

11246²
Lej

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
DEPARTAMENTO DE UROLOGIA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



INNSZ

Comportamiento biológico y
evolución
de los pacientes con diagnóstico
de
adenocarcinoma de próstata
tratados quirúrgicamente en el
Instituto Nacional de la Nutrición
"Salvador Zubirán"

T E S I S

Que para obtener el título de:
CIRUJANO UROLOGO

Presenta:
EDUARDO BARRERA JUAREZ

México, D.F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGINAL

11246 97



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



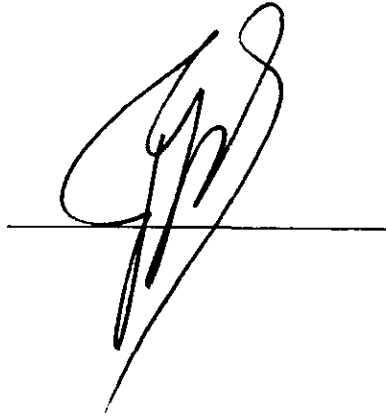
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

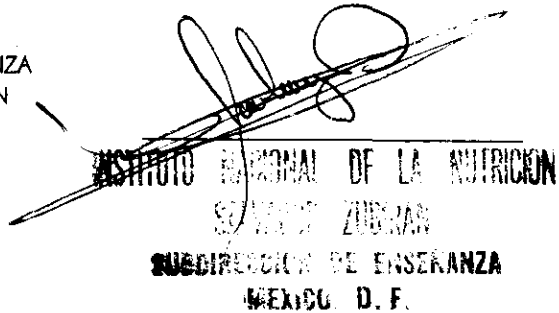
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Dr. Fernando Gabilondo Navarro
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE UROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NURICION
"SALVADOR ZUBIRAN"



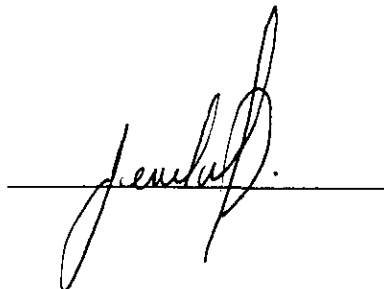
A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, positioned above a solid horizontal line.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
SUDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NURICION
"SALVADOR ZUBIRAN"



A handwritten signature in black ink, featuring a large loop and a long horizontal stroke, positioned above a solid horizontal line. Below the signature is a rectangular stamp with the following text: INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION, SALVADOR ZUBIRAN, SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, MEXICO, D. F.

Dr. Sebastián Zepeda Contreras
Profesor adjunto del Departamento de Urología
Revisor de tesis
INSTITUTO NACIONAL DE LA NURICION
"SALVADOR ZUBIRAN"



A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop and a long horizontal stroke, positioned above a solid horizontal line.



A MIS PADRES Y HERMANOS:

Ing. Edmundo Barrera Alvarez
Sra. Blanca M. J. de Barrera
Arq. Edmundo Barrera Juárez
Lic. Verónica Barrera
Lic. Diana Margarita Barrera J
Pedro M. Cortés Barrera

*Por haber creído en mí y
esperado hasta el día de hoy.
Por haber tolerado la distancia
durante todo este tiempo.
Por el sentimiento que nos une.
Sin ustedes no hubiera podido.*

A MIS MAESTROS Y AMIGOS:

Dr. Fernando Gabilondo
Dr. Jorge Elías Dib
Dr. Jorge Kasep
Dr. Jorge Sánchez
Dr. Mariano Sotomayor
Dr. Sebastián Zepeda

*Por su paciencia y
desinterés en la enseñanza.
Por su trato humano y
su confianza.*

DEDICATORIAS

A MIS AMIGOS RESIDENTES
DE UROLOGIA

Víctor Figueroa
Jorge Hugo Guzmán
Luis G. Pérez Santos
Ajax Salazar
Ernesto López Corona
Gabriel Pérez Corona
Estuardo Polanco
Joel Quintero

*Por la convivencia durante
todos estos años que
queda guardada para
siempre.*

A LA DRA. MARIA DE LOURDES GUERRERO

*Por su ayuda para la elaboración
de este trabajo.*

DEDICATORIAS

A Pichi Barrera

*Especialmente dedicada para tí en donde quiera que estés.
Siempre te recordaré con cariño.*

PROPOSICION DEL TEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
OBJETIVOS
HIPOTESIS

CAPITULO I. HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE PROSTATA

- I.1 ETIOLOGIA
- I.2 EPIDEMIOLOGIA
 - I.2.1 FACTORES DE RIESGO DEFINITIVOS
 - I.2.1.a EDAD
 - I.2.1.b HISTORIA FAMILIAR
 - I.2.1.c RAZA
 - I.2.2 FACTORES DE RIESGO PROBABLES
 - I.2.2.a CONSUMO DE GRASAS
 - I.2.2.b HORMONAS
- I.3 DIAGNOSTICO Y DETERMINACION DEL ESTADIO CLINICO DEL CANCER DE PROSTATA
 - I.3.1 PRESENTACION CLINICA
 - I.3.2 DETECCION DEL CANCER DE PROSTATA
 - I.3.3 ESTADIAJE DEL CANCER DE PROSTATA
 - I.3.3.a ESTADIAJE CLINICO Y PATOLOGICO
- I.4 MODALIDADES DE ESTADIAJE
 - I.4.1 EXAMEN RECTAL DIGITAL
 - I.4.2 MARCADORES TUMORALES
 - I.4.2.a FOSFATASA ACIDA PROSTATICA
 - I.4.2.b ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO
 - I.4.3 GRADO HISTOLOGICO
 - I.4.4 IMAGEN
 - I.4.5 DISECCION DE GANGLIOS LINFATICOS PELVICOS
- I.5 CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO
 - I.5.1 ESTUDIOS LONGITUDINALES DE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO
 - I.5.2 RESULTADOS DE TRATAMIENTO

- 1.6 PROSTATECTOMIA RADICAL
 - 1.6.1 RAZONAMIENTO DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO
 - 1.6.2 TRATAMIENTO QUIRURGICO EFECTIVO EN TUMORES DETECTADOS TEMPRANAMENTE
 - 1.6.3 FACTORES PRONOSTICOS
 - 1.6.3.a FACTORES PRONOSTICOS CLINICOS
 - 1.6.3.b FACTORES PRONOSTICOS PATOLOGICOS
 - 1.6.4 TUMORES LOCALMENTE AVANZADOS
 - ESTADIOS CLINICOS T3
 - 1.6.5 COMPLICACIONES QUIRURGICAS
 - 1.6.5.a COMPLICACIONES TEMPRANAS
 - 1.6.5.b COMPLICACIONES TARDIAS
 - 1.6.6 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

- 1.7 RADIOTERAPIA EN CANCER DE PROSTATA
 - 1.7.1 RADIOTERAPIA COMO PALIATIVO
 - 1.7.1.a METASTASIS OSEAS

- 1.8 TRATAMIENTO ENDOCRINO

CAPITULO II CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

- II.1 PROSTATECTOMIAS RADICALES
 - II.1.2 PROSTATECTOMIAS RADICALES EN EL INNSZ

CAPITULO III CONCLUSIONES

TABLAS Y FIGURAS

BIBLIOGRAFIA

TRABAJO DE TESIS

PROPOSICION DEL TEMA

FECHA: 1999-01-07

RESIDENTE: Eduardo Barrera Juárez

AREA: Urología

TEMA: Cáncer de Próstata en el Instituto Nacional de la Nutrición en la última década, tratado quirúrgicamente

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente diagnosticado en hombres entre los 45 y 89 años de edad, y es la segunda causa principal de muerte seguida del cáncer de pulmón.

Los pacientes del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" con diagnóstico de cáncer de próstata llegan en su mayoría con estadios avanzados al momento del diagnóstico.

Está estipulado que la mortalidad enfermedad específica para cáncer de próstata varía desde el 20% al 55% y muy probablemente nuestra mortalidad se acerque más al último.

OBJETIVOS:

Evaluación del estado actual de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" tratados quirúrgicamente en la última década y conocer las características al momento del diagnóstico así como las variables independientes para su evolución.

Medir tasa de supervivencia libre de enfermedad así como factores de riesgo en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Revisar resultados de tratamiento quirúrgico y evolución en pacientes con cáncer de próstata localizado así como complicaciones.

HIPOTESIS

La mayoría de los pacientes del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" llegan en estados avanzados de la enfermedad.

Los pacientes con tumores localizados tratados con prostatectomía radical tienen una supervivencia libre de enfermedad alta con excelente calidad de vida.



CAPITULO I

HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE PROSTATA



CAPITULO I. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La mayoría de los tumores de próstata son diagnosticados en la quinta a novena décadas de la vida, a una media de diagnóstico a los 72 años. Es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticado en hombres y la segunda causa de muerte por enfermedad seguido del cáncer de pulmón.

Es un tumor hormono-dependiente, al menos en sus etapas tempranas y su incidencia crece dramáticamente con la edad. Aproximadamente el 50% de estos pacientes desarrollarán metástasis en el transcurso de la evolución de la enfermedad y por lo tanto tendrá enfermedad incurable, por lo que es imperativo desarrollar estrategias de prevención y detección de los tumores de próstata en estadios tempranos.

I.1 ETIOLOGÍA

Ha habido un gran avance en el conocimiento de la historia natural del cáncer de próstata. El crecimiento de este tumor depende del intervalo de proliferación celular balanceado por el intervalo de muerte celular. La lesión precursora más probable del cáncer de próstata es la neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado la cual

compromete un incremento en la proliferación de células y su muerte incrementando el movimiento celular y aumentando el riesgo para cambios genéticos posteriores.

Se ha postulado que algunos casos de cáncer de próstata son atribuibles a una susceptibilidad genética la cual es heredada en forma mendeliana como un alelo autosómico dominante. Algunos estudios sugieren que mutaciones en esta línea germinal puedan ser un factor importante, cuando menos en un grupo, para la evolución del cáncer de próstata haciéndolo clínicamente evidente. (Irvine y cols. 1995).

Se ha demostrado también que pérdida de algunos genes supresores de tumor y transformaciones de oncogenes aumentan el potencial de invasión de las células tumorales. (Isaacs y cols. 1995).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y sobrevida del cáncer de próstata varía considerablemente dependiendo del país. Se sabe que los pacientes con mayor incidencia y menor sobrevida con cáncer de próstata son originarios de Suecia, Noruega, Luxemburgo e Islandia, mientras que los de menor incidencia son los orientales. (Boring y cols. 1992). Los negros norteamericanos tienen mayor incidencia que los blancos, pero éstos tienen mayor incidencia que los ciudadanos orientales que viven en Estados Unidos y éstos tienen mayor

incidencia que sus contrapartes que viven en el extremo oriental del planeta. (Taylor y cols. 1994)

La incidencia del cáncer de próstata se ha incrementado en los últimos años porque hay mayor población anciana, por el uso de escrutinio con Antígeno Prostático Específico (APE), tacto rectal, mejores técnicas de biopsias por ultrasonido transrectal y la utilización de resección transuretral de próstata.

Los intervalos de incidencia han estado creciendo anualmente. El cáncer clínicamente evidente es raro antes de los 50 años y se incrementa dramáticamente con la edad. El intervalo de incidencia por edad ajustada es de 21 por 100,000 habitantes persona-años en los Estados Unidos para blancos menores de 65 años y aumenta impresionantemente a 819 por 100,000 habitantes persona-años para aquellos mayores de 65 años.

1.2.1 FACTORES DE RIESGO DEFINITIVOS

1.2.1.a EDAD

El cáncer de próstata se incrementa más rápido con la edad que cualquier otro tipo de cáncer, después de los 50 años se incrementa en forma exponencial. La probabilidad de desarrollar cáncer de próstata es menor de 1 en 10,000 en hombres menores de 39 años; 1 en 103 para hombres entre 40 y 59 años; y 1 en 8 para hombres entre 60 y 79 años (Wingo y cols. 1995).

1.2.1.b HISTORIA FAMILIAR

Algunos estudios han sugerido que existe un incremento en el riesgo en familiares de pacientes con cáncer de próstata de desarrollar la enfermedad (Spitz y cols. , 1991 y Carter y cols. 1992). Ahora se conoce que el riesgo de desarrollar cáncer de próstata depende de la edad de inicio de cáncer de próstata y en el número de familiares afectados, es decir que a menor edad de presentación del tumor y mayor el número de familiares involucrados mayor será la probabilidad de tener cáncer de próstata. El padre o hermano de un paciente diagnosticado a los 50 años de edad con un familiar de primer grado adicional con cáncer de próstata tiene un riesgo relativo de 7.0 para desarrollar cáncer de próstata comparado con el padre o hermano de un paciente diagnosticado a los 70 años sin ningún otro miembro de familia afectado, éste tiene un riesgo relativo de 1.0 de desarrollar la enfermedad. (Carter y cols. 1993).

1.2.1.c RAZA

Existe una gran variación en la incidencia reportada alrededor del Mundo, se conoce que la incidencia más alta la ocupan los hombres escandinavos y la más baja la presentan los hombres orientales. Así mismo, los ciudadanos norteamericanos de raza negra tienen mayor incidencia y menor sobrevida que los blancos.

1.2.2 FACTORES DE RIESGO PROBABLES

1.2.2.a CONSUMO DE GRASAS

Se ha considerado la hipótesis de que patrones dietéticos puedan alterar la producción de hormonas sexuales y aumentar el riesgo de cáncer dentro de la próstata. Esto no sólo compromete a las grasas sino que incluye las vitaminas solubles en grasas, como las vitaminas A, D, y E, así como los nutrientes asociados como el Zinc. Existen algunos estudios que han encontrado una relación importante entre el cáncer de próstata y el consumo total de grasa (Rose y cols. 1986).

1.2.2.b HORMONAS

Se ha postulado que una alteración en el metabolismo normal de las hormonas esteroideas juegue un papel importante en el desarrollo del cáncer de próstata de latente a clínicamente evidente. La próstata es una glándula andrógeno dependiente que requiere de testosterona para crecimiento normal del epitelio prostático. Se conoce que el tumor de próstata es endócrino dependiente cuando menos en sus etapas iniciales. También se ha demostrado que los negros americanos tienen mayores niveles de testosterona, cuando menos en un 15%, que la población de hombres blancos (Ross y cols. 1986).

1.3 DIAGNOSTICO Y DETERMINACION DEL ESTADIO CLINICO

DEL CANCER DE PRÓSTATA

El diagnóstico histológico del cáncer de próstata es hecho en la mayoría de los casos por biopsia. Raramente causa síntomas hasta que se encuentra en estadios

avanzados. La mayoría de los tumores se presentan en la zona periférica lejos de la uretra y el cuello vesical por lo que los síntomas están ausentes hasta que el tumor ha crecido suficiente para producir obstrucción. La sospecha de la presencia de cáncer de próstata aparece cuando existen anomalías en el tacto rectal y elevación del nivel sérico del Antígeno Prostático Específico (APE). El método más útil que existe en la actualidad para demostrar la presencia de cáncer de próstata es toma de biopsias transrectales sistemáticas guiadas por ultrasonido transrectal.

El objetivo principal del estadiaje es el de determinar la extensión de la enfermedad, tan preciso como sea posible, para poder establecer un pronóstico y asegurar el tratamiento más conveniente en cada caso. Existen algunos criterios que determinan en forma aproximada, la extensión local de la enfermedad así como su evolución biológica posterior como son el tacto rectal (estadio T); nivel sérico de APE previo a las biopsias; y el grado histopatológico del tejido obtenido por mapeo transrectal. En la actualidad no existe ningún método de imagen capaz de identificar con certeza el estado de los ganglios linfáticos, especialmente cuando están tomados por tumor en forma temprana, por lo que en nuestro medio se utiliza linfadenectomía pélvica previa a prostatectomía radical en caso de que el paciente sea candidato para este tratamiento, y es importante conocer el estadio de los ganglios linfáticos, especialmente en aquellos pacientes en los que se sospecha una progresión localmente avanzada de la enfermedad dada por los resultados del grado del tumor, el tacto rectal y los niveles de APE.

1.3.1 PRESENTACIÓN CLINICA

El significado de la presencia de síntomas en pacientes con cáncer de próstata demuestra enfermedad avanzada o metástasis; la mayor parte de los tumores se presentan en la periferia de la glándula y sólo cuando el tumor ha crecido suficiente se producen síntomas obstructivos e irritativos. Si hay invasión local de la enfermedad produciendo obstrucción de los conductos eyaculadores, se traduce en hematospermia y disminución en el volumen del eyaculado. La presencia de disfunción eréctil está relacionada con la penetración del tumor a través de la cápsula prostática invadiendo el plexo pélvico, a través de las ramas neurovasculares, que es la zona de menor resistencia capsular, responsable de la inervación del cuerpo cavernoso.

La enfermedad metastásica puede traducirse en dolor por invasión del esqueleto axial o apendicular, o anemia por reemplazo de las células de la médula ósea. Ha sido demostrado que las células óseas producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación de células prostáticas y que éstas producen factores que estimulan la formación de hueso, por ende explicando potencialmente el porqué de la preferencia metastásica al tejido óseo (Gleave y cols. 1991).

Los pacientes pueden llegar con edema de extremidades inferiores como resultado de compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y compresión de venas ilíacas. Hallazgos

menos comunes son fibrosis retroperitoneal maligna como resultado de extensión tumoral a través de los conductos linfáticos periuretrales, síndromes paraneoplásicos derivados de producción de hormonas ectópicas, y coagulación intravascular diseminada.

Aunque los pacientes pueden llegar con síntomas de enfermedad avanzada o metastásica, la mayoría llega por sospecha del diagnóstico por anomalías del tacto rectal o niveles séricos elevados de APE. Los cambios en la evaluación de los pacientes con cáncer de próstata han hecho que disminuya el grupo de pacientes que se presenta con signos y síntomas sugestivos de enfermedad avanzada.

1.3.2 DETECCIÓN DEL CANCER DE PROSTATA

Pareciera que la detección temprana del cáncer de próstata para incrementar la sobrevida de los pacientes con tumores locales con tratamientos curativos es factible empero existe controversia en el uso rutinario de tacto rectal y determinación del Antígeno Prostático Específico por el costo beneficio que esto representa.

La Sociedad Americana contra el Cáncer y la Asociación Americana de Urología recomiendan el uso rutinario de tacto rectal y determinación de APE para la evaluación de pacientes asintomáticos mayores de 50 años en busca de cáncer de próstata, mientras que el Grupo de Fuerza Canadiense en el examen periódico de salud y el Grupo de Fuerza de Servicios Preventivos de los Estados Unidos no apoyan el uso de rutina del APE para la

investigación de cáncer de próstata. Los argumentos del escrutinio de cáncer de próstata se basan en la creencia de que la detección temprana disminuye la mortalidad de la enfermedad por medio de los siguientes puntos:

- 1) No hay tratamiento efectivo contra el cáncer de próstata avanzado.
- 2) El uso de exámenes simples (tacto rectal y APE) aumentan la detección de enfermedad confinada a la glándula.
- 3) Existe tratamiento efectivo disponible para cáncer de próstata que está limitado.

Los argumentos en contra son:

- 1) Existe ausencia de evidencia basada en estudios aleatorios que demuestren que el tratamiento agresivo para cáncer de próstata localizado sea benéfico a través de documentación que demuestre que los pacientes con tumores localizados tratados y no tratados tengan evolución diferente significativa.
- 2) La prueba con APE puede resultar en evaluaciones posteriores excesivas e innecesarias con alto costo sin haber demostrado reducción en la mortalidad por cáncer de próstata.
- 3) La morbilidad de tratamiento es excesiva (Barry y cols. 1995).

La respuesta definitiva a estas contradicciones está en un estudio aleatorio de pacientes con tumores localizados tratados y no tratados y su subsecuente evolución comparando las variables independientes a favor y en contra del tratamiento agresivo

para la reducción de la mortalidad del cáncer de próstata y este estudio no está disponible hoy en día.

1.3.3 ESTADIAJE DEL CANCER DE PRÓSTATA

Una vez que se ha logrado establecer el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata comprobado histológicamente, debe realizarse una minuciosa evaluación de la extensión de la enfermedad con el fin de evaluar el pronóstico y dirigir la modalidad terapéutica más apropiada para cada paciente dependiendo del estadio y grados tumoral. La extensión de la enfermedad está directamente proporcionada con el pronóstico en pacientes de reciente diagnóstico.

Cuando la enfermedad ha rebasado los límites de la glándula, los intentos curativos no tiene impacto sobre el pronóstico porque en la actualidad no existe tratamiento adyuvante que pueda erradicar la enfermedad diseminada. Es por esta razón que es imperativo la búsqueda más exacta de la extensión tumoral en la evaluación inicial del paciente con cáncer de próstata.

1.3.3.a SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

La primera clasificación del cáncer de próstata apareció en la mitad del siglo XX por Whitmore (1956) y posteriormente modificada por Jewett (1975). Después se inició la utilización del sistema de tumor-nódulos-metástasis (TNM) aceptada por la American

Joint Committe for Cancer Staging and End Results Reporting que en 1992 se modificó para quedar esta clasificación como la más utilizada para definir el estadio del tumor.

Clasificación TNM para tumores de próstata

TX	La extensión del tumor no puede ser determinada
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente, no visible por imagen ni palpable
T1a	Tumor por RTUP menos del 5%
T1b	Tumor por RTUP mayor del 5%
T1c	Tumor diagnosticado por biopsias por APE elevado
T2	Tumor confinado a la glándula
T2a	Tumor en un lóbulo sin comprometer el otro
T2b	Tumor en más de un lóbulo sin completar los dos
T2c	Tumor en ambos lóbulos dentro de la próstata
T3	Tumor palpable con extensión pericapsular y/o v. Seminales
T3a	Tumor con extensión capsular unilateral
T3b	Tumor con extensión capsular bilateral
T3c	Tumor con invasión a vesículas seminales
T4	Tumor fijo o invasor a estructuras periprostáticas otras que no sean vesículas seminales
T4a	Tumor que invade cuello vesical y/o esfínter externo y/o recto
T4b	Tumor que invade al músculo elevador o está fijo a pared pélvica

N	Invasión a ganglios linfáticos
NO	No hay evidencia de invasión a ganglios
N1	Cuando menos un ganglio afectado < 2 cm en su dimensión mayor
N2	Metástasis a un solo ganglio > 2 cm pero < 5 cm en su diámetro mayor, o múltiples ganglios pero ninguno > 5 cm
N3	Metástasis a un solo ganglio > 5 cm
M	Metástasis a distancia
MX	No se puede definir metástasis a distancia
MO	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis distantes
M1a	Compromiso de ganglios no regionales
M1b	Compromiso óseo
M1c	Compromiso de otros sitios distantes

I.3.3.a ESTADIAJE CLINICO Y PATOLOGICO

El estadiaje clínico se refiere a una valoración de la extensión tumoral por tacto rectal, marcadores séricos, grado tumoral, y modalidades de imagen. El estadiaje patológico es más certero y se refiere a la exploración histopatológica de la glándula prostática evaluando la situación y localización exactas del tumor con indicación de penetración capsular o invasión a tejidos periprostáticos con delimitación precisa de bordes quirúrgicos, incluyendo el apex, cuello vesical, conductos deferentes y vesículas seminales; además valora el estado de los ganglios linfáticos pélvicos. Por esto el estadiaje patológico es más certero en el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

Los criterios patológicos más importantes que son predictores del pronóstico después de prostatectomía radical son grado del tumor; estado de márgenes quirúrgicos; y presencia de enfermedad extracapsular, invasión de vesículas seminales o compromiso de ganglios linfáticos. La presencia de márgenes positivos, penetración capsular, grado tumoral alto (Suma de Gleason > 7) aunado a positividad de ganglios está asociada a mayor probabilidad de enfermedad residual después de prostatectomía radical.

El grado histológico de Gleason tiene un valor pronóstico significativo independiente para aquellos pacientes con enfermedad extracapsular (Epstein y cols. 1993). Existe una recurrencia del APE después de la prostatectomía radical marcadamente superior en pacientes con penetración capsular establecida comparada con los pacientes con penetración capsular focal.

El hallazgo de invasión a vesículas seminales está relacionado con la baja probabilidad de erradicación total de la enfermedad y una alta probabilidad de metástasis a distancia (Catalona y cols. 1994).

1.4 MODALIDADES DE ESTADIAJE

Los métodos comunes para evaluar la extensión del cáncer de próstata incluyen examen rectal digital, determinación del estadio T, niveles séricos de marcadores tumorales, imagen radiológica y linfadenectomía pélvica.

1.4.1 TACTO RECTAL

El examen rectal digital es utilizado rutinariamente como primera línea de evaluación para la extensión del cáncer de próstata. Es un examen subjetivo y por lo tanto tiene sub y sobre-estadaje al correlacionarlo con la extensión patológica después de prostatectomía radical. Se ha descrito que en pacientes que se esperaba que tuvieran enfermedad extraprostática por tacto rectal, al llevarlos a cirugía radical, solamente el 25% de ellos tuvieron estadios localmente avanzados (Byar y cols. 1972). La evaluación histológica de la pieza quirúrgica después de prostatectomía radical ha demostrado que hay un grado significativo de subestadaje en los pacientes diagnosticados de tener enfermedad localizada (Walsh y Jewett, 1980).

La sensibilidad del examen rectal digital es de 52% y la especificidad del 81% para la predicción de enfermedad localizada a la próstata solamente evaluada por esta prueba (Partin y cols. 1993).

1.4.2 MARCADORES TUMORALES

Existen dos marcadores tumorales que han sido utilizados como indicadores de la extensión en cáncer de próstata: 1) Fosfatasa Ácida Prostática y 2) Antígeno Prostático Específico (APE). El primero tiene sensibilidad disminuida comparada con el APE para la predicción de enfermedad avanzada y este último tiene una correlación cercana con la

extensión de la enfermedad lo cual ha llevado a poner en tela de juicio la utilidad de la Fosfatasa Ácida Prostática en la evaluación diagnóstica de inicio en pacientes con cáncer de próstata.

1.4.2.a FOSFATASA ÁCIDA PROSTÁTICA

Antes de la disponibilidad del APE, la Fosfatasa Ácida Prostática (FAP) era el marcador sérico más frecuentemente utilizada para estadiaje del cáncer de próstata. La actividad enzimática de la fosfatasa está ampliamente distribuida en varios tejidos y órganos humanos. Las isoenzimas detectadas por los diferentes ensayos de laboratorio que miden FAP no están en forma exclusiva en la próstata. A pesar de que la actividad de la FAP es 1000 veces más grande que en el resto de los tejidos no es órgano-específica y esto se ha comprobado al detectar niveles séricos de FAP después de haber extraído quirúrgicamente todo el tejido prostático. Además de la manipulación y enfermedad prostática existe una variedad de entidades que elevan los niveles séricos de FAP como algunas neoplasias y enfermedades renales, óseas y hepáticas.

En relación con el estadiaje del cáncer de próstata, las elevaciones de FAP están directamente relacionadas con la extensión de la enfermedad (Whitesel y cols. 1984; Bahnon y Catalona, 1987; Oesterling y cols. 1987). Valores anormales de FAP y valores superiores a la mitad de los rangos normales sugieren hasta en un 80% enfermedad extraprostática.

1.4.2.b ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO

En muchos estudios se ha demostrado que en los pacientes con cáncer de próstata el APE sérico está directamente relacionado con enfermedad patológica y clínica avanzada (Stamey y cols. 1987; Oesterling y cols. 1988; Catalona y cols. 1991; Partin y cols. 1993). En la mayoría de los casos de cualquier manera, el APE como prueba única, no provee estadiaje certero para cada paciente en forma individual por la sobreposición de niveles entre los diferentes estadios. El APE está directamente relacionado con el volumen de cáncer presente; empero, existen otras variables que aumentan los niveles séricos como la hiperplasia prostática (Partin y cols. 1990). La interpretación del APE preoperatorio se relaciona con la extensión de la enfermedad, sin embargo puede ser confundida con el volumen de hiperplasia prostática presente y con el grado del tumor, ambas variables elevan los niveles séricos del APE en pacientes con cáncer de próstata.

Como regla general puede establecerse que la mayoría de los hombres (70-80%) con niveles de APE < 4.0 ng/ml tienen una enfermedad patológica confinada a la glándula; el 50% de los pacientes con niveles de APE > 10.0 ng/ml tienen penetración capsular establecida; y la mayoría de los pacientes (75%) con niveles > 50 ng/ml tienen ganglios linfáticos pélvicos positivos (Partin y cols. 1990, 1993).

1.4.3 GRADO HISTOLOGICO

Se han introducido varios sistemas de estadiaje histológico para cáncer de próstata para ayudar a predecir el estadio patológico y pronóstico, pero el más utilizado es el sistema de Gleason, el cual ha demostrado correlacionarse directamente con la extensión patológica de la enfermedad. Este sistema está basado en la descripción microscópica de bajo poder sobre la arquitectura celular del tumor. Se establece un valor de 1 a 5 dependiendo de las características histológicas de la lesión primaria (predominante) y a la lesión secundaria (segunda más prevalente), correspondiendo el valor de 1 al patrón celular más diferenciado y 5 al menos diferenciado obteniendo un resultado con la suma de estos dos valores. Si en un tumor existe solamente un patrón, por uniformidad de la lesión primaria y secundaria, se duplicará para dar la suma de Gleason; ésta tiene un rango de 2 ($1 + 1 = 2$), la cual representa tumor uniformemente compuesto por patrones de Gleason 1 para la lesión primaria y secundaria, a 10 ($5 + 5 = 10$), que representa tumores totalmente indiferenciados.

La presencia de suma de Gleason de 7 o mayor es predictiva de pronóstico desfavorable (Stein y cols. 1991,1992; Epstein y cols. 1993 a y 1993 b; Ohori y cols. 1994; Zincke y cols. 1994). Más aún la suma de Gleason ha demostrado ser un criterio predictivo con peso suficiente para considerarse indicador pronóstico de comparación con todos los nuevos indicadores antes de ser considerados como clínicamente útiles.

Los criterios clínicos, utilizados en forma aislada, tienen un límite en su valor pronóstico con respecto a la extensión tumoral. La certeza de estadiaje para cáncer de próstata puede ser reforzada significativamente con la combinación de parámetros de extensión local de la enfermedad (estadio T); niveles de APE sérico; y patrón de Gleason en las biopsias guiadas por ultrasonido transrectal (Oesterling y cols. 1993; Partin y cols. 1993).

1.4.4 IMAGEN

Para que sean clínicamente útiles las modalidades imagenológicas que existen en la actualidad para cáncer de próstata, deben distinguir certeramente entre enfermedad confinada a la glándula y enfermedad localmente avanzada o a distancia. Los estudios de imagen que han sido puestos a consideración para este fin han sido el gamagrama óseo, urografía excretora, resonancia magnética nuclear, tomografía computada, y ultrasonido transrectal prostático.

La urografía excretora no está indicada en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata a menos que tengan hematuria asociada, esto ayudará para el diagnóstico y evaluación posterior del tracto urinario superior.

Las series óseas no son sensibles para la detección de lesiones metastásicas. Se ha demostrado que se requiere de cuando menos una densidad ósea del

50% de reemplazo de células tumorales para que este método pueda identificarlas como metástasis. Sin embargo, este estudio está recomendado para la confirmación de lesiones metastásicas que en el gamagrama óseo queden con duda como lesiones a distancia por el tumor de próstata.

El método más sensible para detectar metástasis óseas es la gamagrafía ósea. En pacientes que clínicamente no tienen enfermedad a distancia, este estudio, demuestra lesiones óseas hasta en un 25%. Los falsos negativos ocurren sólo en un 8%. Un gamagrama óseo positivo no es específico de cáncer de próstata, por lo que todo paciente con positividad de lesiones óseas que no hayan sido sospechadas demostradas por gamagrama óseo deberán de investigarse con series óseas radiológicas.

El ultrasonido transrectal es poco sensible para demostrar invasión local del cáncer de próstata (Rifkin y cols. 1990). Este estudio añade información a la obtenida por tacto rectal. Es un método excelente para dirigir las biopsias sistemáticas de la próstata guiadas por ultrasonido transrectal en la investigación del cáncer. La mayoría de los tumores (70-80%) se presentan como lesiones hipoecóicas, aproximadamente el 30% se presentan como isoecóicas, y sólo del 1% al 3% se presentan como hiperecóicas. Otras lesiones que pueden aparecer hipoecóicas en el ultrasonido son prostatitis aguda o crónica, atrofia prostática, infarto prostático o neoplasia intraepitelial prostática. (Lee FL, 1989)

La interrupción de la continuidad de la cápsula prostática puede ser demostrada por ultrasonido transrectal pudiendo identificar enfermedad localmente avanzada (Pontes y cols. 1985). Se ha demostrado que es altamente sensible para detección de compromiso capsular (90%), pero es imposible identificar entre penetración capsular y estadios mayores con enfermedad localmente avanzada.

~~El ultrasonido transrectal de próstata puede definir el volumen prostático total lo cual es de valiosa información para calcular la densidad del APE y para la planeación de braquiterapia o crioterapia. El volumen tumoral juega un papel importante en el estadio patológico; desafortunadamente éste no es posible delimitarlo por ultrasonido transrectal por ausencia de definición de los bordes del tumor, la naturaleza infiltrativa del mismo y la apariencia isoecóica de muchos de los tumores.~~

Se puede identificar también por ultrasonido transrectal con certeza los paquetes neurovasculares, pero su habilidad para detectar invasión en este sitio (que es el de menor resistencia capsular) es variable. Se ha demostrado una sensibilidad del 66% y especificidad del 78% para este fin y finalmente se concluyó que en la actualidad el ultrasonido transrectal de próstata no tiene la resolución suficiente para predecir la invasión a lo largo de los paquetes neurovasculares con certeza (Hamper y cols. 1990).

También pueden identificarse las vesículas seminales y la extensión de tumor al reconocer la pérdida de la fase grasa entre la próstata y las vesículas seminales.

La tomografía computada pélvica o la resonancia magnética nuclear no están indicadas de rutina para la detección de extensión local de la enfermedad por la presencia de ganglios linfáticos por su baja sensibilidad (Rifkin y cols. 1990; Tempany y cols. 1994). Los pacientes con mayor riesgo de tener enfermedad a distancia dado por el tacto rectal (enfermedad localmente avanzada), los niveles de APE (> 20 ng/ml), y el grado tumoral de las biopsias de próstata (tumores pobremente diferenciados), son los candidatos indicados para la investigación del estado de los ganglios linfáticos pélvicos por estos métodos. En algunos centros se utiliza laparoscopia como método de estadificación linfática.

1.4.5 DISECCION DE GANGLIOS LINFATICOS PELVICOS

El estado de los ganglios linfáticos provee importante información con respecto al manejo porque los intentos curativos tienen poca posibilidad de éxito con la presencia de metástasis en ellos. La prevalencia de enfermedad linfática pélvica se correlaciona directamente con el estadio T, los niveles de APE y el grado histológico. Hay estudios que demuestran que del 5% al 12% de los pacientes con tumores clínicamente localizados a la glándula tienen compromiso microscópico o macroscópico en los ganglios linfáticos pélvicos (Partin y cols. 1993; Catalona y Bigg, 1990, Zincke y cols. 1994).

Ha habido una disminución en la prevalencia de metástasis a ganglios linfáticos en la última década. En los años 80's se reportaba en las series de prostatectomía radicales una prevalencia del 20% (Donohue y cols. 1981 y 1982). A este fenómeno se ha denominado como migración de estadio y es contribuido primariamente por detección temprana de cáncer de próstata con APE y biopsia por ultrasonido transrectal prostático.

1.5 CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO

Ha habido avances importantes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata sobre todo en la última década. Se están diagnosticando tumores de próstata en más pacientes en una etapa con mayores posibilidades de curación, más aún, con el apoyo de estudios anatómicos, se ha podido disminuir la morbilidad de prostatectomía radical, haciendo esta forma de manejo más aceptable tanto para los pacientes como para sus médicos. De todos modos surgen preguntas concernientes a la decisión de hacer intentos curativos agresivos, sabiendo que aún con todos los logros alcanzados, la mayoría de los hombres diagnosticados con esta enfermedad son hombres de edad avanzada y que la progresión de la enfermedad es lenta. Para contestar estas preguntas se han sugerido hacer estudios aleatorios, controlados y prospectivos que comparen tratamiento quirúrgico en diagnóstico temprano contra vigilancia. Por el curso lento de la enfermedad, estos estudios no estarán listos hasta dentro de algunos años.

Existen algunos puntos a considerar para tomar decisiones sobre tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de próstata localizado. En Estados Unidos se estimó que para 1994 deberían tener 200,000 casos nuevos de cáncer de próstata y 38,000 muertes debidas a la enfermedad (Boring y cols. 1994). El ratio de intervalo de muerte a la incidencia inferida en estas estadísticas sugiere que aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata morirán por la enfermedad. El porcentaje verdadero es quizá más alto. En Suecia, por ejemplo, en donde han tenido una incidencia estable por muchos años de cáncer de próstata, y que no ha sido influida por APE y en donde no hay intentos curativos de la enfermedad, se reporta una mortalidad del 55%. Más aún, las muertes por cáncer de próstata están incrementándose de 2% a 3% anualmente porque menos hombres están muriendo por causas cardíacas. Todas estas estadísticas sugieren que la muerte por cáncer de próstata es común y que además produce molestias significativas de sufrimiento en aquellos pacientes que mueren por la enfermedad.

1.5.1 ESTUDIOS LONGITUDINALES DE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO

Los estudios longitudinales de APE proveen evaluación retrospectiva de la progresión del tumor. El más completo proviene del Longitudinal Aging Study de Baltimore

que se está llevando en la actualidad por el Aging National Institute en Bethesda, Maryland. Este estudio compromete a pacientes de su comunidad que acuden bianualmente para estudios físicos completos y de laboratorio almacenando suero de estos pacientes para estudios posteriores. Se han analizado suero de pacientes con próstatas normales, con hiperplasia prostática y con cáncer de próstata localizado y metastásico, que han sido almacenados en promedio 17 años previos al diagnóstico, y se les ha medido el APE (Carter HB y cols. 1992).

Los pacientes con cáncer de próstata metastásico tienen niveles de APE séricos significativamente más elevados que los pacientes control, con hiperplasia y con tumor localizado quince años previos al diagnóstico. Esto indica que los pacientes con tumores metastásicos ya tienen enfermedad avanzada por lo menos 10 años antes del diagnóstico. Otros estudios han indicado que el tiempo del diagnóstico asociado con APE sérico promedio de 4 a 5 años (Gann y cols. 1995).

1.5.2 RESULTADOS DE TRATAMIENTO

La duración del seguimiento es crucial para evaluar el impacto del cáncer de próstata localizado en la sobrevida cáncer-específica. El 63% de los pacientes diagnosticados sin metástasis que logran sobrevivir por más de 10 años, eventualmente

morirán por causa de la enfermedad. La *sobrevida cáncer-específica para tumores de bajo grado y bien diferenciados es de aproximadamente 15 años* (Whitmore y cols. 1991).

Es también importante enfatizar la *edad de los pacientes al diagnóstico. En hombres menores de 65 años con cánceres no metastásicos al momento del diagnóstico, el 75% morirá por cáncer de próstata si este no es manejado con intentos curativos. Otra característica importante es el grado del tumor en pacientes con tumores localizados (estadios T1 – T2); con seguimiento a 15 años los pacientes con tumores de bajo grado (suma de Gleason 2 – 4) tienen una mortalidad del 9%; los pacientes con tumores moderadamente diferenciados (suma de Gleason 5 – 7) tienen un a mortalidad del 28%; y los pacientes con tumores de alto grado (suma de Gleason de 8 – 10) tienen una mortalidad del 51%* (Albertsen y cols. 1995).

La *mortalidad del cáncer de próstata localizado no-tratado aparece después de un curso prolongado lo cual conlleva implicaciones clínicas importantes. No hay necesidad de tratar agresivamente a los pacientes con tumores localizados con esperanza de vida limitada por otras comorbilidades. Por este período largo de progresión y muerte por cáncer de próstata existe seguramente una ventana razonable de oportunidad de detección temprana en pacientes con tumores localizados con probabilidad de curación.*

1.6 PRÓSTATECTOMIA RADICAL

A pesar de las proporciones epidémicas, el cáncer de próstata promueve enorme controversia por sus características biológicas inusuales. Es un tumor de crecimiento lento relativamente, con duplicación de tiempos de 2 a 4 años. No se ha podido evaluar cuantitativamente los riesgos de vida y estado de salud que posee el tumor por aparecer más frecuentemente en pacientes con edad avanzada con comorbilidades presentes. Aún no se conoce si es necesario tratar a todos los pacientes con tumores de próstata localizado porque no se ha podido evaluar en forma comparativa con grupos control y hasta que estos estudios no se terminen entonces se tendrá que tomar la decisión de tratamiento con la mejor evidencia disponible.

1.6.1 RAZONAMIENTO DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO

Al ser evaluada la próstata en estudios de autopsia en hombres mayores de 50 años, que no tenían evidencia de lesión prostática, se ha diagnosticado adenocarcinoma en el 30% de los casos. Sin embargo el riesgo de desarrollar durante la vida un tumor de próstata clínicamente detectable es sólo del 10% (Seidman y cols. 1985). Esta discrepancia entre la alta prevalencia de cáncer de próstata y la baja incidencia conlleva al cuestionamiento de que tumores no deben ser tratados de forma inmediata.

La mayoría de los tumores diagnosticados por elevación de Antígeno Prostático Específico son clínicamente importantes y tienen más probabilidades de curación que los tumores diagnosticados por tacto rectal. Sin embargo, todos los tumores diagnosticados

por los métodos actuales son clínicamente importantes, empero, debe de hacerse un esfuerzo mayor para lograr reconocer tumores indolentes (tumores que no progresaran para poner en peligro la vida de los pacientes) que pudieran no requerir intervención quirúrgica.

Algunos estudios sugieren que un tumor indolente tiene algunas características que pueden ser evaluadas durante el escrutinio de cáncer de próstata y éstas son una densidad de APE de 0.1 o menor; con un patrón de Gleason menor de 4 en la biopsia y que debe de haber menos de 3 biopsias con tumor en el mapeo sistemático de la próstata (Epstein y col. 1994). Este modelo tiene un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 66%. Estos investigadores pudieron predecir el 73% de los casos con tumores indolentes.

El riesgo de desarrollar a largo plazo metástasis y muerte por cáncer próstático en pacientes con tumores clínicamente localizados se ha estimado de ser del 19% a 10 años para pacientes con tumores bien diferenciados; del 42% para los moderadamente diferenciados; y del 74% para los poco diferenciados (Chodak y cols. 1994; Albertsen y cols. 1995). En este mismo estudio la mortalidad cáncer-específica a 10 años es del 13% para tumores bien y moderadamente diferenciados; mientras que para los poco diferenciados es del 66%.

Algunos tumores progresan lentamente y no ponen en riesgo la vida del paciente; en su mayoría estos tumores caen en la clasificación de tumores T1a-b (detectados inesperadamente en resección transuretral de próstata por otras razones en menos [a] o más [b] del 5% de la muestra); o T2 que son tumores pequeños, focales, y bien diferenciados. Pero existe el otro grupo de tumores diagnosticados que son clínicamente importantes y que poseen riesgo de pérdida de la salud y vida en pacientes jóvenes sin comorbilidades asociadas.

1.6.2 TRATAMIENTO QUIRURGICO EFECTIVO EN TUMORES DETECTADOS TEMPRANAMENTE.

Después de prostatectomía radical, los niveles de APE deben de llegar a cifras indetectables, si esto se logra, no habrá recurrencia; sin embargo, al obtener niveles detectables del APE posterior a la cirugía y éstos se incrementan con el tiempo lo más probable es que precedan a recurrencia, usualmente de 3 a 5 años (Abi-Aas y cols. 1992). Por esta razón, el seguimiento después de la cirugía, debe de ser con Antígenos Prostáticos de control.

Existen estudios que demuestran que la recurrencia libre de enfermedad a 5 y 10 años posteriores a prostatectomía radical son del 80% y 70% respectivamente (Partin y cols. 1993; Zincke y cols. 1994, Catalona y Smith, 1994).

1.6.3 FACTORES PRONOSTICOS

1.6.3.a FACTORES PRONOSTICOS CLINICOS

Existen algunos factores clínicos bien establecidos que se asocian a la progresión libre de enfermedad posterior a la cirugía radical de próstata; éstos son estadio clínico, patrón de Gleason en las biopsias y los niveles de APE preoperatorios. Conforme el estadio clínico aumenta, el riesgo de recurrencia igualmente se incrementa (Partin y cols. 1993; Zincke y cols. 1994, Catalona y Smith, 1994). Lo mismo ocurre con el patrón de Gleason, a mayor grado de indiferenciación mayor es la probabilidad de recurrencia a posteriori. Y finalmente los niveles de Antígeno Prostático Específico preoperatorios son altamente predictivos del riesgo de progresión.

En los análisis multivariados de factores pronósticos clínicos que incluyen edad, raza, estadio clínico, patrón de Gleason, y niveles de APE sérico, densidad del APE, tacto rectal y hallazgos de ultrasonido transrectal, el patrón de Gleason primario en la biopsia fue el factor pronóstico más poderoso seguido del patrón secundario y los niveles preoperatorios de APE (Eastham y col. 1996).

1.6.3.b FACTORES PRONOSTICOS PATOLOGICOS

Se puede precisar aún más el pronóstico con la información obtenida del análisis detallado de la pieza de prostatectomía radical. El factor con mayor peso pronóstico es el estadio patológico (Epstein y cols. 1993 b). Los pacientes con estados patológicos

confinados a la próstata tienen un intervalo libre de enfermedad a 5 años medido por APE sérico postoperatorios del 90%, los que tienen invasión microscópica capsular también tienen probabilidad libre de enfermedad a 5 años del 81%. El pronóstico es menos favorable para pacientes con tumores patológicamente más avanzados que invaden vesículas seminales o ganglios linfáticos pélvicos.

El patrón de Gleason es también importante en la pieza quirúrgica porque se correlaciona directamente con la progresión de la enfermedad. Aquellos pacientes con suma de Gleason 2 a 4 y 5 a 6 tienen pronóstico similarmente favorable; mientras que los pacientes con suma de Gleason 8 a 10 no son tan afortunados; y los pacientes con suma de Gleason 7 tienen un período libre de enfermedad intermedio entre los grupos anteriores. Esto sugiere que el volumen o porcentaje del patrón de Gleason 4 o 5 en cualquiera de las lesiones (primaria o secundaria) de la pieza quirúrgica es un factor pronóstico importante (McNeal y cols. 1990).

La evidencia más convincente de que la prostatectomía radical interrumpe el curso natural de la enfermedad son los resultados a largo plazo para los tumores de alto grado (Ohori y cols. 1994). Solamente el 32% de los pacientes en este estudio con suma de Gleason 7 a 10 en las biopsias tuvieron tumor patológicamente localizado y solamente uno de ellos progresó a un intervalo de 1 a 8 años. La probabilidad de sobrevivir libre de enfermedad a 5 años es de 92% para los tumores confinados a la próstata; mientras que

para los tumores no confinados es sólo del 31%. Existen estudio multivariados de factores pronósticos clínicos y patológicos que demuestran que el estadio patológico es el factor dominante seguido de el patrón de Gleason y el volumen total tumoral, mientras que el APE, la densidad del APE o cualquier otro factor clínico no añadió información pronóstica significativa.

1.6.4 TUMORES LOCALMENTE AVANZADOS

(ESTADIOS CLINICOS T3)

El 50% de los tumores localmente avanzados con invasión a vesículas seminales o palpables fuera de la próstata tienen enfermedad en ganglios linfáticos pélvicos; por lo tanto los resultados de los tratamientos definitivos para los estadios T3 ya sea radioterapia o prostatectomía radical son pobres(Gervasi y cols. 1989).

Aun considerando a los pacientes con tumores T3 pequeños, aproximadamente el 67% tendrán invasión a vesículas seminales; y 20% tendrán ganglios pélvicos tomados por tumor (Ohoi y cols. 1994 a). Algunos autores sugirieron el uso de deprivación androgénica neoadyuvante por 3 a 4 meses previos a la cirugía radical en pacientes con tumores localmente avanzados sin embargo los resultados no han sido diferentes en cuanto a recurrencia con respecto a pacientes tratados con prostatectomía radical solamente (Cher y cols. 1995).

1.6.5 COMPLIACIONES QUIRURGICAS

1.6.5.a COMPLICACIONES TEMPRANAS

Ahora con los estudios que se han hecho de la vasculatura prostática, la hemorragia transoperatoria ha disminuído considerablemente durante los últimos años (Reiner y Walsh 1979). Esto ha permitido concentrarse más para erradicar la totalidad del tumor, particularmente durante la disección del apex de la próstata, preservación de los paquetes neurovasculares y reconstrucción precisa de la anastomosis vesico-uretral.

La mortalidad operatoria reportada es muy baja; muerte dentro de los primeros 30 días postoperatorios, es del 0.3% al 0.5% (Andriole y cols. 1994; Dilliogluligil y cols. 1996; Mark 1994).

Una de las complicaciones reportadas durante la cirugía es la lesión al recto, ésta puede ocurrir pero está reportado en sólo 1% de los pacientes. Si existe radiación pélvica previa, cirugía rectal previa, o historia de resección transuretral de próstata este porcentaje aumenta (McLaren y cols. 1993). En el postoperatorio inmediato puede ocurrir trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar pero están reportadas del 1.2% al 1.3% de los pacientes. De cualquier forma puede ocurrir una vez que el paciente ha sido dado de alta del hospital por lo que éste debe conocer los signos y síntomas.

1.6.5.b COMPLICACIONES TARDIAS

Una de las complicaciones que se reportan con mayor frecuencia es estenosis de la anastomosis de la unión vesico-uretral; sin embargo tienen un intervalo de presentación que va del 0.5% al 17.5% y las causas con las que se relaciona son sangrado transoperatorio excesivo, previa resección transuretral de próstata y extravasación urinaria transoperatoria (Surya y cols. 1990).

Otra de las complicaciones que más molesta a los pacientes es incontinencia urinaria, sin embargo ésta también tiene un amplio intervalo de presentación. La incontinencia se ha reportado del 19% al 30% en forma leve y sólo se reporta de un 3.6% a 10% como incontinencia completa (Zincke y cols. 1994; Catalona 1995; Eastham y cols. 1996 a). Los pacientes con estadios clínicos T1a y T1b, aquellos mayores de 65 años y los que desarrollan estenosis de la anastomosis tienen mayor riesgo de incontinencia posteriormente.

La disfunción eréctil es otro de los problemas experimentados por los pacientes después de prostatectomía radical; y ésta ha sido asociada a la edad del paciente; al estado de erecciones previas a la cirugía; al estadio patológico tumoral; y a la extensión de la preservación del paquete neurovascular (Quinlan y cols. 1991).

1.6.6 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

CAPITULO I
HISTORIA NATURAL DE CANCER DE PROSTATA

La cirugía radical debe ser realizada en aquellos pacientes que tengan mayores probabilidades de curación y que vivirán lo suficiente para disfrutar de este beneficio. Los factores que influyen directamente sobre el rango riesgo-beneficio incluyen edad y estado de salud del paciente, la naturaleza del tumor (el riesgo de metástasis si no se tratara), la probabilidad de que la cirugía sea realmente curativa, y las complicaciones de la cirugía. La edad y las comorbilidades asociadas al paciente son los factores críticos que determinan los beneficios del tratamiento quirúrgico.

Si se considera que el intervalo de metástasis es bajo, entonces ni el escrutinio con APE ni el tratamiento (radioterapia o cirugía) tendrán algún beneficio, excepto a aquellos pacientes jóvenes con tumores de alto grado. (Fleming y cols. 1993; Krhan y cols. 1994); pero cuando el índice de metástasis es alto, entonces el impacto que tiene la cirugía sobre la mortalidad en pacientes no tratados es mucho mayor, y los beneficios del tratamiento, en términos de vida de años ganados, son mucho mejores cuando se ajustan a las complicaciones de la cirugía (Chodak y cols. 1994).

1.7 RADIOTERAPIA EN CANCER DE PROSTATA

Se ha demostrado que la radioterapia es efectiva para el tratamiento de muchos cánceres y que tiene un papel importante en el manejo de las neoplasias genitourinarias.

La meta en esta etapa de tumor es alcanzar curabilidad sin introducción de complicaciones; sin embargo esta aún en controversia porque existe una gran variedad de modalidades de tratamiento; hay una alta probabilidad de comorbilidades en virtud de edad y estado actual de salud del paciente; y tiene la enfermedad un patrón heterogéneo de evolución, progresión e impacto en etapas tempranas.

Además no hay estudios que comparen grupos similares de pacientes tratados con cirugía radical y radioterapia radical de forma adecuada que no lleven algún tipo de sesgo; ya que los pacientes en el grupo quirúrgico parecen ser más jóvenes, mejores candidatos, y tienen tumores más pequeños que los encontrados en el grupo de radioterapia.

Los efectos agudos de la radiación hacia la pelvis son en general, autolimitados. Incluyen diarrea, irritación rectal, disuria y frecuencia; se estima un intervalo de 5% para presentar síntomas en forma crónica cuando se emplea radioterapia externa en próstata. Estas secuelas tardías incluyen daño rectal y vesical crónicos, enteritis, impotencia, estenosis uretral, e incontinencia. El rango mayor de complicaciones es del 3.5% cuando se emplea dosis por debajo de 7,000 cGy. La mortalidad asociada al tratamiento es del 0.2%; presentación de complicaciones severas de 1.9%; incontinencia de 0.9% (Shipley y cols. 1994). Del 30% al 60% de los pacientes permanecen con función eréctil adecuada.

1.7.1 RADIOTERAPIA COMO PALIATIVO

1.7.1.a METASTASIS OSEAS

Uno de los problemas comunes en cáncer genitourinario son las metástasis óseas; para éstas existen una variedad de terapias como cirugía, manejo médico y radioterapia; esta última puede tratar a la mayoría de los pacientes con eliminación de síntomas en forma altamente efectiva. No se conoce la causa del dolor óseo y se ha postulado que puede ser por irritación de la membrana periósea o por la liberación de mediadores biológicos por las células tumorales. La complicación más seria de las metástasis óseas es compresión de del cordón espinal.

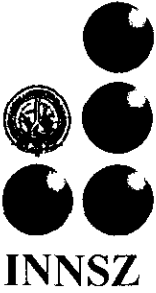
El síntoma predominante de compresión del cordón espinal es dolor en el 95% de los pacientes el cual precede al diagnóstico en un intervalo de tiempo de cerca de 4 meses; el proceso puede seguir avanzando rápidamente y producir disfunción neurológica en un tiempo de horas a días. Cuando un paciente ha llegado a presentar paraplejia, lo más probable es que ya no se pueda regresar a lo normal, por lo que el diagnóstico oportuno y tratamiento son primordiales.

Existen algunas ocasiones en que la cirugía debe ser considerada antes que la radioterapia, incluyendo fracturas patológicas con inestabilidad o compresión espinal por hueso, tejido desconocido o historia de radiación previa en el mismo sitio.

1.8 TRATAMIENTO ENDOCRINO

El tratamiento endócrino del cáncer de próstata es paliativo, es comúnmente empleado en tumores avanzados y localmente avanzados. La mayoría de las respuestas son parciales, encontrando respuestas completas; considerando desaparición de todos los signos clínicos identificables de la enfermedad y normalización completa de los marcadores; sólo en el 5% al 10% de los casos.

Con el tiempo el cáncer de próstata se vuelve refractario a tratamiento endócrino resultando en una gran disminución de la calidad de vida debida a incremento en el dolor y debilidad generalizada; sin embargo, para este tiempo, aproximadamente el 60% de los pacientes con cáncer de próstata habrán fallecido por otras causas no relacionadas con la enfermedad.



CAPITULO II

CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"



CAPÍTULO II. CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO EN PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

II.1 PROSTATECTOMIAS RADICALES

Las proporciones epidémicas y las características biológicas del cáncer de próstata como son la lentitud de su crecimiento y la duplicación tumoral que toma de 2 a 4 años, abre una ventana importante para detectar pacientes cuando el tumor se encuentra aún localizado y para poder determinar si se trata de un tumor agresivo o no para decidir el tratamiento más adecuado. Existen algunos criterios que determinan en forma aproximada, la extensión local de la enfermedad así como su evolución biológica posterior como son el tacto rectal (estadio T); nivel sérico de APE previo a las biopsias; y el grado histopatológico del tejido obtenido por mapeo transrectal.

Existen algunos elementos que hacen sospechar tumor de próstata como la elevación sérica del Antígeno Prostático Específico y un tacto rectal anormal. El método más útil que existe en la actualidad para demostrar la presencia de cáncer de próstata es la toma de biopsias sistemáticas de la próstata guiadas por ultrasonido transrectal.

El riesgo de desarrollar a largo plazo metástasis y muerte por cáncer prostático en pacientes con tumores clínicamente localizados se ha estimado de ser del 19% a 10 años para pacientes con tumores bien diferenciados; del 42% para los moderadamente

diferenciados; y del 74% para los poco diferenciados (Chodak y cols. 1994; Albertsen y cols. 1995).

El APE inicialmente se encontró en líquido seminal en 1971 por Hara y colaboradores quienes le llamaron gamma-seminoproteína. Esta proteína fue caracterizada por Sensabaugh en 1978 y se le dio el nombre abreviado de p30, la cual fue usada como evidencia en casos de víctimas de violación porque es un excelente marcador de semen (Graves y cols. 1985). En 1979 fue aislado un antígeno idéntico y bioquímicamente similar al aislado en el líquido seminal.

El APE es una proteasa de función fisiológica desconocida encontrada en tejido epitelial en próstatas sanas, en hiperplasia prostática, y en cáncer de próstata primario y metastásico. Es secretada hacia el lumen de los conductos prostáticos y está presente en altas concentraciones en plasma seminal. Los andrógenos regulan la expresión del gene del APE. No se había encontrado APE en ningún otro tejido fuera de la próstata, pero estudios recientes demuestran su presencia en altas concentraciones en saliva de hombres y mujeres; además pueden encontrarse células positivas para APE en glándulas paratiroides (Breul y cols. 1993).

El APE fue introducido a la medicina clínica después de que Papsidero y colaboradores desarrollaron el primer ensayo permitiendo la determinación de APE en

CAPÍTULO II
CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN

suero humano (Papsidero y cols. 1980). El APE se volvió el marcador más sensible para cáncer de próstata, posiblemente el marcador sérico humano más sensible en oncología.

II.1.2 PROSTATECTOMIAS RADICALES EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

Se revisaron los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" de enero de 1987 a julio de 1998. El número total de paciente con este diagnóstico en esa etapa es de 187 pacientes, de los cuales 140 han llegado con estadios avanzados y solamente 47 pacientes pudieron ser llevados a cirugía para intento curativo.

(Ver figura II.2.1.a)

El Dr. Jonathan I. Epstein afirma que a pesar de que el paciente acude al tener síntomas, la mayoría se presenta por sospecha diagnóstica por anomalías del tacto rectal o elevación del APE. (Epstein, J.I. 1998). Esto parece no estar sucediendo en nuestros pacientes pues sólo el 25.13% de ellos pudieron ser llevados a cirugía para intentos curativos, representando al grupo de pacientes con tumores localizados de nuestra población.

A partir de 1991 se inició el uso de antígeno prostático específico en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" y se han podido diagnosticar más pacientes en etapas tempranas.

El promedio de edad de los pacientes estudiados es de 65 años con una desviación estándar de 6.42; la mediana de edad es de 66 años con intervalo de 49 a 74 años. Está bien establecido que los mejores candidatos para llevar a cabo la cirugía son aquellos en donde se espera cuando menos una expectativa de vida de 15 años y que no tengan patologías asociadas. Algunos autores sugieren que la edad máxima para operar es de 70 años dependiendo de las características de salud en las que el paciente se encuentre en el momento de la cirugía. En nuestro grupo encontramos 34 pacientes (72.34%) menores de 70 años y 13 (27.66%) mayores de 70; hay que recalcar que dos pacientes tuvieron 74 años de edad al momento de la cirugía y dos 73 años, los otros nueve tenían entre 71 y 72 años de edad. Encontramos que el riesgo relativo para pacientes mayores de 70 años es de 13.34 comparados con los pacientes menores de 70 con riesgo relativo de 1.0 con un intervalo de confianza al 95% de 2.28 - 77.82 con diferencia estadística significativa (p de 0.004).

(Ver tabla II.2.1.a)

La mayoría de los diagnósticos fueron hechos por medio de biopsias sistemáticas de la próstata a través de ultrasonido transeccional prostático. Treinta y dos transrectales (68.08%); once por vía perineal (23.4%) y 4 pacientes fueron diagnosticados por resección transuretral de la próstata (RTUP).

(Ver tabla II.2.1.b)

La mayoría de las biopsias tuvieron un valor de Gleason menor de 7 teniendo ligera variación hacia la derecha al compararlas con la suma de Gleason de las piezas finales.

(Ver figura II.2.1.b y II.2.1.c)

Veinticuatro pacientes tuvieron el tumor confinado a la próstata (53.3%); 6 pacientes tuvieron penetración capsular (13.3%); y 15 tuvieron invasión a vesículas seminales (33.3%).

(Ver tabla II.2.1.c)

De los pacientes con tumor confinado a la próstata: 4 (16%) progresaron durante el tiempo de evolución; dos (16%) pacientes progresaron con penetración capsular y 8 (53%) de los que tuvieron invasión a vesículas seminales progresaron durante el tiempo de

evolución y seguimiento. Los pacientes con tumor localizado a la próstata tuvieron suma de Gleason más bajos que los que tuvieron penetración capsular, invasión a vesículas seminales y ganglios positivos. Veinticuatro de los pacientes tuvieron tumores localizados a la próstata; 23 (95.8%) de ellos tuvieron suma de Gleason menor de 7. De los pacientes con penetración capsular (5 pacientes), vesículas seminales positivas (12 pacientes) y ganglios positivos (3 pacientes): 12 (60%) tuvieron suma de Gleason menor de 7; y 8 pacientes (40%) tuvieron suma de Gleason mayor de 7.

(Ver tabla II.2.1.d)

Los pacientes con suma de Gleason menor o igual a 7 en la pieza quirúrgica progresaron menos que los que tuvieron Gleason mayor de 7. La sobrevida libre de enfermedad a los 5 años es de 60% para los pacientes con tumores bien y moderadamente diferenciados con suma de Gleason menor o igual a 7; mientras que todos los pacientes con tumores menos diferenciados tuvieron evidencia de recurrencia tumoral a este mismo tiempo.

(Ver figura II.2.1.d)

Los pacientes que tuvieron suma de Gleason mayor de 7 tuvieron un riesgo relativo de progresión de 5.78 comparados con los que tuvieron suma de Gleason menor o igual a 7

tuvieron riesgo relativo de 1.0; el intervalo de confianza del 95% fue de 1 a 32.66 con una diferencia estadística significativa ($p < 0.047$). El intervalo de confianza amplio puede ser explicado por el tamaño de la muestra.

(Ver tabla II.2.1.e)

Con respecto a la progresión de la enfermedad quince pacientes progresaron a través del tiempo (31.9%); 8 de ellos fueron tratados con bloqueo androgénico completo, y cinco pacientes recibieron radioterapia postoperatoria. De estos pacientes 11 tuvieron el tumor fuera de la próstata y 4 de ellos el tumor estuvo confinado a la glándula.

Seis pacientes tuvieron metástasis óseas en el seguimiento a un tiempo promedio de 35.9 meses con intervalo de 12.7 a 66.47 meses. De estos seis pacientes 5 tuvieron invasión a vesículas seminales y un paciente tuvo ganglios positivos en el reporte histopatológico definitivo postoperatorio.

Las complicaciones reportadas en nuestra serie incluyen incontinencia severa en 3 pacientes (6.38%); incontinencia leve en 8 (17.02%); 11 pacientes reportaron impotencia (23.4%), cinco pacientes tuvieron estenosis de anastomosis (10.6%) y 1 paciente tuvo fístula rectal en el postoperatorio inmediato.

El seguimiento de los pacientes fue de 38.7 meses en promedio con desviación estándar de 32.62 meses; y una mediana de seguimiento de 32.66 meses con intervalo de 1 a 169.

No hubo muerte operatoria y solamente un paciente murió por tumor 5 años después de la cirugía. Para el seguimiento de la progresión bioquímica de los pacientes hemos tenido algunos problemas con el antígeno prostático específico. Desde su introducción en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en 1991 ha habido variación con respecto al método de laboratorio por lo que con todas estas variaciones hemos puesto un punto de corte de 1.0 ng/ml encontrando que 27 pacientes (57.67%) tienen al final del seguimiento un antígeno prostático específico < 1.0 ng/ml y 20 (42.33%) mayor que 1.0 ng/ml.



Desde el punto de vista médico pareciera haber algún tipo de control sobre el comportamiento biológico y predicción del cáncer de próstata, empero, hay aún muchas cosas por hacer y descubrir. Es importante la ventana de tiempo que la naturaleza de este tumor nos brinda, sin embargo, algunos factores como la idiosincrasia e ignorancia de la enfermedad aunado al miedo de acudir al médico, los altos costos de pruebas de laboratorio y probablemente "la zona gris" de los niveles del APE nos lleven en estos momentos a recibir pacientes con síntomas por la presencia de cáncer de próstata, lo cual se traduce en tumores en estadios avanzados, en donde no es posible alcanzar la curación. Al ver la figura II.2.1.a vemos que sólo el 25.13% de los pacientes atendidos en los últimos 11 años en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata han podido ser llevados a tratamiento quirúrgico con intentos curativos; esto representa quizá el principio de la elevación de esta columna y el inicio de la curva que en el futuro próximo dejará atrás a la que representa a los pacientes con tumores en estadios avanzados; esto en relación con la incidencia de tumores localizados que ha estado aumentando en los últimos 5 años demostrado por el hecho de que la mayoría de las prostatectomías se han realizado en este tiempo.

La sobrevida libre de enfermedad reportada en la literatura para pacientes con adenocarcinoma de próstata bien y moderadamente diferenciados es del 63%. El 60% de

nuestros pacientes se encuentran libres de enfermedad a 5 años en este mismo grupo de características tumorales. La calidad de vida de estos pacientes es excelente y ahora viven sin la angustia de llevar consigo enfermedad.

La media de edad de nuestros pacientes es de 66 años (Intervalo de 49 a 74 años), ligeramente más baja comparada con lo reportado en la literatura (72 años como media). Uno de los factores más importantes para el tratamiento y el comportamiento del cáncer de próstata es la edad. En este estudio encontramos que los pacientes mayores de 70 años tienen 13.34 veces más la probabilidad de progresión de la enfermedad que aquellos menores de 70. Se ha demostrado por estudios (Carter HB y cols. 1992) que al momento del diagnóstico los tumores locales y localmente avanzados tienen cuando menos 10 años de existencia, esto aunado a la edad del paciente aumenta considerablemente la edad tumoral por lo que es imperativo sospechar y diagnosticar tumores en pacientes más jóvenes.

Los pacientes con tumores localizados en nuestro estudio progresaron menos que los pacientes con tumores más avanzados. Además encontramos que los pacientes con tumores bien y moderadamente diferenciados (Suma de Gleason menor o igual a 7) presentaron tumores localizados en su mayoría; comparados con los tumores mal diferenciados (Suma de Gleason mayor de 7) que en su mayoría presentaron tumores localmente avanzados.

El 16% de los pacientes con tumores localizados presentaron progresión durante el transcurso de la evolución de la enfermedad; el 33% de los pacientes con tumores con penetración capsular progresaron durante el tiempo de evolución; así como el 53% de los que presentaron invasión a vesículas seminales. La literatura reporta que el riesgo de desarrollar a largo plazo metástasis y muerte por cáncer de próstata en pacientes con tumores clínicamente localizados es del 19% a 10 años para pacientes con tumores bien diferenciados; del 42% para los tumores moderadamente diferenciados y del 74% para los mal diferenciados (Chodak y cols. 1994; Albertsen y cols. 1995). Lo anterior concuerda con nuestros pacientes. En nuestro estudio encontramos que los pacientes con suma de Gleason mayor de 7 tienen 5.78 veces más de probabilidades de desarrollar progresión de la enfermedad comparados con aquellos que tiene suma de Gleason menor de 7. (Tabla II.2.1.e).

Las metástasis a distancia de nuestros pacientes se presentaron a un tiempo promedio de 35.9 meses (Intervalo de 12.73 a 66.47 meses) y lo importante es que todos ellos tuvieron enfermedad localmente avanzada en el reporte definitivo de las piezas quirúrgicas. Lo anterior se traduce en que los métodos actuales para estadiaje clínico no son lo suficientemente certeros, con alta sensibilidad y especificidad necesarias, para detectar tumores histopatológicamente localizados potencialmente curables. Este no es un problema de nuestro medio sino un problema mundial. Aun no sabemos si es necesario

operar a todos los pacientes con tumores localizados. Se han postulado algunas características de tumores sin importancia clínica como la densidad del APE menor de 0.1 ng/ml; patrón de Gleason menor de 4; y menos de tres biopsias positivas con tumor. Muy probablemente estos tumores sean los que puedan quedarse bajo vigilancia clínica por muchos años, sin que repercutan directamente sobre la calidad y tiempo de vida de los pacientes que los porten; sin embargo, surge la primera pregunta ¿A quien le gustaría tener uno de éstos?

Por otro lado, parece razonable investigar a los pacientes que no presenten ningún síntoma y que poseen factores de riesgo para la presencia de tumor que puedan ser llevados a cirugía con intentos curativos, empero, los altos costos que el escrutinio implica por pruebas como el APE y las biopsias de próstata, sobre todo en aquellos pacientes con niveles séricos en "área gris", que puedan llevarlos a múltiples determinaciones y quizá a toma de biopsias negativas en forma repetida, cueste en la actualidad demasiado por no tener el conocimiento con estudios aleatorios, comparativos y prospectivos que nos demuestren que es mucho mejor operar a todos estos pacientes o no someterlos a la morbilidad de la cirugía y vigilarlos durante toda su vida. Estos estudios se están llevando a cabo en la actualidad y por la duración de la evolución natural del tumor tardarán cuando menos 15 años en estar listos. Sin embargo no podemos borrar del pensamiento y olvidarnos de nuestro deber médico que del 20% al 55% de los pacientes con adenocarcinoma de próstata tienen mortalidad enfermedad-específica y la muerte por

este cáncer es lentamente progresiva con disminución y pérdida inminente de la calidad de vida, la cual es un derecho de cada ser humano y un deber nuestro como médicos de conservarla lo mejor posible en cada uno de nuestros pacientes. Por esta razón es imperativo desarrollar estrategias de detección y prevención para pacientes con tumores de próstata que puedan ser curables, sobretodo en aquellos que tengan tumores potencialmente agresivos que puedan deteriorar y peligrar en cualquier sentido la vida humana. Quizá debemos de pensar en desarrollar estrategias que no perjudiquen la economía nacional para poder incluir en el programa a toda la población mexicana sin distinción de raza, nivel educativo, económico o social.

Existen algunos factores de riesgo definitivos como son la raza; la historia familiar y la edad del diagnóstico de cáncer de próstata y algunos factores de riesgo relativos como el comportamiento dietético y la síntesis hormonal que debemos tomar en cuenta para sospechar la posibilidad de la presencia del tumor, si estos factores están presentes debemos investigar más agresivamente y lograr capturar estos tumores en estadios localizados que como hemos demostrado, presentan más oportunidades de curación y menos probabilidades de progresión de la enfermedad durante su evolución.

Finalmente queda ante nosotros el conocimiento del comportamiento biológico y evolución del adenocarcinoma de próstata, pero aún queda mucho por investigar. Es de vital importancia tener la suspicacia de la sospecha en todos aquellos pacientes que

tengan factores de riesgo definitivos y relativos en donde pueda el tumor presentarse y desarrollarse ampliamente ante nuestros propios ojos, sin permitirnos erradicarlo por completo, sin justicia para todos aquellos que así suceda teniendo esta ventana tan amplia para reconocerlo.

Las complicaciones encontradas concuerdan con los porcentajes actuales en la literatura, quizá el único que esté ligeramente por arriba sea la estenosis de cuello, sin embargo esto puede ser explicado por la curva de enseñanza que conlleva esta Institución; sin embargo con las técnicas quirúrgicas actuales somos capaces de disminuir en un futuro próximo este porcentaje pensando que aumentarán el número de pacientes que puedan ser tratados quirúrgicamente.

TOTAL AVANZADOS LOCALIZADOS

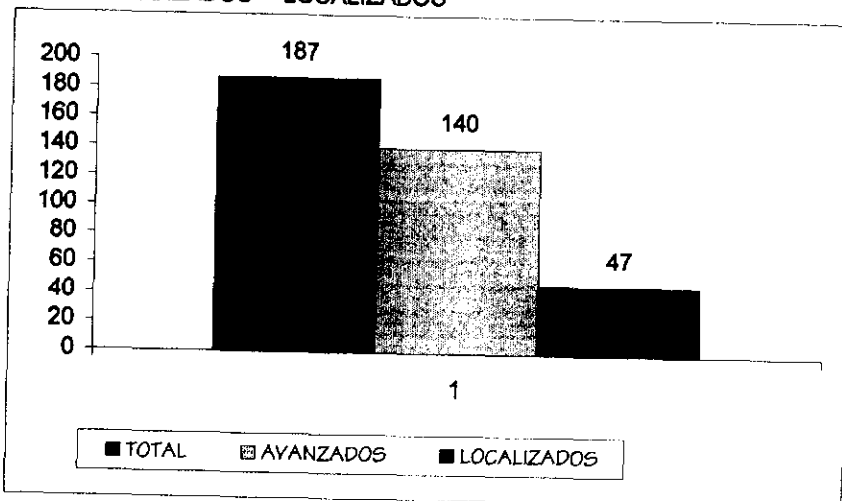


Figura II.2.1.a. Total de pacientes con adenocarcinoma de próstata en el INNSZ. Están indicados los carcinomas avanzados y los localizados al momento del diagnóstico.

EDAD	No PACIENTES	PORCENTAJE
< 70	34	72.34
>70	13	27.66

EDAD	RIESGO RELATIVO	I. CONFIANZA 95%	P
> = 70	13.34	2.28 - 77.82	0.004
< 70	1.0		

Tabla II.2.1.a Distribución de pacientes por edad

TABLAS Y FIGURAS

TIPO	No. PACIENTES	PORCENTAJE
Transrectales	32	68.08
Perineales	11	23.4
RTUP	4	8.51

Tabla II.2.1.b Tipo de biopsias por pacientes

Estadio	No. pacientes	Porcentaje	Progresión	Porcentaje
Confinado	24	53.3 %	4	16 %
Penetración capsular	6	13.3 %	2	33 %
Vesículas seminales (+)	15	33.3 %	8	53 %

Tabla II.2.1.c Distribución de pacientes por estadio patológico y progresión

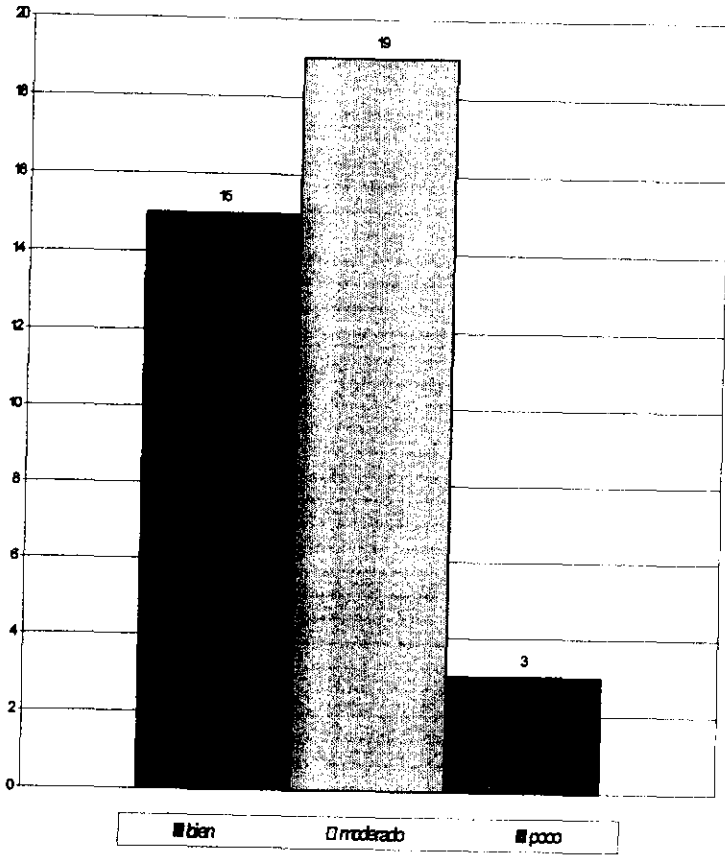


FIGURA II.2.1.b Número de pacientes por grado histológico de biopsias y suma de Gleason. Los pacientes con biopsias con tumor bien diferenciado tuvieron un Gleason de 2 a 4; los moderadamente diferenciados tuvieron un Gleason de 5 a 7; y los poco diferenciados tuvieron un Gleason de 8 a 10.

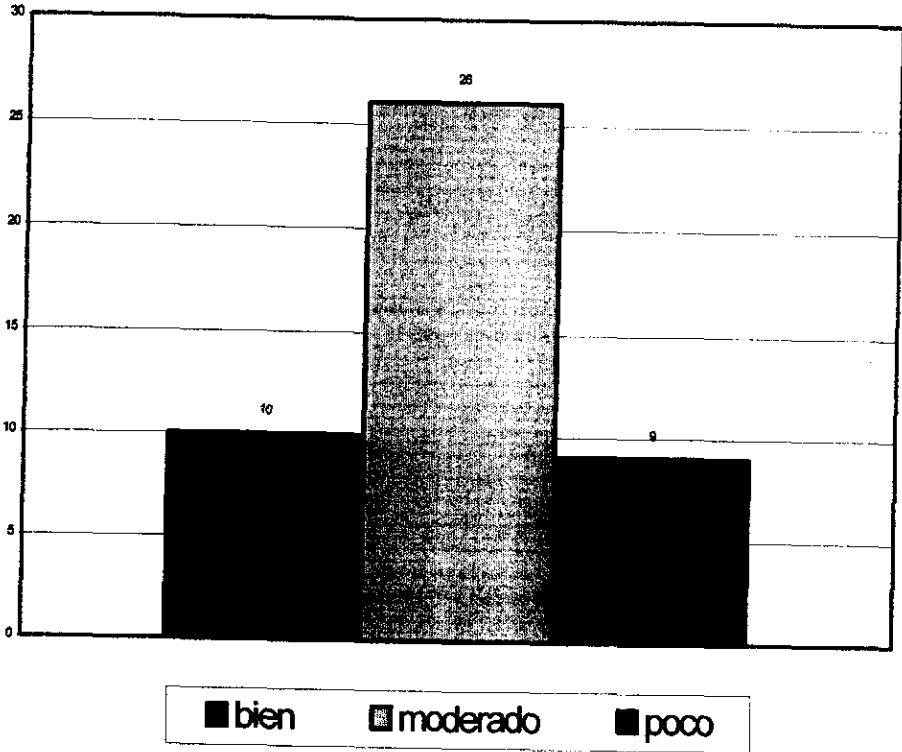


FIGURA II.2.1.c Número de pacientes en diferentes grados histológicos y suma de Gleason en las piezas. Los pacientes con tumor bien diferenciado tuvieron un Gleason de 2 a 4; los moderadamente diferenciados tuvieron un Gleason de 5 a 7; y los poco diferenciados tuvieron un Gleason de 8 a 10.

TABLAS Y FIGURAS

	Localizado	Penetración Capsular	Vesículas seminales (+)	Ganglios (+)		
GLON 3	1			1	1	
GLEASON 4	9	9			9	
GLEASON 5	12	7		5	12	
GLEASON 6	8	6		1	8	
GLEASON 7	6	1	4	1	6	
GLEASON 8	8	1	1	4	2	8
GLEASON 9	1				1	
	45	24	5	12	3	45

Tabla II.2.1.d

Distribución de pacientes por suma de Gleason y estado patológico.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

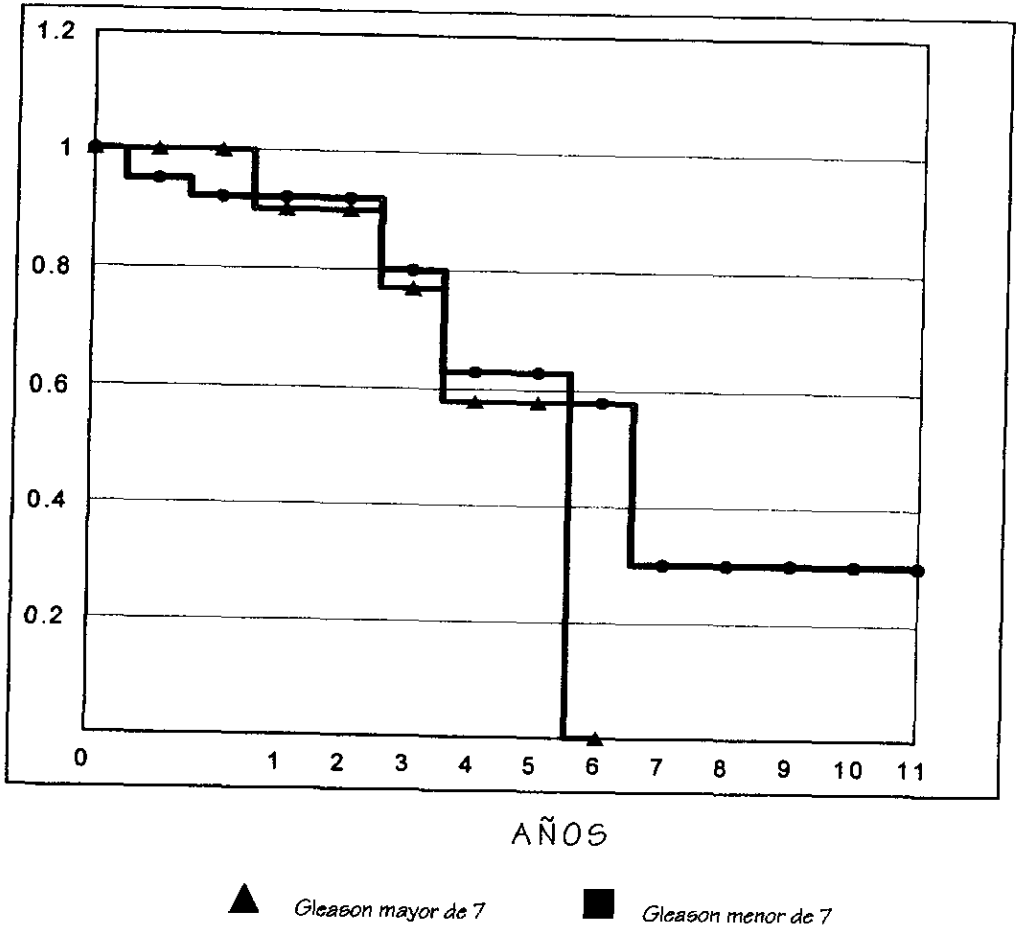


FIGURA II.2.1.d Curva de Kaplan Meier de progresión tumoral con respecto a la suma de Gleason.

Característica	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%	P
Gleason > 7	5.78	1.0 - 32.66	0.047
Gleason < 7	1.0		

Tabla II.2.1.e

Riesgo relativo de progresión en pacientes con tumores con suma de Gleason menor y mayor de 7. ($p < 0.047$).

*El intervalo de confianza es amplio y se debe al tamaño de la muestra.

Abi-Aas AS, MacFarlane MT, Stein A, de Kernion JB: Detection of local recurrence after radical prostatectomy by prostate specific antigen and transrectal ultrasound. *J Urol* 1992;147:952-955.

Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, y cols.: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995; 174:626.

Andriole G, Smith DS, Rao G, y cols.: Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1994; 152:1858-1860.

Bahnson RR, Catalona WJ: Adverse implications of acid phosphatase levels in the upper range of normal. *J Urol* 1987; 137:427-430.

Barry MJ, Fleming C, Coley CM, y cols.: Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part IV. Estimating the risks and benefits of an early detection program. *Urology* 1995; 46:445-461.

Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics 1994. *Cancer* 1994;44:7.

Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics, 1992. *Cancer* 1992; 42:19-39.

Breul J, Pickl U, Hartung R.: Prostate-specific antigen in urine and saliva [Abstract]. *J Urol*. 1993; 148:302 A.

Byar DP, Mostofi FK, The Veteran Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Prognosis evaluation of certain pathological features in 208 radical prostatectomies examined by step-section technique. *Cancer* 1972; 30:5-13.

Carter BS, Bova GS, Beaty TH, y cols.: Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797-802.

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, y cols.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215-2220.

Catalona WJ, Bigg SW: Nerve-sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990; 143:538-544.

Catalona WJ, Smith DJ: Five-year tumor recurrence rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1837-1842.

- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, y cols.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1156-1161.
- Catalona WJ: Surgical management of prostate cancer. *Cancer* 1995; 75:1903-1908.
- Cher ML, Shinohara K, Breslin S, y cols.: High failure rate associated with long-term follow-up of neoadjuvant androgen deprivation followed by radical prostatectomy for stage C prostate cancer. *Br J Urol* 1995; 75:771-777.
- Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, y cols.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:246-248.
- Dillooglujil O, Leibman BD, Leibman N y cols.: Perioperative complications and morbidity of radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996.
- Donohue RE, Fauver HE, Whitesel JA, y cols.: Prostatic carcinoma: Influence of tumor grade on results of pelvic lymphadenectomy. *Urology* 1981; 17:435-440.
- Donohue RE, Mani JH, Whitesel JA, y cols.: Pelvic lymph node dissection: Guide to patient management in clinically localized adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1982; 20:559-565.
- Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol* 1994; 152:1721-1729.
- Epstein JI, CarMichael MJ, Pizov G, Walsh PC: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: A study of 196 cases with long-term follow-up. *J Urol* 1993; 150:135-141.
- Epstein JI, CarMichael MJ, Pizov G, Walsh PC: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: A study of 196 cases with long-term follow-up. *J Urol* 1993 a; 150:135-141.
- Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993 b; 71:3582-3593.
- Epstein JI: Patología del adenocarcinoma de próstata. *CAMPBELL'S UROLOGY*. 7th Edition. Capítulo 81. Ed. W.B. Saunders Co. 1998

Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, y cols.: Risk factors for urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy. *Urol* 1996 a: 156:1707-1713.

Eastham JA, Spleton AMF, Dattan MW, cols.: Development of a nomogram predicting disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urol* 1996; in preparation.

Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, y cols. For the Prostate Patient Outcomes Research Team: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993; 269:2650-2658

Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273:189-194.

Gervasi LA, Mata J, Easley JD, y cols.: Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989;142:332-336.

Gleave M, Hsieh JT, Gao CA, y cols.: Acceleration of human prostate cancer growth in vivo by factors produced by prostate and bone fibroblasts. *Cancer Res* 1991; 51:3753-3761.

Graves HC, Sensabaugh GF, Blake ET.: Postcoital detection of male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. *N Engl J Med.*1985; 321:338-343.

Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, y cols.: Carcinoma of the prostate; Value of transrectal sonography to detect extension into the neurovascular bundle. *AJR* 1990; 155:1015-1019.

Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA: The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995; 55:1937-1940.

Isaacs WB, Bova GS, Morton RA, et al: Molecular genetics and chromosomal alterations in prostate cancer. *Cancer* 1995; 75:2004-2012.

Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, y cols.: Screening for prostate cancer: A decision analytic view. *JAMA* 1994; 272:773-780.

Lee FL, Torp-Pedersen ST, Carroll JT, y cols.: Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1989; 34 (Suppl):4-8.

- Mark DH: Mortality of patients after radical prostatectomy: analysis of recent Medicare claims. *J Urol* 1994; 152:896-898.
- McLaren RH, Barrett DM, Zincke H: Rectal injury occurring at radical retropubic prostatectomy for prostate cancer etiology and treatment. *Urology* 1993; 42:401-405.
- McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, y cols.: Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;66:1225-1233.
- Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, y cols.: Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987; 138:92-98.
- Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, y cols.: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139:766-772.
- Ohuri M, Goad JR, Wheeler TM, y cols.: Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994; 152:1843-1849.
- Ohuri M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, y cols.: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol* 1994 a; 152:1714-1720.
- Papsidero LD, Wand MC, Valenzuela LA; y cols.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40:2428-2432.
- Partin AW, Carter HB, Chan DW, y cols.: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143:747-752.
- Partin AW, Yoo JK, Carter HB, y cols.: The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150:110-114.
- Pontes JE, Eisenkraft S, Watanabe H, y cols.: Preoperative evaluation of localized prostatic carcinoma by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1985; 134:289-291.

- Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC: Sexual function following radical prostatectomy: Influence of preservation of neurovascular bundles. *Urol* 1991; 145:998-1002.
- Reiner WG, Walsh PC: An anatomic approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1979; 121:198-200.
- Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis Ca, y cols.: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer: Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990; 323:621-626.
- Rose DP, Boyar AO, Wynder EL: International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986; 58:2363-2371.
- Ross RK, Bernstein L, Judd H y cols.: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:45-48.
- Seidman H, Mushinski MH, Geib SK: Probabilities of eventually developing or dying of cancer: United States 1985. *Cancer* 1985; 35:35-56.
- Shiple WU, Zietman AL, Hanks GE, y cols.: Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: A review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol* 1974; 152:1799-1805.
- Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, y cols.: Familiar patterns of prostate cancer: A case control analysis. *J Urol* 1991; 146: 1305-1307.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, y cols.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909-916.
- Stein A, deKernion JB, Dorey F: Prostatic specific antigen related to clinical status 1 to 14 years after radical retropubic prostatectomy. *Br J Urol* 1991; 67:626-631.
- Stein A, deKernion JB, Smith RB, y cols.: Prostatic specific antigen after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. *J Urol* 1992; 147:942-946.
- Surya BV, Provet J, Johanson K-E, Brown J: Anastomotic strictures following radical prostatectomy: Risk factors and management, *J Urol* 1990; 143:755-758.

BIBLIOGRAFIA

Taylor JD, Homes TM, Swanson GM: Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit. *Cancer* 1994; 73: 1704-1707.

Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, y cols.: Staging of prostate cancer: Results of Radiology Diagnostic Oncology Group Project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology* 1994; 192:47-54.

Walsh PC, Jewett HJ: Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer* 1980; 45(Suppl):1906-1911.

Whitesel JA, Donahue RE, Mani JH, y cols.: Acid phosphatase; Its influence on the management of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1984; 131:70-72.

Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr.: Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991; 67:1091-1096.

Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics, 1995. *Cancer J Clin* 1995; 45: 8-31.

Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, y cols.: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1850-1857.