primero [21].

KLK11

Dicho gen codificador de la calicreína humana 11 permite diferenciar pacientes con cáncer de próstata de aquellos que no tienen cáncer pero sí una HBP. Los últimos estudios sugieren que hay menores niveles de hK11 en el cáncer de próstata comparado con la HBP. Así mismo, el cociente hK11/PSA total tiene una especificidad del 51.5% y colabora en la reducción del número de biopsias de próstata innecesarias [21].

KLK14

La proteína hK14 codificada por el gen KLK14 parece estar relacionada con una mayor agresividad de la enfermedad puesto que existe una asociación entre los niveles de ésta y la posibilidad de una recidiva bioquímica tras una prostatectomía radical. Además, su elevada concentración descarta una glándula prostática libre de cáncer [21].

KLK15

La proteína que codifica, hK15, se asocia con tumores agresivos [21].

Endoglina (CD105)

Los niveles de endoglina se correlacionan con un mayor riesgo de recidiva bioquímica del cáncer de próstata. Dicha proteína expresada en la orina, parece ser más precisa en la discriminación de los resultados de la biopsia que el PSA. En sangre, sus niveles pueden distinguir entre cáncer de próstata órgano-confinado o no [21].

No obstante, estos marcadores bien sean calicreínas diferentes a la hK3 como hK2, KLK4, KLK11, KLK14, KLK15 así como endoglina, no son factibles a la hora de incluirlos en el presente estudio puesto que sus determinaciones son extremadamente caras y por ello, de disponibilidad inusual o incluso no disponibles.

PCA-3

El test del PCA-3 es un análisis genético que consiste en determinar células cancerosas con altos niveles del Antígeno de Cáncer de Próstata 3 (PCA-3) que pasan de la próstata a la orina después de realizar un tacto rectal. Dicho test es específico para el cáncer de próstata y a diferencia del PSA, no se ve afectado por el aumento del tamaño de la próstata [1].

Esta técnica, aporta información acerca de la agresividad del tumor correlacionándose con la puntuación Gleason y además, ofrece información muy útil para decidir si la biopsia (inicial o repetida tras una o varias negativas) es realmente necesaria (VPN = 90%) puesto que predice el resultado de ésta [21].

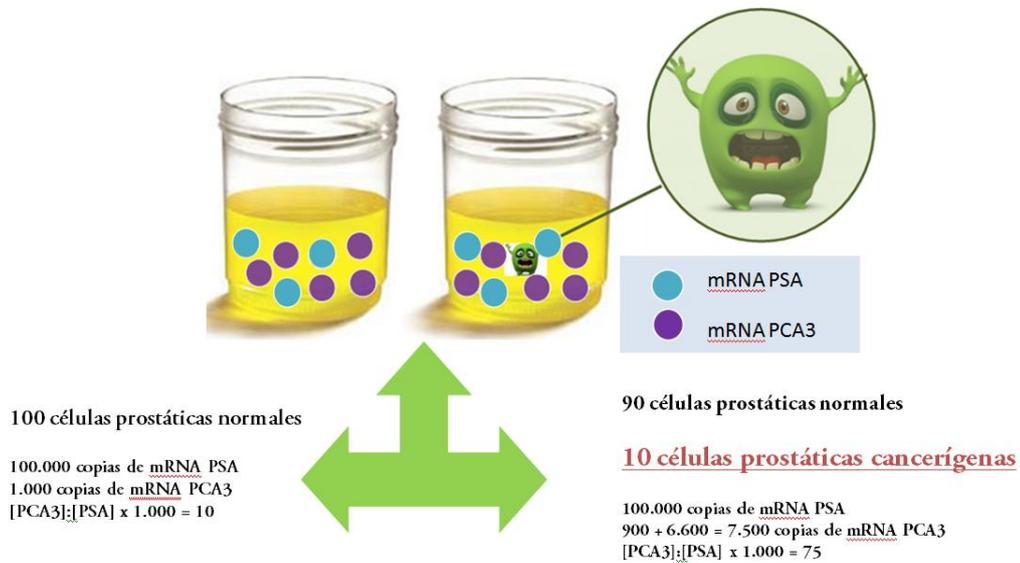
Hasta la fecha, estos son los resultados que el test de PCA-3 ha aportado [21]:

- La expresión de la proteína PCA-3 es hallada en el 95% de las muestras con cáncer de próstata y metástasis prostáticas
- La proteína PCA-3 aparece 66 veces más en tejido cancerígeno que en el tejido sano (Fig. 5)
- La proteína PCA-3 es detectable en muestras con muy pocas células cancerígenas lo que indica que es una prueba muy precisa en la detección de cáncer

*Síntesis de la variable: **PCA-3***

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: niveles de PCA-3
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

Fig.5. Simulación mediante test de PCA-3 y número de copias de RNA del PSA en células normales y cancerígenas.



PHI (Prostate Health Index)

El índice PHI es un marcador diagnóstico realizado en sangre que combina tres derivados del PSA generando una cifra útil en la toma de decisiones clínicas en lo que respecta al manejo del paciente con cáncer de próstata.

PHI se calcula con la siguiente fórmula:

$$([- 2] \text{proPSA} / \text{PSA libre}) \times \sqrt{\text{PSA}}$$

Dicho índice ha demostrado mejorar los resultados de especificidad para distinguir cáncer de próstata clínicamente significativo en la anatomía patológica de aquellos varones mayores de 50 años con PSA entre 4-10 ng/mL y un tacto rectal negativo, en comparación con el PSA total o el porcentaje de PSA libre de forma aislada. PHI provoca una disminución de biopsias primarias y repetidas innecesarias al presentar baja tasa de falsos positivos así como una menor tendencia al sobre-diagnóstico de la enfermedad no letal [1,30]. Además, tiene un área bajo la curva del 0.70, en comparación con un 0.65% para %fPSA y 0.53 para PSA total [29]. De igual forma, se ha visto relacionado

significativamente con el índice de Gleason de forma que mejora la predicción de aquellos cánceres de alto grado.

Unos valores PHI elevados se asocian con mayor probabilidad de detección de cáncer de próstata en biopsia (Tabla 6, [30]).

Síntesis de la variable: Índice PHI

- Variable cuantitativa continua
- Variable a considerar: índice Phi de acuerdo a la fórmula $([-2]proPSA/PSA libre) \times \sqrt{PSA}$
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

Tabla 6. Evaluación de la probabilidad de riesgo de hallar un cáncer de próstata usado PHI.

Rango de valores PHI	Intervalo de confianza IC (95%)	Riesgo relativo (IC 95%)	% de pacientes en rango PHI
0-24,9	11% (6,5%-15,8%)	1	24,90%
25,0-34,9	18,1% (13,7%-22,6%)	1,6 (1,0-3,1)	32,80%
35,0-54,9	32,7% (27,3%-38%)	3,0 (1,9-5,3)	29,50%
≥ 55	52,1% (42%-62,1%)	4,7 (3,0-8,3)	12,80%

Test 4KScore

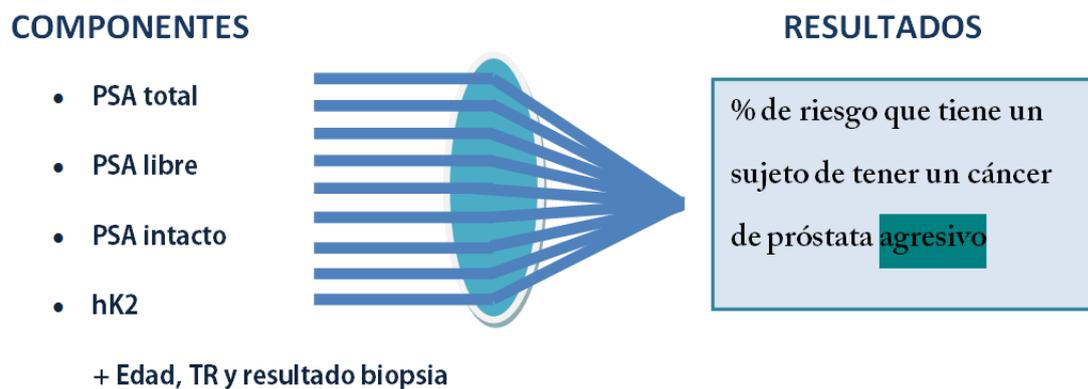
El test 4Kscore es un biomarcador sanguíneo que permite evaluar el riesgo individual de que un varón padezca un cáncer de próstata agresivo [31].

Se calcula a partir de la combinación de los datos procedentes de la determinación de cuatro sustancias en sangre (PSA, PSA libre, PSA intacto y Calicreína humana 2) junto con datos personales del paciente relativos a su edad, el resultado del tacto rectal y de la biopsia de próstata previa (Fig.6.) [31].

Dicho test identifica enfermedad prostática de alto grado (Gleason ≥ 7) y a la vez, reduce el número de biopsias innecesarias un 49-57%. De esta forma, es capaz de discriminar entre varones con cánceres de próstata agresivos que se beneficiarían de una biopsia prostática frente a aquellos con mínima probabilidad de progresión que posiblemente sean controlables sin necesidad de intervencionismo invasivo [31].

No obstante, el punto a partir del cual estaría indicada la realización de biopsia prostática no está totalmente definido [31].

Fig.6. Cálculo Test 4Kscore



*Síntesis de la variable: **TEST 4Kscore***

- Variable cuantitativa continua: Test 4Kscore
- Variable a considerar: fórmula para calcular Test 4Kscore (PSA total + PSA libre + PSA intacto + hK2 + edad + resultado del tacto rectal + resultado de la biopsia)
- Cómputo de la variable para el modelo, K=1

Recuento de glóbulos blancos

Diversos estudios han hallado asociación entre inflamación y aumento del PSA. Dicho aumento puede sugerir la presencia de un carcinoma oculto con la consiguiente realización de biopsia prostática que no siempre tiene por qué traducir un tumor.

Bien es así que los datos apuntan a que aquellos hombres con un alto recuento de neutrófilos son menos propensos a tener un resultado positivo en la anatomía patológica al contrario de lo que ocurre con los que sufren neutropenia ($PMN < 2900\mu^{-1}$) [28].

De igual forma se concluye diciendo que una biopsia inicial negativa con infiltrados polimorfonucleares en hombres que mantienen niveles elevados de PSA constituye un buen predictor de biopsia negativa en una segunda toma.

Así pues, la inflamación histológica parece ser útil a la hora de predecir el resultado de una segunda biopsia pero dicha estrategia no está capacitada para predecir los resultados de las biopsias iniciales [28].

*Síntesis de la variable: **RECuento DE GLÓBULOS BLANCOS***

- Variable cuantitativa continua: Niveles de polimorfonucleares (PMN)
- Cómputo de la variable para el modelo, $K=1$

DISEÑO DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y GÉNESIS DEL MODELO PREDICTIVO

Una vez conocidas las diferentes variables que influyen en el cáncer de próstata, se determina qué tipo de variable son y la forma en la que computarían para “K”, siguiendo las indicaciones explicadas en el apartado previo de “Material y métodos”.

Respecto a ello es necesario apuntar que durante nuestro estudio, surgen un total de 32 variables que se dividen a su vez en variables categóricas o cualitativas, variables cuantitativas continuas y variables cuantitativas discretas. A partir de estas, y con el cálculo individualizado de “K” (Tabla 7 y Tabla 8) se estima el tamaño muestral que sería necesario para llevar a cabo el estudio epidemiológico usando *la fórmula clásica de Freeman*: $N = [10 * (\sum K + 1)] / p$.

- “ $\sum K$ ” = 58
- P = prevalencia de biopsias positivas, que se trata del 25-30%, tomando para el estudio la situación más extrema, es decir, un 25%

En este caso, para la creación de un modelo predictivo basado en un análisis de regresión logística ya que es el modelo apropiado cuando se trata de un criterio de valoración binario, como es el hecho de cuantificar la probabilidad de tener o no un cáncer de próstata en la anatomía patológica de la biopsia prostática, se necesitaría un total 2360 individuos; en este diseño no parece necesario asumir un determinado porcentaje de pérdidas pues como ya hemos expresado en el apartado material y métodos, este cálculo sería para una situación global en la que la totalidad de variables consideradas entrarán en el modelo, hipótesis poco plausible a priori dado que el análisis univariante previo previsiblemente excluiría determinadas variables para el modelo multivariante por no encontrar asociación significativa con la presencia de cáncer de próstata en biopsia. No obstante el desconocimiento de qué número de variables sí accedería al análisis multivariante inicial y cuáles no, impide un cálculo del tamaño muestral más restrictivo.

Por otro lado y teniendo en cuenta que en el Hospital Universitario Miguel Servet (Sector Zaragoza II), entorno asistencial donde desarrollaríamos el estudio, se practican una totalidad de 600 biopsias anuales aproximadamente, se prevería una duración para éste de 4 años.

Tabla 7. Factores de riesgo y factores protectores en el cáncer de próstata.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS CONSIDERADAS	CÓMPUTO TOTAL (K)
<i>INFLUENCIA FAMILIAR</i>	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No antecedentes familiares ▪ Familiar de primer grado afectado ▪ Más de un familiar de primer grado afectado ▪ Familiar de segundo grado afectado 	3
<i>ETNIA</i>	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Negros ▪ Caucásicos ▪ Hispanos ▪ Asiáticos ▪ Otros 	4
<i>GENÉTICA</i>	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No patrón genético identificado ▪ Gen fusión TMRPS22 ▪ Gen BRCA 1 ▪ Gen BRCA 2 	3
<i>INFECCIONES</i>	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No antecedentes de infección ▪ Virus del papiloma humano (VPH) ▪ Sífilis ▪ Virus herpes humano (VHH-8) ▪ Virus XMR, ▪ Prostatitis clínica 	5
<i>CICLOOXIGENASA TIPO 2</i>	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No uso de fármacos relacionados con COX ▪ AINES ▪ Inhibidores selectivos de COX-2 	2
<i>VASECTOMÍA</i>	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No 	1
<i>OCUPACIÓN LABORAL</i>	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No ocupación de riesgo ▪ Exposición a pesticidas ▪ Exposición a emisiones diesel ▪ Exposición al cadmio 	3
<i>ANDRÓGENOS</i>	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [TST libre] ▪ [TST total] 	2

<i>ESTRÓGENOS</i>	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [estradiol] ▪ [progesterona] 	2
<i>FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO</i>	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [IGF-1] ▪ [IGFBP3] 	2
<i>EDAD</i>	Cuantitativa continua	Años	1
<i>LEPTINA</i>	Cuantitativa continua	Leptinemia	1
<i>VITAMINA D</i>	Cuantitativa continua	[Vitamina D] sérica	1
<i>CALCIO</i>	Cuantitativa continua	[Calcio] sérico	1
<i>OBESIDAD</i>	Cuantitativa continua	IMC	1
<i>TABACO</i>	Cuantitativa continua	Número de cigarrillos semanales	1
<i>ALCOHOL</i>	Cuantitativa continua	Unidad de Bebida Estándar (UBE)	1
<i>FÁRMACOS (*)</i>	Cuantitativa continua	Meses que toma el fármaco	5
<i>SELENIO</i>	Cuantitativa continua	Microgramos semanales	1
<i>VITAMINA E</i>	Cuantitativa continua	D-Alfa Tocoferol Acetato (UI o mg semanales)	1
<i>SOJA</i>	Cuantitativa continua	Ingesta semanal de alimentos ricos en soja (**)	1
<i>LICOPENOS</i>	Cuantitativa continua	Ingesta semanal de alimentos ricos en licopenos en gramos (***)	1
<i>TÉ VERDE</i>	Cuantitativa continua	Mililitros de té verde bebidos	1
<i>CAFÉ</i>	Cuantitativa discreta	Número de tazas de café semanales	1
<i>ACTIVIDAD SEXUAL</i>	Cuantitativa discreta	Frecuencia eyaculatoria quincenal	1

(*): Dutasterida, Finasterida, Rosuvastatina, Simvastatina y Atorvastatina; (**): Edamame, semillas de soja, cacahuets, almendras, queso de soja, leche y yogures de soja, tempeh y tofu; (***): sandía, papaya y tomate.

Tabla 8. Marcadores diagnósticos en el cáncer de próstata.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS CONSIDERADAS	CÓMPUTO TOTAL (K)
<i>TACTO RECTAL</i>	Catagórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No 	1
<i>PSA y DERIVADOS MOLECULARES</i>	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSA total ▪ PSA libre ▪ PSAD ▪ PSAD-Zona transicional ▪ PSAV ▪ PSADT 	6
<i>PCA-3</i>	Cuantitativa continua	Niveles de PCA-3	1
<i>ÍNDICE PHI</i>	Cuantitativa continua	Índice PHI	1
<i>TEST 4Kscore</i>	Cuantitativa continua	Test 4Kscore	1
<i>RECUENTO DE GLÓBULOS BLANCOS</i>	Cuantitativa continua	Niveles de polimorfonucleares (PMN)	1
<i>BIOPSIAS PREVIAS NEGATIVAS</i>	Cuantitativa discreta	Número de biopsias previas negativas	1

DISCUSIÓN

El estudio diseñado en dicho trabajo bien es cierto que no puede aportar resultados concretos de un modelo predictivo para la indicación o no de una biopsia prostática pero ese no es el propósito ahora mismo, sino diseñar un estudio en método y contenido; así pues, el siguiente paso será obtener los resultados los cuales, tras lo previsto, se obtendrán a partir de 4 años de trabajo y unos 6 meses dedicados al análisis de éstos.

En cuanto a las variables identificadas durante el mismo, hemos hallado una gran variedad de éstas, desde factores no modificables tales como genética, influencia familiar o edad así como otras potencialmente modificables sobre las que, si en verdad tienen importancia en la patogénesis del cáncer de próstata, interesará actuar con ahínco.

Así mismo, hemos encontrado múltiples hallazgos que parecen tener su sitio en lo que respecta a la génesis, perpetuación y/o progresión del cáncer de próstata pero hemos contado con la desventaja de que por el momento, no cuentan con la evidencia suficiente como para defenderlos con solidez; no obstante, constituyen pequeños proyectos investigacionales que en un futuro quizá sean clave en esta patología. De igual forma, hemos tenido alguna variable que no hemos conseguido manejar respecto a su inclusión en el diseño tal como los factores ambientales ya que no están lo suficientemente definidos como para considerarlos una variable específica como tal; de igual forma, existen marcadores diagnósticos de difícil acceso en la práctica diaria y por ello no factibles en el estudio.

Por todo ello y durante el desarrollo de resultados del estudio, se ha trabajado la relevancia y el manejo de las diferentes variables para el propósito que nos ocupa en aras de inteligibilidad.

Por último y en términos de factibilidad del proyecto, se ha considerado dicho diseño metodológico como el más propicio en vista a la variable respuesta que deseamos hallar, en definitiva, saber cuál sería la probabilidad de hallar un adenocarcinoma prostático en la biopsia y en función de ello, actuar.

CONCLUSIONES

- El análisis de la literatura nos ha permitido identificar factores asociados a la existencia de un cáncer de próstata en biopsia de próstata.
- Hemos identificado igualmente marcadores tumorales de sospecha de la existencia de un cáncer de próstata en biopsia.
- Una técnica de regresión logística binaria permitiría en base a lo anterior un diseño epidemiológico para obtener un modelo predictivo multivariante del riesgo individualizado de tener una biopsia positiva a cáncer de próstata.
- Las características del estudio lo harían factible en su totalidad en un horizonte temporal de 4,5 años desde su activación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Van den Bergh R.C.N, Bolla M, Van Casteren N.J, et al. *Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2015.*
2. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TH, Feinstein AR. *A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. Journal of Clinical Epidemiology. 1996; 49(12): 1373–1379*
3. Borque Fernando A, Sanz G, Esteban LM, Gil Sanz MJ, Gil Martínez P, García de Jalón A, et al. *Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. Arch Esp Urol 2006; 59:989-1000*
4. Borque A, Esteban LM, Sanz G, Rubio-Briones J, Gil MJ. *Selection criteria and nomograms for active surveillance in prostate cancer. Arch Esp Urol. 2014; 67(5):419-30*
5. Borque-Fernando Á, Esteban-Escañó LM, Rubio-Briones J, Lou-Mercadé AC, García-Ruiz R, Tejero-Sánchez A et al. *A preliminary study of the ability of the 4Kscore test, the Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator and the European Research Screening Prostate-Risk Calculator for Predicting High-Grade Prostate Cancer. Actas Urol Esp. 2016; 40(3):155-163*
6. Abouassaly R, Thompson I, Platz E, Klein E. *Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. 2012. p. 2708-2725.*
7. Plata Bello A, Concepción Masip T. *Prostate cancer epidemiology. Archivos Españoles de Urología. 2014; 67(5): 373-82.*
8. Tabla 1. Zeegers M, Jellema A, Ostrer H. *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. Cancer. 2003; 97(8):1894-1903.*
9. Zeegers M, Jellema A, Ostrer H. *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. Cancer. 2003; 97(8):1894-1903.*
10. Tabla 2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (2014). *SEER Incidence and U.S. Mortality Age Adjusted Rates by Race (2007-2011). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011 (Vintage 2011 Populations). 2015. <http://www.seer.cancer.gov/csr/2014>*

11. **Naeem Bashir, M. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015; 16 (13): 5137-5141**
 12. **Borque Á, del Amo J, Esteban L, Ars E, Hernández C, Planas J et al. Genetic predisposition to early recurrence in clinically localized prostate cancer. *BJU International*. 2012; 111(4):549-558.**
 13. **Morote J, del Amo J, Borque A, Ars E, Hernández C, Herranz F et al. Improved Prediction of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy by Genetic Polymorphisms. *The Journal of Urology*. 2010;184(2):506-511.**
 14. **Kenfield S, Batista J, Jahn J, Downer M, Van Blarigan E, Sesso H et al. Development and application of a lifestyle score for prevention of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108(3).**
 15. **Shang Y, Han G, Li J, Zhao J, Cui D, Liu C et al. Vasectomy and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2015; 5:9920.**
 16. **Cao S, Liu L, Yin X, Wang Y, Liu J, Lu Z. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Carcinogenesis*. 2014; 35(2):256-261.**
 17. **Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, Chen TF, Luan BS, Xu XM et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 95 (6)**
 18. **Schmitz-Dräger BJ, Fischer C, Bismarck E, Dörsam HJ, Lúmmen G. The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). Relevance for clinical practice. *Urologe A*. 2007; 46(10):1364-70.**
 19. **Dunn BK, Richmond ES, Minasian LM, Ryan AM, Ford LG. A nutrient approach to prostate cancer prevention: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *Nutr. Cancer*. 2010; 62(7):896-918**
 20. **Getzenberg R, Partin A. Prostate cancer tumor markers. *Campbell-Malsh Urology*. 10th ed. 2012. p. 2748-2758.**
 21. **Loeb S, Ballentine Carter H. Early detection, diagnosis, and staging of prostate cancer. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. 2012. p. 2763-2767.**
-

22. **Figura 2. Filella X, Foj Laura. Emerging biomarkers in the detection and prognosis of prostate cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 53 (7):963-73**
23. **Tabla 4. Getzenberg R, Partin A. Prostate cancer tumor markers. *Campbell-Malsh Urology*. 10th ed. 2012. p. 2748-2758.**
24. **Figura 3. Getzenberg R, Partin A. Prostate cancer tumor markers. *Campbell-Malsh Urology*. 10th ed. 2012. p. 2748-2758.**
25. **Figura 4. Balk SP, Ko YJ, Bubley GL. Biology of Prostate-Specific Antigen. *Journal of Clinical Oncology*. 2003. 21 (2):383-91**
26. **Tabla 5. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Naughton CK, Brawen MK, Flanigan RC et al. Percentage of free PSA in black versus white men for detection**
27. **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The lancet*. 2014; 384(9959):2027-2035.**
28. **Fujita K, Imamura R, Tanigawa G, Nakagawa M, Hayashi T, Kishimoto N et al. Low serum neutrophil count predicts a positive prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2012; 15: 386-390.**
29. **Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Threapeutic Advances in Urology*. 2014; 6 (2): 74-77**
30. **Tabla 6. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH et al. A multi-center study of [-2]pro-Prostate-Specific Antigen (PSA)in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *J.Urol*.2011; 185(5):1650-5**
31. **Punnen S, Pavan N, Parekh DP. Finding the wolf in sheep's clothing: the 4Kscore is a novel blood test that can accurately identify the risk of aggressive prostate cance. *Rev. Urol*. 2015; 17(1): 3-13**
-