

11246

9
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza

**" VALOR DIAGNOSTICO DEL ANTIGENO
PROSTATICO ESPECIFICO EN EL CANCER
DE PROSTATA "**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN UROLOGIA
P R E S E N T A I
DR. HERNAN LEON VELASCO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



IMSS

Ciudad de México, D.F.

Febrero de 1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

| CAPITULOS | PAGINAS |
|-------------------------|---------|
| I. PROLOGO | 1 |
| II. ANTECEDENTES | 6 |
| III. MATERIAL Y METODOS | 12 |
| IV. RESULTADOS | 16 |
| V. DISCUSION | 35 |
| VI. CONCLUSIONES | 42 |
| VII. BIBLIOGRAFIA | 44 |

P R O L O G O

Se sabe actualmente que el adenocarcinoma de la próstata es la segunda causa de muerte en los Estados Unidos en la población masculina de 55 años de edad, se estima que la prevalencia de este cáncer en hombres mayores de 50 años es del 30%.

Por otra parte de todas las causas de muerte por cáncer el 11% se debe al de próstata.

El 80% de los pacientes cursa con etapas clínicas avanzadas en el momento del diagnóstico. La Sociedad Americana para el estudio del cáncer, estima que en 1990 se encontraron 106,000 casos nuevos de cáncer prostático (1)(2).

Esto hace necesario un diagnóstico oportuno, por eso es vital definir entre el cáncer de próstata latente, oculto y el incidental. Se entiende por cáncer de próstata latente el que se descubre en ausencia de sintomatología clínica sospechosa y gracias a la realización de un examen prostático. Se denomina oculto cuando se descubre por metástasis, síndrome paraneoplásico o elevación de marcadores tumorales prostáticos: Antígeno prostático específico (APE) y fosfatasa ácida fracción prostática (FAP). Se denomina cáncer incidental cuando no siendo sospechado por tacto rectal y

habiendo operado al paciente con diagnóstico de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), se descubre que presenta al estudio histopatológico de la pieza de adenomectomía o de los fragmentos de RTU, zonas con lesiones neoplásicas. Sólo en caso de diagnóstico de cáncer de próstata latente o incidental podemos hablar de diagnóstico precoz (3).

Por ello la búsqueda de metodologías diagnósticas oportunas. Gutman y Gutman (1938) descubrieron que los títulos de fosfatasa ácida se hallaban elevados en pacientes con cáncer prostático y en 1941 Huggins y Hodges demostraron una abrupta disminución de estos títulos después de la orquiectomía en los pacientes en estadio D, dándole un sitio como marcador tumoral, sobre todo a la isoenzima 2 y en menor grado a la isoenzima 4, no obstante estas isoenzimas no son específicas pues las contienen aunque en menor proporción los neutrófilos y también se han encontrado elevadas en pacientes con leucemia granulocítica, policitemia vera y neutrofilia, entre otras patologías (4).

La biopsia prostática en pacientes que tienen síntomas obstructivos sin ninguna evidencia palpable de cáncer prostático con aguja a ciegas, es un procedimiento con un bajo porcentaje de aciertos (5) y en sólo 50% a 70% de los nódulos prostáticos se encuentra cáncer de próstata (6).

Así mismo la biopsia por aspiración con aguja fina, presenta falsos negativos en los pacientes que padecen un carcinoma bien diferenciado citológicamente y los resultados falsos positivos pueden aparecer en pacientes con prostatitis granulomatosa (7).

Waalder y col. (8) en 480 hombres entre 45 y 77 años en los que practicó tacto rectal (TR) de rutina, encontró 26 sospechosos de cáncer prostático y al realizar biopsia guiada con ecografía, demostró un sólo caso de cáncer.

Khoury (9) en 602 hombres con TR no sospechosos de neoplasia prostática y entre los 122 que presentaban imágenes hipocogénicas sólo 11 eran cánceres, dando un resultado de prevalencia de 1.8%

La Ultrasonografía transrectal (USGTR) puede detectar cáncer de próstata en lesiones hasta de 5 mm de diámetro, pero hay fallas en la detección hasta del 30% debido a prostatitis o por imágenes que no corresponden a la clásica hipocogénica y que está presente en un 20%, además la biopsia guiada con ecografía mejora la especificidad en sólo 80% (10).

Por otra parte la Tomografía Axial computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tuvieron una

especificidad de 24% y 56% respectivamente en comparación con el Ultrasonido Transrectal (USGTR) de 65% y el tacto rectal (TR) de 21% (11).

Morote y col (12), realizaron determinaciones séricas en 3079 pacientes para detectar el Antígeno Prostático Específico (APE) y la Fosfatasa Ácida Fracción Prostática (FAP), encontrando que la sensibilidad global del APE es superior a la FAP, especialmente en los estadios precoces de la enfermedad, obteniendo para el APE 1.8% de falsos positivos.

En otro estudio se notificó que el 2% de los pacientes con HPB tiene APE elevados hasta 10 ng/ml y alrededor del 30% del cáncer prostático tienen resultados normales (10).

Stamey informó una correlación proporcional entre el volumen del tumor y los niveles de APE, por cada gramo de tejido hubo una elevación de 3.5 ng/ml en promedio y también hubo correlación proporcional entre el grado de diferenciación de la neoplasia y los niveles de APE (13).

Bernstein no encontró ésta correlación con el volumen prostático y la prostatitis con los niveles de APE y agregó que entre más indiferenciado el tumor, menor los niveles de APE.

Otro informe refiere que en 357 pacientes con HPB 21%

tuvieron APE mayor de lo normal (16).

Por lo que debido a estos resultados divergentes en cuanto a la diferenciación, el volumen, la sensibilidad y la especificidad con los niveles de APE en los procesos benignos y malignos de la próstata, nos es necesario saber: ¿Cuál es el valor diagnóstico del APE en el adenocarcinoma de próstata? ¿En qué porcentaje las cifras de APE se encuentran elevadas en la HPB? ¿En qué porcentaje de pacientes con cáncer de próstata tienen APE dentro de límites normales?

Esto nos hace identificar las causas que elevan el APE, esto es a parte del adenocarcinoma de próstata y la HPB, otras como la prostatitis aguda y crónica. Y toda manipulación como cateterismo uretral, cistoscopia, biopsia prostática, tacto rectal.

También debe valorarse la correlación que existe entre las titulaciones de APE y el volumen de la próstata y en caso de adenocarcinoma, evaluar estos títulos con el grado de diferenciación y el estadio de la neoplasia. Consideramos para el efecto analizar un número significativo de casos, en un estudio controlado, que nos permita establecer un juicio.

A N T E C E D E N T E S

Durante muchos años los investigadores han buscado el marcador ideal del adenocarcinoma de próstata.

Hacia mediados del siglo la fosfatasa ácida se consideró el marcador como tal y ha sido de uso extenso en el diagnóstico como en el seguimiento del cáncer prostático. La dificultad ha persistido por acción cruzada con isoenzimas producidas en otras partes del organismo. Esto da por ende resultados falsos. Recientemente otra enzima prostática ha sido identificada, produciéndose exclusivamente en el tejido prostático. Esta enzima fue llamada Antígeno Prostático Específico (APE). Después de varios años de experiencia clínica el APE parece ser el mejor marcador para el cáncer prostático.

Fue inicialmente descubierto en el plasma seminal por Hara y col. 1971 (17), refiriéndolo como la proteína gama-seminal. Dos años después Li y Beling (18) lo aislaron y purificaron en el plasma seminal humano, con un peso molecular de 31 mil daltons, con movilidad B lenta en electroforesis y con un rango de difusión alta en el medio agar. Llamaron a esa proteína Antígeno (Ag) E-1, de acuerdo a su movilidad en electroforesis convencional.

En 1978 Sensabaugh fue el primero que verdaderamente caracterizó esta proteína en el semen usando análisis de inmunoelectroforesis (19). Determinando que dicha proteína era inmunogénica y que tenía en su componente carbohidratos, con peso molecular de 30 mil daltons y punto isoeléctrico de 6.5 a 8.0, designándola como P30 por su peso molecular.

Graves (20) concluyó que P30 sería un marcador excelente para la identificación de las víctimas de violación.

En 1979 Valenzuela (21) aisló un antígeno (Ag) de tejido prostático, lo purificó y demostró su especificidad, aunque fue identificado en todo tipo de tejido prostático, próstata normal, HPB y cáncer prostático; no se encontraron en otro tejido humano.

Con filtraciones y electroforesis con gel, se demostró que tiene un peso molecular de 33 a 34 mil daltons, con un punto isoeléctrico singular de 6.9 y que existe como monómero.

Este reporte describió la purificación de un Ag que fue específico para la próstata y por su asociación con el tejido prostático se le asignó el término de APE.

Wang menciona que el APE encontrado en el plasma seminal es idéntico inmunológicamente y bioquímicamente similar a aquel aislado de la glándula (22).

Finalmente papsidero y col (23) identificaron APE en el suero humano y verificaron que dicha molécula es similar a la purificada en el tejido prostático con inmunolectroforesis, detectando niveles mínimos de 0.5 ng/ml y en el 8% de cáncer avanzado menciona que tuvieron niveles medios, no pudiendo ser identificado el APE en 200 hombres normales.

Posteriormente se desarrolló la técnica de ELISA para detectar niveles de APE tan bajo como 0.01 ng/ml; con ésta técnica Kuriyama encontró la concentración media de APE en el suero de 51 hombres normales de 0.47 a 0.66 ng/ml, 13 de 19 hombres 68% con HPB tuvieron un nivel de APE elevado, 63% estadio A; 79% estadio B; 77% estadio C y 86% en estadio D del cáncer de próstata (24).

Actualmente se tiene conocimiento que el APE es una glucoproteína de una cadena simple que contiene 93% de Aminoácidos (AA) y 7% de carbohidratos (25). Es un monómero con 240 residuos de AA y con 4 cadenas de carbohidratos. El peso molecular es de 34 mil daltons. Su punto isoeléctrico es de 6.8 a 7.2 por sus formas isométricas variadas.

Usando anticuerpos (Ac) monoclonales murinos -5- y un Ag IgG policlonal de borrego purificado con afinidad antigénica, se identificó el dominio antigénico específico prostático de la molécula APE. Se caracterizó su estructura

tridimensional.

El gen se localizó en el cromosoma 19, Riegman (26), usando fragmentos de ADN cíclico del APE, así como pruebas de hibridación, el gen se encontró de tamaño de 6 kilobases y compuesto por 4 entrones y 5 exones, teniendo 2 sitios de mayor transcripción.

Funcionalmente el APE es una proteasa semejante a la calicreína que es producida exclusivamente por las células epiteliales de los acinos y los ductos de la glándula prostática (27).

Nadji encontró el APE en células epiteliales de pacientes con HPB, cáncer prostático y en el tejido prostático metastásico (28).

Normalmente el APE es secretado hacia la luz de los ductos prostáticos y está presente en el plasma seminal en concentraciones detectables. Sensabaugh (19) con técnica de inmunodifusión radial detectó niveles hasta de 0.25 a 5.5 ng/ml.

En el líquido seminal es involucrado directamente en la licuefacción del "coágulo" seminal formado en la eyaculación, este "coágulo" consiste en una estructura proteica predominante con peso molecular alto. Lilja refirió a esa proteína como la vesícula proteica con peso molecular alto. Después se comprobó que el APE rompe dicha vesícula proteica

en varios fragmentos de bajo peso molecular en concurrencia con la licuefacción del "coágulo" (29).

Más recientemente Herr y Evans (30) usaron Ac monoclonal para identificar un Ag específico vesicular seminal (AEVS), que es producido por las células epiteliales de la vesícula seminal. comprobando que el AEVS es el substrato del APE durante la licuefacción del semen caracterizando con esto su actividad enzimática específica.

Akiyama (31) corroboró que el APE posee una actividad semejante a la tripsina y a la quimiotripsina, la esterasa arginínica, contraparte canina del APE, es predominantemente una enzima parecida a la tripsina aunque el APE y la esterasa arginínica tienen peso molecular y secuencia de AA similares, son proteínas diferentes.

Dentro de sus características clínicas del APE Stamey determinó la vida media de 2.2 días (32); Osterling calculó una vida media más larga de 3.2 días a pesar de su peso molecular bajo. Sin embargo pueden encontrarse valores detectables 2 a 3 semanas después de la manipulación prostática, tacto rectal, Ultrasonido Transrectal (USGTR), biopsia prostática, RTUP. Por otra parte no hubo variación circadiana del APE (33).

Stamey encontró que las concentraciones séricas del APE

disminuyen hasta un 18% en pacientes hospitalizados, la etiología exacta de dicho decremento no ha sido bien definida. La prostatitis y la retención urinaria elevan los niveles de APE y el efecto de la cateterización no ha sido investigado. La RTUP aumenta 53 veces los niveles séricos de APE en el postoperatorio inmediato (32).

MATERIAL Y METODOS

La vigente investigación se efectuó en el Hospital General Regional número 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicado en la Calzada General Ignacio Zaragoza número 1840 de la Colonia Juan Escutia, Delegación Iztapalapa, México, Distrito Federal, en el período comprendido de mayo de 1990 a diciembre de 1991.

El tipo de estudio fue: **Prospectivo**, comparativo y transversal, con un nivel de significancia de 0.01 y un nivel de confianza de 99%.

La prueba de hipótesis se realizó con Z para diferencia de medias, con valor de $Z_c = 2.38$

El análisis estadístico se presenta de manera tabular gráfica y aritmética.

-La variable independiente fue:

Adenocarcinoma de próstata
Hiperplasia prostática benigna
Prostatitis

-La variable dependiente fue:

Titulaciones de APE

La técnica para controlar las diferencias entre los sujetos fue: Selección homogénea.

Para controlar las diferencias situacionales se hizo aleatorización de variables.

Los criterios de inclusión fueron: 115 pacientes del sexo masculino que oscilaron entre la edad de 52 y 98 años de edad con una media de 68 años, identificados en la consulta externa del Servicio de Urología del Hospital Regional número 25, mismos que presentaron prostatismo y a quienes se les tomó APE un mes después del tacto rectal (TR) y antes de ser operados . A todos se les realizó RTUP y contaban con reporte histopatológico postoperatorio, en donde se recabaron los siguientes datos: Presencia de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) sin prostatitis, HPB con prostatitis aguda, HPB con prostatitis aguda y sonda transuretral (ST), HPB con prostatitis crónica, peso del tejido resecado, si eran adenocarcinomas se anotó el grado de diferenciación.

A los 115 pacientes se les realizó TR y en quienes fueron sospechosos o malignos al mismo, se les tomó además de las titulaciones de APE, en forma preoperatoria: Gamagrama óseo, pruebas funcionales hepáticas, telerradiografía de tórax.

A los pacientes con reporte histopatológico de benignidad, no se les realizó cuantificación de APE

en forma postoperatoria.

Si el reporte histopatológico era de adenocarcinoma se procedía a la estadificación; a los pacientes en estadio C y DII se les efectuó Orquiectomía Simple Bilateral (OSB) en promedio de un mes después de la RTUP. Estos mismos pacientes en estadio C y DII y 4 en estadio A que tenían niveles de APE por arriba de 20 ng/ml y 1 más en estadio B con niveles de 8 ng/ml, recibieron ketoconazol 200 mg cada 8 hs y se les tomó control de APE en 3 meses posteriores a la RTUP.

Los criterios de no inclusión fueron aquellos pacientes que se les tomó APE antes de 3 semanas posteriores al tacto rectal (TR) y a los que no tenían reporte histopatológico o si estaba presente y era de adenocarcinoma no tenía el control de APE postoperatorio.

Ninguno de nuestros pacientes fue manejado de manera abierta (prostatectomía).

El procedimiento para valorar las titulaciones de APE fue efectuado en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Regional número 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a través de un análisis inmunorradiométrico de dos sitios de fase sólida. Se prepararon dos anticuerpos (AC) monoclonales contra sitios antigénicos remotos en la molécula de APE: La primera está cubierta en ELSA fase sólida, la segunda radiomarcada con yodina 125 que se usa como trazador.

Las moléculas de APE presentes en los estándares o en las muestras a ser analizadas toman una posición de "sandwich" entre dos Ac., siguiendo la formación del "sandwich" Ac/Ag/Ac iodinado, el trazador no enlazado se quita fácilmente con su paso de lavado.

La radioactividad enlazada al ELSA es proporcional a la concentración de APE presente en la muestra.

Se emplearon para determinar la radioactividad, contadores de oscilación gamma ajustados para la medición de ^{125}I .

El análisis se realizó directamente en suero o plasma y se tomó como rango normal de 0.0 a 4.0 ng/ml. Su especificidad se debió a que los Ac usados en las pruebas son específicos para APE humano y no presentan ninguna reacción cruzada con las fosfatasas (FAF). La sensibilidad se definió como la concentración mínima de APE que se puede detectar en un análisis estadísticamente confiable y esta sensibilidad fue de 0.15 ng/ml.

R E S U L T A D O S

De los 115 pacientes estudiados del sexo masculino, oscilaron entre la edad de 52 y 98 años con una media de 68 años; de éstos 75 tuvieron un reporte histopatológico de HPB y 40 con adenocarcinoma de próstata, de los cuales 10 fueron HPB con prostatitis crónica, 11 una HPB con prostatitis aguda y de éstos últimos 5 tenían sonda transuretral (ST) en el momento de la toma de APE; el porcentaje de cáncer prostático fue de 34.8% y de HPB con y sin prostatitis fue de 65.2% (Tabla I y Gráfica A).

Los niveles preoperatorios de APE en pacientes de HPB con prostatitis crónica fue de 10.6 ng/ml; en pacientes con HPB con prostatitis aguda el nivel medio de APE fue de 20.8 ng/ml y en pacientes de HPB con prostatitis aguda que tenían sonda transuretral a derivación (ST) el nivel medio de APE fue de 21.8 ng/ml; contrario a los que cursan con HPB sin prostatitis reportaron un nivel medio de APE de 3.9 ng/ml; mientras que el nivel medio de APE preoperatorio en pacientes con adenocarcinoma de próstata fue de 73 ng/ml (Tabla II y Gráfica B).

Al tacto rectal (TR) el 100% de los pacientes con HPB presentaron características de benignidad; 14 pacientes con

TABLA I

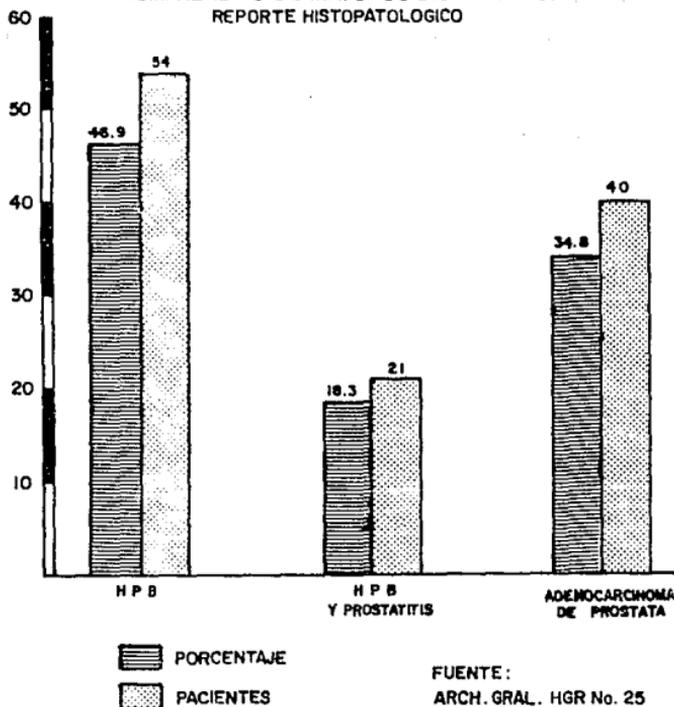
TOTAL DE PACIENTES CON RTUP EN EL PERIODO
 COMPRENDIDO DE MAYO-90 DICIEMBRE-91
 REPORTE HISTOPATOLOGICO

| R. H. P. | No. DE PACIENTES | PORCENTAJE |
|-------------------------------|------------------|------------|
| H P B | 54 | 46.9 |
| H P B Y PROSTATITIS | 21 | 18.3 |
| ADENOCARCINOMA DE PROSTATA | 40 | 34.8 |
| T O T A L | 115 | 100.0 |

Fuente:

Arch. Genl. HGR No. 25
 IMSS México, D.F.

GRAFICA A
TOTAL DE PACIENTES CON RTUP EN EL PERIODO
COMPRENDIDO DE MAYO-90 DICIEMBRE-91
REPORTE HISTOPATOLOGICO



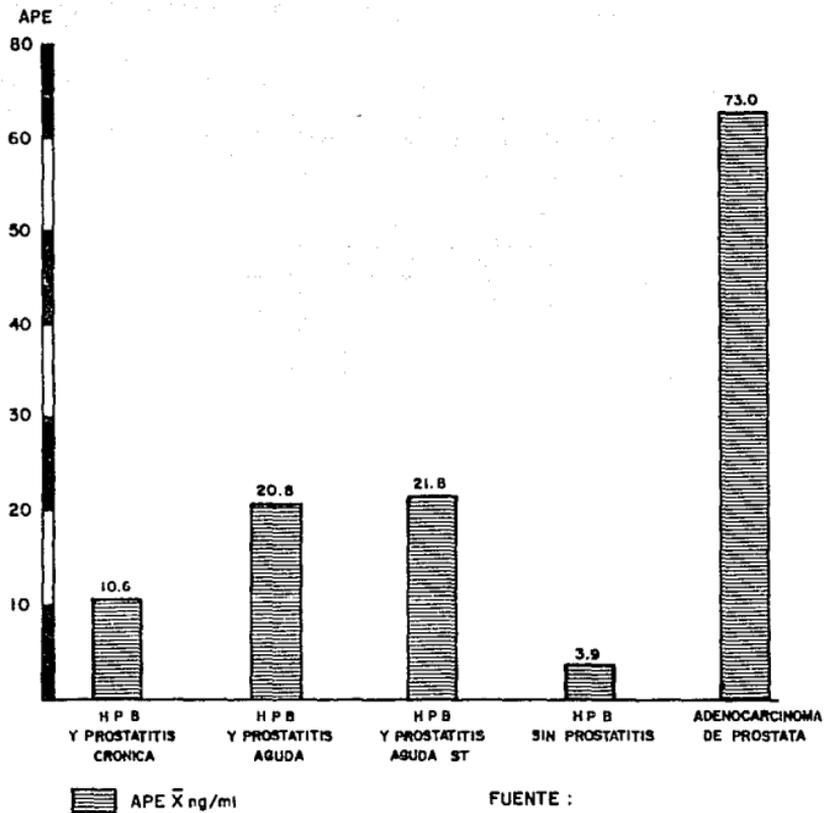
FUENTE:
ARCH. GRAL. HGR No. 25
IMSS MEXICO, D. F.

TABLA No. II
NIVELES DE APE EN PACIENTES CON

| DIAGNOSTICO | APE \bar{x} ng/ml | PORCENTAJE | No. PTES. |
|--|---------------------|------------|-----------|
| HPB PROSTATITIS CRONICA | 10.6 | 8.6 | 10 |
| HPB PROSTATITIS AGUDA | 20.8 | 5.2 | 6 |
| HPB PROSTATITIS AGUDA Y SONDA TRANSURE- TRAL A DER. | 21.8 | 4.34 | 5 |
| HPB SIN PROSTATITIS | 3.9 | 46.9 | 54 |
| ADENOCARCINOMA DE PROSTATA | 73.0 | 34.7 | 40 |

Fuente :
Arch. Gral. HGR No. 25
IMSS México, D. F.

GRAFICA B
NIVELES DE APE EN 115 PACIENTES



FUENTE :
ARCH. GRAL. HGR No. 25
IMSS MEXICO, D. F.

adenocarcinoma también se encontraron características de benignidad (35%), 10 pacientes presentaron características sospechosas (25%) y 16 presentaron características de malignidad al tacto rectal (Tabla III).

De los 40 pacientes con reporte histopatológico de adenocarcinoma encontramos a 16 pacientes en estadio A, 1 en estadio B, 3 con estadio C y a 20 pacientes en estadio DII.

De los 20 pacientes en estadiado DII, el 100% tenían datos de metástasis en el gamagrama óseo; 30% con pruebas funcionales hepáticas anormales y en 15% con telerradiografía de tórax positivas a metástasis (Tabla IV).

El peso medio de tejido resecado en pacientes con cáncer de próstata en estadio A fue de 14.3 gr con nivel medio de APE de 16.6 ng/ml en 16 pacientes; en estadio B de 15 gr con nivel de APE de 8 ng/ml en 1 paciente; en estadio C de 30 gr con APE de 99 ng/ml en 3 pacientes y en estadio DII con 36.8 gr con APE de 119 ng/ml en 20 pacientes (Tabla V, Gráfica C y D).

De los 40 pacientes con adenocarcinoma de próstata la mayor frecuencia se encontró en estadio DII 50% de pacientes, en segundo lugar el estadio A con 40% en tercer sitio el estadio C con 7.5% y por último el estadio B con 2.5% de pacientes (Tabla V).

TABLA No. III
TR PREOPERATORIO EN CA DE PROSTATA

| BENIGNA | SOSPECHOSA | MALIGNA | TOTAL PTES. |
|--------------|--------------|--------------|-------------|
| 14 (35 %) | 10 (25 %) | 16 (40 %) | 40 |

TABLA No. IV
ADENOCARCINOMA DE PROSTATA
ESTADIO D-II

| GAMAGRAMA | P F H | TELE DE TORAX |
|--------------------|------------------|------------------|
| Positivo | Alteradas | Positivo |
| 100 % (20 ptes) | 30 % (6 ptes) | 15 % (3 ptes) |

Fuente:
 Arch. Gral. HGR No. 25
 IMSS México, D. F.

TABLA No. V

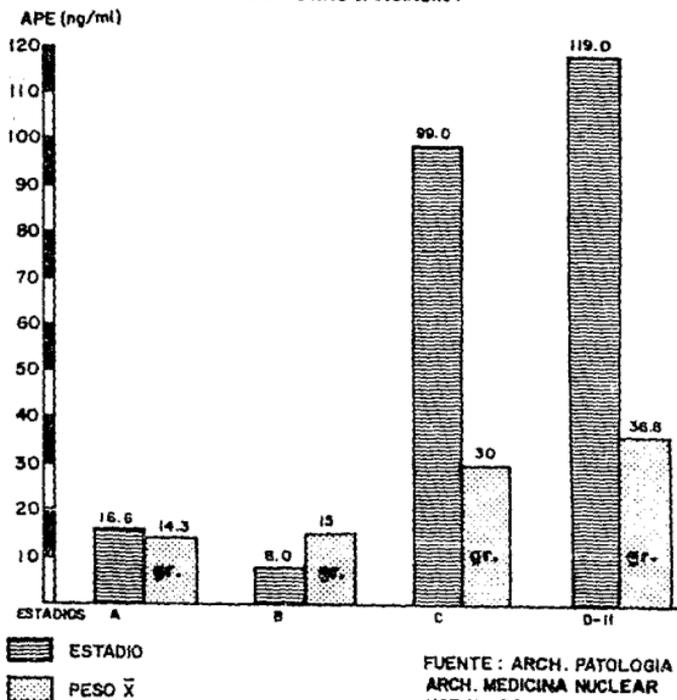
CORRELACION ENTRE PESO DE LA PROSTATA Y NIVELES
DE APE Y ESTADIOS DEL ADENOCARCINOMA

| ESTADIOS | PESO \bar{x} gr | NIVELES APE (PRE)* ng/ml | No.DE PTES. | % |
|----------|-------------------|--------------------------------|----------------|-----|
| A | 14.3 | 16.6 | 16 | 40 |
| B | 15.0 | 8.0 | 1 | 2.5 |
| C | 30.0 | 99.0 | 3 | 7.5 |
| D-II | 36.8 | 119.0 | 20 | 50 |

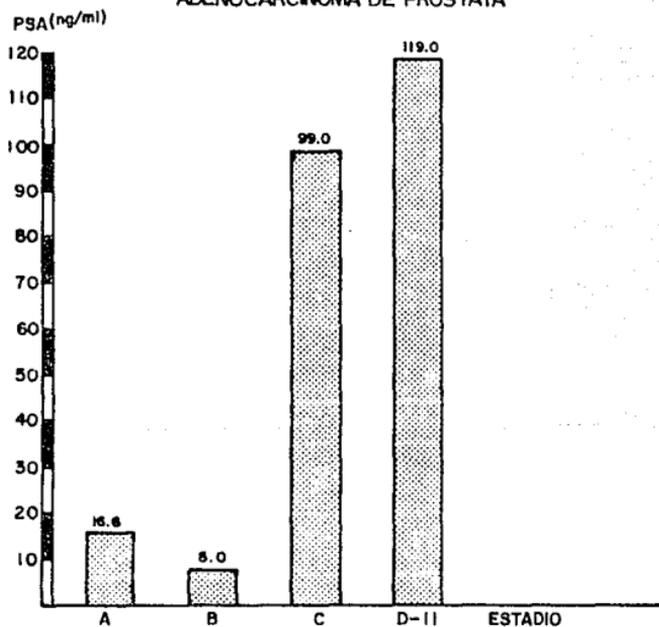
* PRE. = PREOPERATORIO

Fuente: Arch. de Patología
Arch. Medicina Nuclear
HGR No. 25 IMSS México, D.F.

GRAFICA C
CORRELACION DE APE Y PESO DE LA PROSTATA
EN EL ADENOCARCINOMA



GRAFICA D
CORRELACION ENTRE APE Y ESTADIO DE
ADENOCARCINOMA DE PROSTATA



FUENTE:
ARCH. DE MED. NUCLEAR
IMSS MEXICO, D. F.

De los 75 pacientes con HBP en el reporte histopatológico, a 50 de ellos se les resecaaron menos de 30 gr teniendo un APE promedio de 3.9 ng/ml; a los 25 pacientes restantes se les reseco más de 30 gr de tejido prostático teniendo un promedio de APE de 20.4 ng/ml.

Cabe mencionar que en estos últimos pacientes presentaron prostatitis con mayor frecuencia (Tabla VI y Gráfica E).

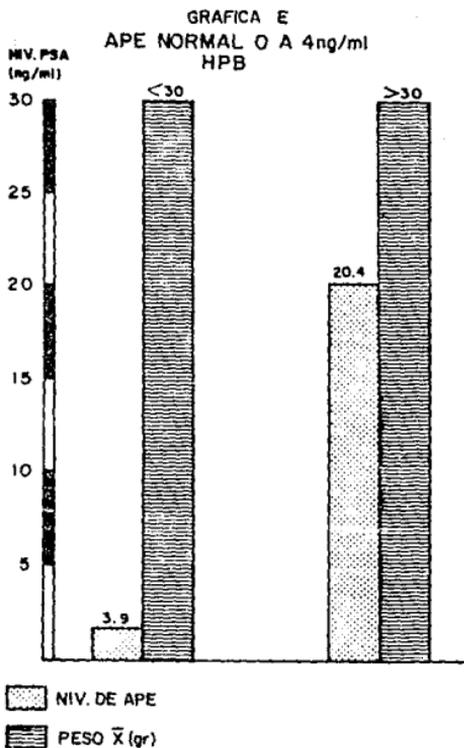
En nuestro estudio se observó que el APE se eleva en relación inversamente proporcional al grado de diferenciación (Entre menos diferenciado el adenocarcinoma, mayores los títulos de APE), así encontramos que: El APE medio resultó ser en el estadio A bien diferenciado de 29.2 ng/ml, en moderadamente diferenciado de 37.0 ng/ml y no tuvimos en este estudio adenocarcinoma indiferenciado; en estadio B bien diferenciado el APE fue de 8.0 ng/ml, no tuvimos pacientes con moderadamente diferenciado o indiferenciado; en estadio C bien diferenciado fue de 37.0 ng/ml, en moderadamente diferenciado de 130.0 ng/ml, sin tener pacientes con tumor indiferenciado; en estadio DII bien diferenciado el nivel medio de APE fue de 51.0 ng/ml, en

TABLA No. VI

PESO DE LA PROSTATA POS RTUP EN LA HPB

| PESO \bar{x} (gr) | NIVELES DE APE (ng/ml) | PACIENTES | PORCENTAJE |
|---------------------|------------------------|-----------|------------|
| < 30 | 3.9 | 50 | 66.6 |
| > 30 | 20.4 | 25 | 33.3 |

Fuente: Arch. Patología
Arch. Medicina Nuclear
HGR No. 25 IMSS Méx. D. F.



FUENTE:
ARCH. MED. NUC. Y PATOLOGIA
HGR No. 25 IMSS D.F.

moderadamente diferenciado de 135 ng/ml y en indiferenciado de 136.2 ng/ml (Tabla VII).

De los 40 pacientes con adenocarcinoma, encontramos 7 pacientes (17.5%) con APE mayor a 150 ng/ml preoperatoriamente (PRE), sin embargo no se detectó ningún paciente con APE mayor de 150 ng/ml en el postoperatorio (POP).

Así mismo encontramos 12 pacientes con APE entre 100 a 150 ng/ml (30%) en el preoperatorio, comparado con sólo 8 pacientes (20%) en este mismo rango en el postoperatorio.

Niveles de 40 a 100 ng/ml fueron encontrados en 3 pacientes (7.5%) en el preoperatorio, comparados con 8 pacientes (20%) en el postoperatorio.

Niveles de 10 a 40 ng/ml se hallaron en 8 pacientes (20%) en forma preoperatoria, comparados con 4 pacientes (10%) en el postoperatorio.

Por último encontramos 10 pacientes (25%) con niveles de 0.0 a 9 ng/ml en el preoperatorio, contra 20 pacientes (50%) en el postoperatorio dentro de este mismo rango (Tabla VIII).

De los 16 pacientes en estadio A, 12 de ellos estuvieron en observación y 4 pacientes que tenían niveles de APE por arriba 20 ng/ml recibieron ketoconazol, haciendo una media de APE los 16 pacientes en el preoperatorio de 16.6 ng/ml y

TABLA No. VII

APE EN LOS DIVERSOS ESTADIOS Y GRADOS DE
 DIFERENCIACION DEL ADENOCARCINOMA DE PROSTATA

| ESTADIO | BIEN DIF. | MOD. DIF. | INDIF. | No. PTES. |
|---------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| A | 10 | 6 | 0 | 16 |
| \bar{X} APE | 9.2 ng | 37 ng | | |
| B | 1 | 0 | 0 | 1 |
| \bar{X} APE | 8 ng | | | |
| C | 1 | 2 | 0 | 3 |
| \bar{X} APE | 37 ng | 130 | | |
| D-II | 2 | 14 | 4 | 20 |
| \bar{X} APE | 51 ng | 135 ng | 136 ng | |

Fuente: Arch. Patología
 Arch. Medicina Nuclear
 HGR No. 25 IMSS Méx. D.F.

TABLA No. VIII

APE PRE Y POP EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA
DE PROSTATA

| NIVELES APE ng/ml | PRE (1 MES) | PORCENTAJE | POP (3 MESES) | PORCENTAJE |
|----------------------|----------------|------------|------------------|------------|
| > DE 150 | 7 PTES. | (17.5) | 0 | (0) |
| 100 — 150 | 12 PTES. | (30) | 8 PTES. | (20) |
| 40 — 100 | 3 PTES. | (7.5) | 8 PTES. | (20) |
| 10 — 40 | 8 PTES. | (20) | 4 PTES. | (10) |
| 0 — 9 | 10 PTES. | (25) | 20 PTES. | (50) |
| TOTAL | 40 | (100) | 40 | (100) |

Fuente:
Arch. Medicina Nuclear
HGR No. 25 IMSS D.F.

en el postoperatorio fue de 4.9 ng/ml; 1 paciente en estadio B recibió ketoconazol y tuvo un APE preoperatorio de 8 ng/ml y en el postoperatorio de 4 ng/ml; de 3 pacientes en estadio C, 1 de ellos además de la orquiectomía se le administró ketoconazol, a los 2 restantes sólo se les realizó orquiectomía (OSB), teniendo un nivel medio de APE en el preoperatorio de 99 ng/ml y en el postoperatorio; de 35.6 ng/ml; de 20 pacientes en estadio DII, 1 no aceptó la OSB y 12 además de OSB recibieron ketoconazol, teniendo en el preoperatorio un nivel medio de APE de 119 ng/ml y en el postoperatorio de 70.5 ng/ml.

El paciente que se negó a OSB tuvo un nivel medio de APE en el preoperatorio de 145 y en el postoperatorio de 147 ng/ml (Tabla IX y Gráfica F).

En 2 pacientes en estadio A tuvieron niveles de APE normales, esto es uno de 3 ng/ml y otro de 1 ng/ml.

En 4 pacientes con HPB sin prostatitis, presentaron titulaciones superiores a lo normal (0.0 a 4 ng/ml), siendo de 7 ng/ml, 6.5 ng/ml, 9.5 ng/ml y 5.5 ng/ml.

Por otra parte en 5 pacientes con HPB sin prostatitis presentaron titulaciones de 0.0 ng/ml de sensibilidad.

Se agrega a estas variables los 21 pacientes con prostatitis que tuvieron cifras por arriba del rango normal.

TABLA No. IX
CORRELACION APE PRE Y POP RESPUESTA A MANEJO
ADENOCARCINOMA DE PROSTATA

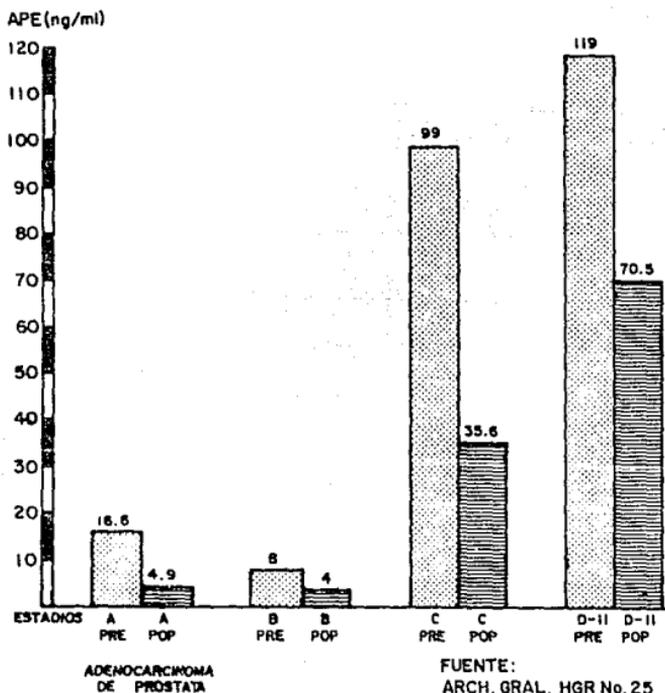
| CLAISIF. | \bar{X} NIVEL APE | | M A N E J O | | | No. |
|----------|---------------------|------|------------------|------------------|-------|-----|
| | PRE | POP | OBSERVA- CION | KETO- CONAZOL | O S B | |
| A | 16.6 | 4.9 | 12 | 4 | 0 | 16 |
| B | 8 | 4 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| C | 99 | 35.6 | 0 | 1 | 3 | 3 |
| D-II | 119 | 70.5 | 1* (OSB) | 12** | 19 | 20 |

* No aceptó tratamiento

** Ketoconazol además de Orquiectomía (OSB)

Fuente : Arch. Gral. HGR 25
IMSS D. F.

GRAFICA F
CORRELACION APE PRE Y POP RESPUESTA A MANEJO
OSB Y KETOCONAZOL



D I S C U S I O N

si recordamos que la definición de adenocarcinoma de próstata latente, es aquel descubierto en ausencia de sintomatología clínica sospechosa y se detecta gracias a la realización de un examen prostático; es oculto cuando se dictamina por metástasis o síndrome paraneoplásico y finalmente es incidental cuando no siendo sospechado por tacto rectal y habiendo operado al paciente con diagnóstico de HPB, el reporte histopatológico informa que el resultado fue de adenocarcinoma.

Luego entonces si el diagnóstico precoz se define en los casos de adenocarcinoma prostático latente o incidental, esta fue la causa de que nos cuestionáramos como objetivo primordial: El valor diagnóstico del APE en el adenocarcinoma de próstata.

Lo anterior debido a que existen datos antagónicos en cuanto a los niveles de APE; informándose que el 2% de HPB tiene valores de APE elevados, contra otros reportes de hasta 21%, también se han notificado niveles normales de APE en el adenocarcinoma de próstata hasta 30% (10) (16).

Así mismo existen datos polémicos en cuanto al peso de la glándula prostática y los valores de APE y los grados de diferenciación y los citados valores (13) (15) (21).

el lugar que tiene el tacto rectal es preponderante desde que Hugh H Young's en 1940 lo describiera para la detección del adenocarcinoma de próstata; no obstante se sabe que los estadios tempranos no pueden diagnosticarse (Estadio A) y los otros dan un buen número de falsos; en nuestro estudio hubo un 68% de especificidad (Tabla III).

Los resultados de la presente investigación en donde 115 pacientes fueron analizados entre 52 y 98 años de edad, con una media de 68 años, 75 tuvieron HPB (65.2%) y 40 (34.8%) con adenocarcinoma de próstata, estos datos se correlacionan con los hallazgos en otras series en la que hubo un 30% de prevalencia del cáncer prostático (1) (2).

Se observaron que las diferencias en las titulaciones de APE en pacientes con cáncer prostático comparada con HPB son estadísticamente significativas con un $P < 0.00001$; así mismo las titulaciones de APE en pacientes con adenocarcinoma de próstata comparadas con HPB más prostatitis, son estadísticamente significativas $P < 0.0001$; siendo en ambos casos los niveles de APE mayores en el cáncer prostático.

Cuando efectuamos la comparación de titulaciones de APE entre pacientes que tuvieron HPB con y sin prostatitis,

resultaron también significativas estadísticamente con $P < 0.0001$, siendo mayor los títulos de APE en los pacientes con HPB más prostatitis.

Todos los pacientes con HPB más prostatitis (21 pacientes) tuvieron titulaciones de APE por arriba del rango normal de 0.0 a 4 ng/ml (28%); correspondiendo a HPB con prostatitis crónica una titulación media de APE de 10.6 ng/ml; en HPB más prostatitis aguda una media de APE de 20.8 y en HPB con prostatitis aguda que traían sonda transuretral (ST) un APE de 21.8 ng/ml; menor resultó el valor medio de APE en HPB sin prostatitis que fue de 3.9 ng/ml; 4 pacientes de este último grupo no obstante tuvo valores por arriba del rango normal de APE y si sumamos los 21 que presentaron HPB más prostatitis con valores también superiores al normal, nos da el APE una especificidad de 78.3%; si eliminamos los 21 pacientes de HPB con prostatitis el APE resulta con una especificidad de 93.6%, lo anterior tomando en cuenta a los 2 pacientes con adenocarcinoma en estadio A que tuvieron un APE dentro del rango normal.

En 5 pacientes con HPB sin prostatitis tuvieron una titulación de: 0.0 ng/ml (4.34%) dándonos por resultado una sensibilidad de 95.66%

Guinan P. (36) sin embargo refiere una especificidad de 59% y una sensibilidad de 79%

En nuestro estudio la especificidad del 78.3% se debe a que no es posible diferenciar pacientes con HPB con prostatitis de los pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadio A en forma preoperatoria, pues ambos grupos presentan niveles de APE muy semejantes.

Goldrath D. (34) refiere que en 2 pacientes con estadio DII no hubo niveles de APE por arriba del rango, a pesar de estar en actividad tumoral; aludiendo la posibilidad de autoanticuerpos de APE que por el momento no han sido detectados en hombres.

Este mismo autor (35) informa que el APE está elevado al nacimiento, decrece a los 6 meses y nuevamente se eleva a los 10 años de edad, sugiriendo una dependencia hormonal.

Stephenson A. (40) notifica un rango de variación en el procedimiento monoclonal de el policlonal en la detección del APE, siendo éste de 1.7; mencionando que aunque más depende de la calibración surge la hipótesis en cuanto a que el APE exhibe un espectro antigénico vario, que es detectado en mayor proporción en uno de otro procedimiento.

Lo citado nos hace deducir que es necesario tomar en cuenta estos factores en la valoración de los resultados.

Así se reportan valores falsos positivos de APE en la HPB

de 21%, aunque en esta serie no se tomaron en cuenta los casos con prostatitis (16).

Por otra parte se corroboró que en los estadios más avanzados del adenocarcinoma de próstata existen mayores titulaciones de APE (37).

En consecuencia observamos en nuestra investigación que el promedio de APE en estadio A fue de 16.6 ng/ml en 16 pacientes; en estadio B 8 ng/ml en 1 paciente; en estadio C 99 ng/ml en 3 pacientes y en estadio DII 119 ng/ml en 20 pacientes; advirtiéndose que la media de APE resultó mayor en el estadio A que en B, aunque tenemos que considerar que el estadio B sólo se encontró 1 paciente.

Existen informes en contrapunto en cuanto a los niveles de APE y el grado de diferenciación (33) (15).

Nuestros datos revelaron que entre menos diferenciado el cáncer de próstata mayores los niveles de APE (Tabla VIII)

Resultados divergentes existen también en cuanto al peso y los valores de APE (14) (38); los valores hallados en relación al peso y los títulos de APE fueron directamente proporcionales tanto en el adenocarcinoma de próstata como en la HPB (Tabla V y VI, Gráfica C y E).

Estos datos corroboran lo informado por Stamey (13) que

por cada gramo de tejido puede esperarse una elevación de APE hasta de 3.5 ng/ml.

A pesar de que el seguimiento fue de 3 meses, al tomarle el control de APE a los pacientes con adenocarcinoma de próstata y que tenían un promedio de 2 meses de haber sido sujetos a orquiectomía o tratados con ketoconazol, se observó un descenso de los títulos de APE con respecto al preoperatorio, a excepción de un paciente que no aceptó el manejo y que tuvo un valor inicial de APE de 145 ng/ml y en el control postoperatorio a los 3 meses fue de 147 ng/ml; de lo que se deduce que el APE tiene un valor pronóstico y debe ser evaluado en estudios posteriores (Tabla IX y Gráfica F).

La variación de los niveles de APE en la HPB y en el adenocarcinoma de próstata son el resultado de causas no determinadas en cuanto a su relación con éstas patología como son:

Presencia de autoanticuerpos, diversidad del espectro antigénico, dependencia hormonal, eyaculación, o esta variación resulta de causas ya conocidas como la manipulación prostática y la prostatitis.

Nosotros analizamos las variables ya determinadas: Prostatitis y manipulación prostática y encontramos que de

tener una especificidad de 78.3% asciende a 93.6% eliminando a las citadas variables.

Deduciéndose que para lograr una mayor especificidad en el diagnóstico oportuno del adenocarcinoma de próstata, se requiere en primer término detectar a la prostatitis preoperatoriamente y evitar la toma de la muestra de APE antes de 3 semanas posterior al tacto rectal.

El tacto rectal nos reveló una detección del 68% y estos fueron en casos avanzados, sin embargo no debe olvidarse su práctica rutinaria a pesar de los procedimientos diagnósticos innovadores y que conjuntamente con la biopsia, ultrasonido transrectal, APE y FAP puede mejorar aún más la especificidad diagnóstica.

CONCLUSIONES

1. El APE es un excelente estudio para el diagnóstico precoz del adenocarcinoma de próstata.
2. Su especificidad en el cáncer de próstata en estadio C o D es practicamente del 100%
3. Su especificidad global del APE en nuestro estudio en la detección oportuna del cáncer de próstata fue de 78.3%, lo anterior en población no seleccionada.
4. La especificidad del APE asciende de 78.3% a 93.6% cuando fueron eliminados los pacientes que tuvieron manipulación prostática o prostatitis.
5. En 4.3% de los pacientes de nuestra investigación no se detectó APE, resultando una sensibilidad de 95.6%
6. Pacientes con HPB más prostatitis nos darán frecuentemente resultados falsos positivos.
7. Pacientes que porten sonda transuretral a derivación darán también falsos positivos con frecuencia.

8. Pensamos que el APE tiene un valor pronóstico importante, no obstante se requiere un seguimiento a mediano o a largo plazo para considerar con más certeza este punto.

9. En nuestros pacientes encontramos una correlación directamente proporcional entre el nivel de APE y el volumen del tejido reseado, esto es a mayor peso, mayores los niveles.

10. Se observó una relación inversamente proporcional entre los grados de diferenciación y los niveles de APE. Entre menos diferenciado el cáncer de próstata mayores los niveles de APE.

11. Solo en 1.7% de los pacientes con cáncer de próstata tuvieron falsos negativos y siempre en estadio A.

12. Los falsos positivos fueron de 3.4% y se encontraron en la HPB sin prostatitis.

13. Falta por conocer la variación de los títulos de APE en relación con los autoanticuerpos, diversidad del espectro antigénico, dependencia hormonal, eyaculación, entre otras causas.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Silverberg et al; Cáncer Statistics; 40; 90; 1990.
- 2.- Catalona W; Scott W; Carcinoma of the prostate a Review; J. Urol; 119; 1 ; 1978.
- 3.- Sole B; El diagnóstico precoz del cáncer de próstata (Estadio A); Arch Esp de Urol; 42; Supl II; 131-38; 1989.
- 4.- Yam L; Janckila A; Li C; The presence of prostatic acid phosphatase in human neutrophils. J. Invest Urol; 19; 34; 1981.
- 5.- Catalona W; Yield from routine prostatic needle biopsy in patients more than 50 years old referred for urologic evaluacion; J. Urol; 124; 844; 1980.
- 6.- Grayhack J; Bockrath J; Diagnosis of carcinoma of prostate; J. Urol; 17; 54; 1981.
- 7.- Willem J. and Lowhagent T; Transrectal fine needle aspiration biopsy for cytologic diagnosis and grading of prostatic carcinoma prostate; J. Urol; 2; 381; 1981
- 8.- Waaler G; Digital rectal examination to screen for prostatic cancer; Inv Urol; 15; 34; 1988.
- 9.- Khoury S; Diagnóstico precoz del cáncer de próstata a través de la imagen; I Congreso de Urol del Medit julio 1989.

- 10.- Thomas H; Digital rectal examination and carcinoma de prostata; 18; 459-65; 1991.
- 11.- Thomas E; Bernd Jurgen S; Accuracy of imaging modalities in staging the local extent of prostate cancer; Urol Oncology; 18; 453-57; 1991.
- 12.- Morote R; Torres M; Evaluación del Antígeno prostático específico como marcador tumoral en el cáncer prostático; Arch Esp Urol; 42 Sup II; 124-30; 1989.
- 13.- Stamey T; Kabalin J; McNeal J; Yang N; Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate; J. Urol; 141; 1076-83; 1989.
- 14.- Bernstein L; Rudolph R; Pinto M; Viner N; Significant concentrations of prostate specific antigen in serum assessed; Clin Chem; 36; 515-18; 1990.
- 15.- Alan W; Ballantine C; Chan W; Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer; Influence of tumor differentiation tumor volumen and benign hyperplasia; J. Urol; 143; 747-52; 1990.
- 16.- Ercole C; Lange P; Mathisen M; Chiou R; Prostatic specif antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer; J. Urol; 138; 1881-84; 1987.

- 17.- Hara M; Inorre; Fukuyama T; Some physico chemical characteristics of gamma-seminoprotein and antigenic component specific for human seminal plasma; Jap J. Legal Med; 25; 322-24; 1971.
- 18.- Li T; Beling C; Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma; Fertil steril; 24; 134; 1973.
- 19.- Sensabaugh G; Isolation and characterization of a semen specific protein from human seminal plasma a potential new marker for semen identification; J. Forensic; 23;106;1978.
- 20.- Graves H; Sensabaugh G and Blake; Postcoital detection of male specific semen protein application to the investigation of rape; New Engl J. Med; 312;338;1985.
- 21.- Wang M; Valenzuela L; Murphy G; A simplified purification procedure for human prostate antigen ; J. Oncology; 4; 159; 1979.
- 22.- Wang M; Valenzuela L; Murphy G; purification of a human prostate specific antigen; Inv Urol; 17; 159; 1979.
- 23.- Papsidero L; Wang M; Valenzuela L; A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients; Cancer Res; 40; 2428;1980.

- 24.- Kuriyama M; Wang M; Papsidero L; Quantitation of prostate specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay; Cancer Res; 40; 4658;1980.
- 25.- Chut T; Kawiski E; Prostate specific antigen, domain of human prostate specific antigen identified with monoclonal antibodies; J. Urol; 141; 152;1989.
- 26.- Riegman P; Vliestrar; Van Der Korpert; Characterization of the prostate specific antigen gene: A novel human kallikrein-like gene; Bio chem, Biophys; Res Comm 159;95;1989.
- 27.- Wang M; Papsidero L; Kuriyama M; Murphy G; Prostate antigen a new potencial marker for prostatic cancer; Prostate; 2; 89;1981.
- 28.- Nadji M; Tabei S; Prostate antigen specific and immunohistologic marker for prostatic neoplasms; Cancer; 48; 1229;1981.
- 29.- Lilja H; A Kallikrein-like serine protease in prostatic fluid leaves the predominant seminal vesicle protein; J. Clin Inv; 76;1899;1985.
- 30.- Mc Gee R; Herr J; Human seminal vesicle specific antigen is a substrate for prostate specific antigen; Biol Reproduc; 39; 499; 1988.

- 31.- Akiyama K; Nakamura T; The chymotrypsin like activity of of human prostate specific antigen gamma seminoprotein; Febs Letters; 225; 168; 1987.
- 32.- Stamey T; Yang N; Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate; New Engl J. Med; 317; 909;1987.
- 33.- Joseph E. Oesterling; Prostate specific antigen:A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate; J. Urol;145;107-23;1991.
- 34.- Goldrath D; Messig E; Prostate specific antigen: Not detectable despite tumor progression after radical prostatectomy; J. Urol;142;1082-84;1989.
- 35.- Goldfarb D; Stein B; Petersen R; Age related changes in tissue levels of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen; J. Urol; 136;1266-69;1986.
- 36.- Guinan P; Bhatti R; An evaluation of prostate specific antigen in prostate cancer. J. Urol; 147;686-89;1987.
- 37.- Stamey T; The roley of prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of prostatic adenocarcinoma; J Urol;29; 52-64; 1990.

- 38.- Bordes M; Brunet L; Dusserre P; Dusserre L; Michiels M;
Prostatic specific antigen and prostatic pathology.
Value of preoperative blood assay. Preliminary study
aprops of 709 case reports; Ann Urol (Paris); 23 (4);
295;300;1989.
- 39.- Akimoto S; Akakura K; Masal; Isaka S; Changes in
prostatic acid phosphatase; gamma seminoprotein an
prostate specific antigen after endocrine therapy for
stage D2 prostate cancer; Hinyokika Kiyo; 36;783-
91;1990.
- 40.- Stephenson A; Ratio of polyclonal-Monoclonal prostate
specific antigen levels; Urol Oncology; 18;467-71;1991.