

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZALEZ

11

P 53 RESPUESTA INMUNOHISTOQUIMICA, EN ASOCIACION CON ESTADIO PATOLOGICO Y SUMA DE GLEASON COMO PREDICTORES DE RECURRENCIA, PROGRESION EN CANCER DE PROSTATA CON TRATAMIENTO QUIRURGICO: PROSTATECTOMIA RADICAL Y HORMONAL: BLOQUEO ANDROGENICO MAXIMO (BAM)

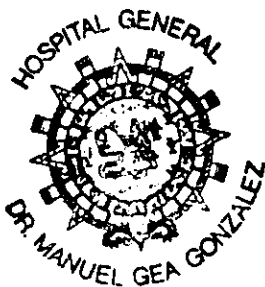
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO UROLOGO

P R E S E N T A :

DR. ARNULFO ESTRADA BARBOSA



27635

MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

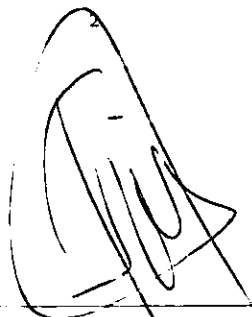
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

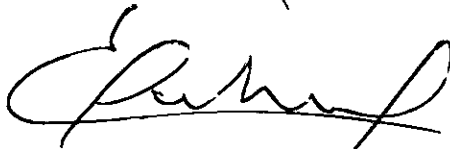
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TITULO

P 53 RESPUESTA INMUNOHISTOQUIMICA, EN ASOCIACIÓN CON ESTADIO PATOLÓGICO Y SUMA DE GLEASON, COMO PREDICTORES DE RECURRENCIA, PROGRESIÓN EN CANCER DE PRÓSTATA CON TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: PROSTATECTOMIA RADICAL Y HORMONAL : BLOQUEO ANDROGENICO MÁXIMO (BAM).



DR. FRANCISCO CALDERON FERRO
PROF. TITULAR DEL CURSO



DR. CARLOS PACHECO GAHLER
INVESTIGADOR RESPONSABLE

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. HECTOR VILLAREAL VELARDE
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE
INVESTIGACION

DRA. MARIA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS
DIRECTORA DE INVESTIGACION

INDICE

	PAGINA
1. TITULO	1
2. HOJA DE FIRMAS	2
3. INDICE	3
4. DEDICATORIA	4
5. INVESTIGADORES	5
6. INTRODUCCIÓN	6
7. ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA	7-16
8. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	17
9. JUSTIFICACIÓN	18
10. OBJETIVOS	19
11. HIPÓTESIS	20
12. DISEÑO	21
13. MATERIAL Y METODO	22-24
14. HOJA DE CAPTURA DE DATOS	25
15. RESULTADOS	26-28
16. DISCUSIÓN	30-32
17. CONCLUSIONES	33
18. BIBLIOGRAFÍA	34-35
19. ANEXO	

DEDICATORIA

DEDICO ESTA OBRA A LAS DOS PERSONAS MAS IMPORTANTES EN MI VIDA :

A MI ESPOSA CLAUDIA A QUIEN AMO , POR SU AMOR , COMPRESIÓN, APOYO, POR EL TIEMPO ROBADO A NUESTRA RELACION , NO SERIA POSIBLE EL LLEGAR A LA META FINAL Y AL PREÁMBULO DE MI CARRERA. GRACIAS

A MI MADRE QUE SIN SU AMOR, APOYO E INSPIRACIÓN QUE ME CAUSA NO SERIA POSIBLE EL LLEGAR A LA META.

A MIS HERMANOS POR SU APOYO MORAL

A MIS PROFESORES DE CURSO Y COMPAÑEROS DE GRADO

INVESTIGADORES

RESPONSABLE : DR CARLOS PACHECO GAHLER

PRINCIPAL : DR ARNULFO ESTRADA BARBOSA

TITULAR DEL CURSO : DR FRANCISCO CALDERON FERRO

ASOCIADO: DRA SARA PARRAGUIRRE MARTINEZ

**SEDE: DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA Y PATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ S.S.**

INTRODUCCIÓN

LA PROGRESIÓN DE LA MEDICINA ES IMPORTANTE EVOLUCIONAR CONJUNTAMENTE EN EL ASPECTO DE LA EVALUACIÓN BIOMOLECULAR DEL PACIENTE, POR MEDIO DE MARCADORES Y RESPUESTAS INMUNOQUÍMICAS PARA DETERMINAR LA SECUENCIA CELULAR EN PACIENTES CON CÁNCER GENITO URINARIO, ANTES DE LA PRESENTACIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON UNA INCIDENCIA CRECIENTE, INICIALMENTE EXPONENCIAL Y ACTUALMENTE CON ESTABILIZACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE PACIENTES CON PRESENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTADIO ÓRGANO CONFINADO CON PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO CURATIVO Y PRONÓSTICO DE VIDA (MEJOR CALIDAD) CON LA POSIBILIDAD DE CURABILIDAD.

ANTE EL DESCONOCIMIENTO DE LA HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA POR SU RESPUESTA AGRESIVA EN ALGUNOS PACIENTES CON GRADO NUCLEAR BAJO, CON ESPERANZA DE SOBREVIVENCIA Y CURABILIDAD ALTA CON TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS INICIALES, PROGRESAN RÁPIDAMENTE A ENFERMEDAD SISTÉMICA, CON MORTALIDAD EN UN RANGO DE 2 AÑOS POSTERIORES.

LA NECESIDAD DE TENER CRITERIOS PARA EVALUAR Y DETERMINAR LOS GRUPOS DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE PROGRESAR CON ENFERMEDAD SISTÉMICA A PESAR DE TRATAMIENTO OPORTUNO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, SURGE LA INQUIETUD DE INVESTIGAR SI ALGUNOS DE LOS MARCADORES TUMORALES EXISTENTES COMO ES LA EXPRESIÓN DE LA MUTACIÓN DE P53 EN ASOCIACIÓN CON NIVELES DE APE, SUMA DE GLEASON >7 Y ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS Y ÓRGANOCONFINADOS.

ES CONOCIDA LA PROPIEDAD DE P53 PRIMITIVO PARA PERMITIR LA REGENERACIÓN DEL DNA DAÑO EN PROCESOS CARCINOGENICOS DE REPLICACIÓN RÁPIDA Y LENTA COMO ES EL CASO DE CÁNCER DE PRÓSTATA ÓRGANOCONFINADO Y MODERADA CUANDO SE ENCUENTRA YA FUERA DE LA GLÁNDULA, ES IMPORTANTE RECALCAR QUE LA VIDA MEDIA CORTA DE ESTE ONCOSUPRESOR Y LA CONDENSACIÓN Y VIDA LARGA DE LA MUTACIÓN DEL MISMO CON DETERIORO DE LA REPARACIÓN DEL DNA DAÑADO CON SUBSECUENTE ONCOGENESIS Y TAMBIÉN LE CONFIERE UNA PROPIEDAD DE QUIMIORESISTENCIA A LA CÉLULA CÁNCEROSA EN ALGUNAS NEOPLASIAS COMO ES EL CÁNCER DE PRÓSTATA

POR OTRA PARTE LA APOPTOSIS CELULAR PROGRAMADA SE ALTERA CON POTENCIAL DE CARGA TUMORAL IMPORTANTE EN LOS PACIENTES Y PROGRESIÓN A ESTADIOS DE HORMOINDEPENDENCIA, POR AUSENCIA DE RECEPTORES ANDROGENICOS A NIVEL CELULAR Y CRECIMIENTO TUMORAL DESORDENADO.

LA FINALIDAD DEL PRESENTE ESTUDIO ES EVALUAR LAS CUALIDADES PRONÓSTICAS DE LA DETERMINACIÓN DE P53 EN PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO Y AVANZADO, CON LA FINALIDAD DE ESTABLECER GRUPOS DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN O RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD.

ANTECEDENTES

EL CÁNCER DE PRÓSTATA REPRESENTA EL CÁNCER MÁS FRECUENTE EN EL SEXO MASCULINO EN NUESTRO PAÍS, ASÍ COMO EL 12.1% DEL TOTAL DE CÁNCER EN EL HOMBRE, Y OCUPA EL 4to LUGAR GENERAL DE FRECUENCIA DESPUÉS DEL CÁNCER DE CERVICOUTERINO, MAMA, LINFOMA. ES LA CAUSA NUMERO 1 DE CONSULTA EN UROLOGÍA. (1)

AUNQUE EL CÁNCER DE PRÓSTATA REPRESENTA UNO DE LOS TUMORES MÁS FRECUENTES EN LA POBLACIÓN MASCULINA DE CIERTOS PAÍSES, SU EPIDEMIOLOGÍA ES MAL CONOCIDA. EL ANÁLISIS DE LOS DATOS DE INCIDENCIA EN ALGUNOS PAÍSES MUESTRA UNA IMPORTANTE VARIACIÓN GEOGRÁFICA. (2)

LA INCIDENCIA DE ESTA NEOPLASIA ES MUY ELEVADA EN AMÉRICA DEL NORTE, ESCANDINAVIA; INTERMEDIA EN AMÉRICA CENTRAL, DEL SUR Y EN LOS PAÍSES EUROPEOS DEL ESTE Y DEL SUR, Y MUY BAJA EN PAÍSES ORIENTALES. EL ESTUDIO DE LOS DATOS DE MORTALIDAD PUBLICADOS PARA 42 PAÍSES MUESTRA IGUALMENTE UNA VARIACIÓN GEOGRÁFICA IMPORTANTE A TRAVÉS DEL MUNDO. (3). LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN POBLACIONES DE MIGRANTES PARECEN CONFIRMAR ESTAS VARIACIONES, UN ESTUDIO EFECTUADO EN JAPÓN QUE LOS INMIGRANTES DE PRIMERA GENERACIÓN A LOS ESTADOS UNIDOS TUVIERON UNA TASA DE MORTALIDAD SUPERIORE POR CÁNCER DE PRÓSTATA COMPARATIVAMENTE A LOS RESIDENTES EN JAPÓN (4). RESULTADOS SIMILARES SE HAN OBSERVADO EN LOS POLINESES INMIGRANTES EN LOS ESTADOS UNIDOS. ASÍ MISMO LA FRECUENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA VARIA CON LA EDAD Y CON LA RAZA. EL AUMENTO DE LA TASA DE INCIDENCIA ESPECÍFICA CON LA EDAD ES MÁS IMPORTANTE PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA QUE PARA CUALQUIER OTRO CÁNCER (4). EN LO QUE CONCIERNE A LA RAZA LAS TASAS DE INCIDENCIA DE NITRO DE LOS REGISTROS DE CÁNCER EN LOS ESTADOS UNIDOS SON DOS VECES MÁS ELEVADAS EN LA POBLACIÓN NEGRA QUE EN LA BLANCA (2). EL CÁNCER DE LA PRÓSTATA ES EL CÁNCER MÁS COMUN EN EL HOMBRE AMERICANO, DESPUÉS DEL CÁNCER DE PULMÓN, Y LA SEGUNDA CAUSA DE MUERTE DESPUÉS DE ESTE, EN LOS ESTADOS UNIDOS Y ALGUNOS PAÍSES DE EUROPA. LA SOCIEDAD AMERICANA DE CÁNCER ESTIMA QUE 185,000 HOMBRES FUERON DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN 1998, Y 39,200 MORIRÁN POR ESTA ENFERMEDAD (5). EN LA ÚLTIMA DÉCADA SE ESTIMA UNA INCIDENCIA ANUAL DE CÁNCER DE PRÓSTATA DE 85,000 NUEVOS CASOS EN EUROPA Y MORTALIDAD POR AÑO DE 35,000 HOMBRES (6). DURANTE LOS 5 AÑOS PREVIOS A 1992 FUE DRAMÁTICO EN INCREMENTO DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTADOS UNIDOS, ESTO COINCIDIÓ CON LA INTRODUCCIÓN DEL APE (Ag. PROSTATICO ESPECÍFICO). A PARTIR DE 1992 LA INCIDENCIA ANUAL DECLINA 11% ANUAL Y CONTINUA EN DECREMENTO (7-8). EL PORCENTAJE DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA A CAMBIADO EN LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS EN LOS ESTADOS UNIDOS. DESPUÉS DEL INCREMENTO ESTABLECIDO DE 1973-1990, EL PORCENTAJE DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA ES DE 6.3% PARA EL PERÍODO DE 1991-95. LA MORTALIDAD PARA HOMBRES > 75 AÑOS ES DE 7.4%. EL GRUPO ETARIO DE 75 AÑOS O MÁS CONTIENE LOS 2/3 DEL TOTAL DE MUERTES POR CÁNCER DE PRÓSTATA (9). EL CÁNCER DE PRÓSTATA ES UN PROBLEMA DE SALUD SIGNIFICATIVO, VIRTUALMENTE TODOS LOS ESPECIALISTAS EN SALUD PÚBLICA CONSIDERAN AL CÁNCER DE PRÓSTATA COMO UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA. DURANTE LAS ÚLTIMAS DOS DÉCADAS EL PORCENTAJE DE INCIDENCIA AUMENTO DRAMÁTICAMENTE PARA CÁNCER DE PRÓSTATA CON AJUSTE DE EDAD PARA TODOS LOS HOMBRES (7). EL PORCENTAJE DE INCREMENTO ES LINEAL EN EL PERÍODO DE 1973-86 Y EXPONENCIAL DE 1987-92. DURANTE LOS 5 AÑOS PREVIOS A 1992 SE INCREMENTO UN 84% EL CÁNCER DE PRÓSTATA EN LOS ESTADOS UNIDOS, LA TASA DE 102.9 CASOS POR 100,000 HABITANTES PASA 189.4 NUEVOS CASOS. DESPUÉS DE 1994 LA INCIDENCIA DE CASOS NUEVOS RETORNO AL PORCENTAJE PREVIO, SE CONSIDERA ESTE FENÓMENO ASOCIADO A LA INTRODUCCIÓN DEL APE. (8)

DIFERENTES RIESGOS HAN SIDO EVOCADOS, SIN EMBARGO, EL NÚMERO DE ENCUESTAS EPIDEMIOLOGICAS REALIZADAS ES POBRE Y LOS RESULTADOS CONTROVERTIDOS. DE CUALQUIER MANERA PODEMOS CLASIFICAR LOS RIESGOS ENCONTRADOS EN 8 GRUPOS.

1. FACTORES DIETÉTICOS (OBESIDAD)
2. FACTORES SEXUALES
3. FACTORES HORMONALES
4. HIPERPLASIA PROSTATICA
5. VIRUS
6. AMBIENTALES
7. RELIGIÓN
8. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

PARECIERA SER QUE EL SOBRE PESO ES UN FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE PRÓSTATA EN ASOCIACIÓN CON INGESTA DE GRASAS Y HUEVO EN DEMASÍA. LAS IMPORTANTES VARIACIONES GEOGRÁFICAS, ASÍ COMO LOS DATOS DE INCIDENCIA EN LAS POBLACIONES DE INMIGRANTES HAN SUGERIDO LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES ALIMENTICIOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA. SE HA PUESTO DE MANIFIESTO UNA CORRELACION POSITIVA ENTRE LA MORTALIDAD POR CA DE PRÓSTATA Y EL CONSUMO DE GRASAS ALTO POR PERSONA EN 40 DIFERENTES PAISES, ASÍ MISMO CONSUMO DE CARNE DE RES, LACTEOS, HUEVO Y DE GRASAS EN LOS ESTADOS UNIDOS (7,8). UN ESTUDIO DE COHORTES EN MAS DE 100,000 HABITANTES HOMBRES SEGUIDOS DURANTE 10 AÑOS PUSO EN EVIDENCIA UNA DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON EL CONSUMO DE LEGUMBRES VERDES Y AMARILLAS (5,6). EL TEMA DE LA RELACION ENTRE FACTORES DE LA DIETA Y EL CÁNCER DE PRÓSTATA PLANTEADO NUMEROSAS CONTROVERSIAS. MUCHOS PARECEN INDICAR QUE EXISTE UNA ESTRECHA CORRELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE GRASAS Y LA APARICIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICO (6,7). EL INCREMENTO DE LA INCIDENCIA Y LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA PARECE SER PARALELO AL INCREMENTO DEL CONSUMO DE GRASAS EN LA POBLACIÓN DE LOS ESTADOS UNIDOS CON LOS ÍNDICES DE CONSUMO DE PRODUCTOS LACTEOS Y CARNES ROJAS REVELAN LAS MÁS ALTAS TASAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA AJUSTADOS POR EDAD (6,7). LAS GRASAS PUEDEN MODULAR DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS NORMALES Ó CARCINOMATOSAS DE LA PRÓSTATA Ó PUEDEN ACTUAR DE UNA FORMA PERMISIVA PARA INCREMENTAR LA SUSCEPTIBILIDAD DE ESTAS CÉLULAS A LA ESTIMULACIÓN ADICIONAL. LAS GRASAS CONTENIDAS EN LA DIETA TAMBIEN PUEDEN ACTUAR COMO AGENTES PROMOTORES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA AL AFECTAR EL MEDIO HORMONAL CELULAR. POLIARD Y LUCKERT OBSERVARON QUE LAS GRASAS PARECEN DISMINUIR EL TIEMPO REQUERIDO PARA LA INDUCCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN POR LA TESTOSTERONA EN DETERMINADAS CEPAS DE RATAS (8,9). LOS NIVELES MAYORES DE BETA-CAROTENOS PARECEN DEPENDER DE LA INGESTA DE VITAMINA A Y SE HAN ASOCIADO CON REDUCCIÓN DE DE LA INCIDENCIA DE CIERTAS NEOPLASIAS (9,10) EL CONSUMO DE CANTIDADES CRECIENTES DE CARBOHIDRATOS REFINADOS TAMBIEN SEA CONSIDERADO COMO UN FACTOR CAUSAL.

LOS FACTORES SEXUALES, ALGUNOS ESTUDIOS HAN DEMOSTRADO QUE EL RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA NO ESTA RELACIONADO CON EL EDO MARITAL, ALGUNOS AUTORES SUGIERE AUMENTO DE RIESGO EN ASOCIACIÓN CON EL NUMERO DE PAREJAS SEXUALES. LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA PARECEN TENER MAYOR LIBIDO QUE LOS INDIVIDUOS CONTROLES, Y SIN EMBARGO TIENE MENOR ACTIVIDAD SEXUAL, TIENEN EL PRIMER COITO A EDADES MAS TARDIAS. LA MORTALIDAD DIRECTAMENTE ASOCIADA CON CÁNCER DE PRÓSTATA Y EL EDO CIVIL SE PRESENTA EN EL SIGUIENTE ORDEN DECRECIENTE SOLTERO, CASADO, VIUDO, DIVORCIADO (7,8). LOS DATOS CONCERNIENTES A LA ACTIVIDAD SEXUAL Y SU RELACION CON EL CÁNCER DE PRÓSTATA SON VAGOS. DIFERENTES ESTUDIOS HAN DEMOSTRADO UN INCREMENTO DEL RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN VARONES QUE HAN DESARROLLADO UNA ACTIVIDAD SEXUAL FRECUENTE Y PRECOZ. LA POSIBLE ASOCIACIÓN ENTRE CÁNCER DE PRÓSTATA Y LA ACTIVIDAD SEXUAL TEMPRANA PODRIA DAR UNA IDEA ACERCA DEL PAPEL QUE DESEMPEÑAN LOS ANDRÓGENOS (8,9). LA EXPOSICIÓN PREVIA A ENFERMEDADES DE TRNSMISION SEXUAL Y UN NUMERO ELEVADO DE PAREJAS SEXUALES SON FACTORES APARENTEMENTE QUE CONLLEVAN UN MAYOR RIESGO (9,10).

COMO YA SE MENCIONO, UNA DE LAS POCAS COSAS QUE SE SABEN ACERCA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA ES QUE LOS ANDRÓGENOS SON NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE LAS CELULAS PROSTATICAS NORMALES, HIPERPLASICAS BENIGNAS Y NEOPLÁSICAS. LOS EUNUCOS CASTRADOS ANTES DE LA PUBERTAD CORREN RIESGO MINIMO DE DESARROLLAR DE CÁNCER DE PRÓSTATA (10,11). SIN EMBARGO SE IGNORA EL PAPEL EXACTO QUE DESEMPEÑAN LOS ANDRÓGENOS EN EL PROCESO CARCINOGENICO. PODRIAN FUNCIONAR COMO INICIADORES DEL PROCESO NEOPLÁSICO O DESEMPEÑAR EN PAPEL FACILITADOR DEBIDO A QUE SE ENCARGAN DE MANTENER TANTO EL EPTHELIO PROSTATICO NORMAL COMO A LAS CELULAS CARCINOMATOSAS DE LA PRÓSTATA. LOS ESTUDIOS HAN ARROJADO RESULTADOS CONTRADICTORIOS EN CUANTO AL INCREMENTO O LA REDUCCIÓN DE LA TESTOSTERONA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA (11,12). GLANTZ HA SUGERIDO DE QUE LA MENOR CANTIDAD DE TUMORES OCULTOS DE LA PRÓSTATA HALLADA EN MUESTRAS DE AUTOPSIA DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA SERIA SECUNDARIA A LA DISMINUCIÓN DE NIVELES CIRCULANTES DE TESTOSTERONA O AL INCREMENTO DEL NIVEL DE ESTRÓGENOS CIRCULANTES (10,11). TAMBIEN SE HAN INFORMADO TASAS INFERIORES DE CÁNCER DE PRÓSTATA CLINICO EN VARONES CON CIRROSIS HEPÁTICA (11). ES PROBABLE QUE LOS ESTRÓGENOS NO TENGAN UN EFECTO DIRECTO, PERO PODRIAN ACTUAR INHIBIENDO LA LIBERACIÓN DE HORMONA LUTEINIZANTE Y FINALMENTE DAR COMO RESULTADO UNA REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE ANDRÓGENOS.

PARADÓJICAMENTE, LA CONCENTRACIONES DE TESTOSTERONA SERICA PARECEN DISMINUIR CON LA EDAD, MIENTRAS QUE LA INCIDENCIA DE CANCER DE PRÓSTATA SE INCREMENTA. LOS FACTORES HORMONALES, SE BASAN EN TRES HECHOS: 1. PRESENCIA DE RECEPTORES PARA HORMONAS ESTEROIDEAS EN EL TEJIDO DEL CANCER PROSTATICO; 2. ÉXITO DE LA ESTROGENOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PRÓSTATA; 3. INDUCCIÓN DEL CANCER DE PRÓSTATA EN ANIMALES POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE HORMONAS SEXUALES MASCULINAS (11,12). LA INFLUENCIA DE FACTORES HORMONALES EN EL DESARROLLO DE L CANCER . EN SISTESIS, NO SE HAN OBSERVADO PATRONES CONSTANTES DE LOS NIVELES HORMONALES EN LOS PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA. LA MAYOR PARTE DE LOS DATOS NO PUEDEN DEMOSTRAR NINGUNA CORRELACION ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE LOS NIVELES CIRCULANTES DE TESTOSTERONA Y EL RIESGO DE DESARROLLAR LA FORMA PROGRESIVA U OCULTA DE LA ENFERMEDAD. LOS ANDROGENOS SIMPLEMENTE SERVIRAN PARA MANTENER EL EPITELIO PROSTATICO O PARA INCREMENTAR LA SUSCEPTIBILIDAD CELULAR A LOS FACTORES INDUCTIVOS EXTERNOS INVOLUCRADOS EN EL PROCESO NEOPLÁSICO. TAMBIEN PODRÍAN MANTENER LAS CELULAS CARCINOMATOSAS UNA VEZ QUE SE HA PRODUCIDO LA TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA (12,13).

LA EVIDENCIA DE QUE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (HPB) SE RELACIONA CON EL CANCER DE PROSTATANO ES CONCLUYENTE. ES PROBABLE QUE NO EXISTA UNA RELACION DIRECTA Y NO SE HAN HALLADO EVIDENCIA DE QUE EL DESARROLLO DE HPB CONDUZCA AL CANCER DE PRÓSTATA. LA MAYOR PARTE DE LOS CANCERES DE PRÓSTATA APARECEN EN LA ZONA PERIFERICA DE LA GLANDULA, SEPARADO DE LAS REGIONES QUE DAN ORIGEN A LA HPB. SIN EMBARGO, LOS ULTIMOS DATOS DE Mc NEAL Y COLABORADORES INDICAN QUE LOS TUMORES EN ESTADIO A SE PUEDEN LOCALIZAR PRINCIPALMENTE EN LA PORCION ANTERIOR DE LA GLANDULA E INVADIR EL ESTROMA FIBROMUSCULAR Y LOS NÚDULOS DE HPB LA UNICA ASOCIACIÓN DEFINIDA QUE PARECE EXISTIR ENTRE LA HPB Y EL CANCER DE PRÓSTATA ES QUE AMBAS AFECTACIONES REQUIEREN DE ESTIMULACIÓN ANDROGENICA (12,13).

LOS VIRUS HAN SIDO IMPLICADOS COMO PROMOTORES DE LA TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA. SE HA POSTULADO QUE CIERTOS NUMEROS DE VIRUS DNA DESEMPEÑARIAN UN PAPEL EN EL DESARROLLO DEL CANCER DE PRÓSTATA. SE HAN HALLADO HERPES SIMPLE TIPO II EN EVALUACIÓN DE CELULAS NEOPLÁSICAS DE PRÓSTATA HUMANA EVALUADA CON MICROGRAFIA ELECTRONICA. LAS INMUNOGLOBULINAS ANTIHERPES SIMPLE TIPO II SE HALLARON CON MAYOR FRECUENCIA EN LOS PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA QUE EN INDIVIDUOS CON HPB. EL HÉRTOMEGALOVIRUS (CMV) SE HAN ENCONTRADO EN EL SEMEN HUMANO. LA ACTIVIDAD DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA TAMBIEN SE HA DESMOSTRADO EN EL TEJIDO PROSTATICO NEOPLÁSICO EN HOMBRES CON CANCER DE PRÓSTATA Y PODRIA PROPORCIONAR EVIDENCIA INDIRECTA CON RESPECTO AL PAPEL QUE DESEMPEÑAN LOS VIRUS RNA. LA PRESENCIA DE ANTIGENO P21 DEL ONCOGEN H-ras EN EL TEJIDO PROSTATICO CANCEROSO, PROPORCIONA MAS EVIDENCIA A FAVOR DE ORIGEN VIRAL (10)

ES PROBABLE QUE ESTE SEA UNO DE LOS TEMAS MAS ENIGMÁTICOS CON RESPECTO A LA EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE PROSTAT, EN ESPECIAL CUANDO SE CONSIDERAN LOS DATOS DE MIGRACIÓN PREVIAMENTE EXAMINADOS. LAMENTABLEMENTE, ES IMPOSIBLE EVALUAR TODOS LOS FACTORES EXTERNOS QUE PODRÍAN DESEMPEÑAR UN PAPEL EN EL DESARROLLO DEL CANCER DE PRÓSTATA DIFERENTES OCUPACIONES PARECEN ACARREAR UN MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR CANCER DE PRÓSTATA, ENTRE ELLAS SE ENCUENTRA LAS DE LOS PINTORES, LOS TRABAJADORES GRAFICOS, LOS TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA DEL CAUCHO, DE LA INDUSTRIA TEXTIL, MECÁNICOS, TRABAJADORES FORESTALES, EMPLEADOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO-FARMACEUTICA Y LOS GRANJEROS. OBTIVAMENTE NO SE IDENTIFICA NINGUN FACTOR AISLADO O GRUPO DE FACTORES QUE EXPLIQUE LA MAYOR INCIDENCIA EN LOS VARONES EMPLEADOS EN ESTOS CAMPOS LABORALES, TAN DIVERSOS (12,13).

EN LOS ESTADOS UNIDOS LA TASA DE MORTALIDAD MAS ELEVADA POR CANCER DE PRÓSTATA SE HA OBSERVADO ENTRE LOS VARONES PROTESTANTES. LOS CATÓLICOS PARECEN TENER UNA TASA DE MORTALIDAD INTERMEDIA, LOS JUDIOS LA MAS BAJA. ESTO PODRIA DEBERSE A QUE LA MAYORIA DE LOS JUDIOS ESTADOUNIDENSES PROVIENE DEL ESTE DE EUROPA. ES INTERESANTE SEÑALAR QUE LOS MORMONES, CON SU PARTICULAR ESTILO DE VIDA TENDEN MENOR TASAS DE MORTALIDAD MAS BAJAS (16)

SE HA DEMOSTRADO TENDENCIA FAMILIAR AL CANCER DE PRÓSTATA. TAMBIEN SE HA INFORMADO UN INCREMENTO DEL RIESGO DE CANCER DE COLON Y MAMA. PESE A QUE NO SE HA PODIDO ESTABLECER UN HAPLOTIPO HLA ESPECIFICO ASOCIADO CON EL DESARROLLO DE CANCER DE PRÓSTATA PROGRESIVO, LOS VARONES CON SANGRE TIPO A PARECEN CORRER UN RIESGO MAYOR. VARIOS ESTUDIOS HAN DEMOSTRADO UN INCREMENTO DE DE 3 A 4 VECES EN LA INCIDENCIA, LA TASA DE MORTALIDAD ESPECIFICA DE LA ENFERMEDAD, O AMBAS, EN PARIENTES DE 1er GRADO DE VARONES CON CANCER. ESTO PARECE SER PARTICULARMENTE CIERTO CUANDO LA NEOPLASIA APARECE EN VARONES MAS JÓVENES. EN OTRAS PALABRAS, ALGUNOS VARONES PODRIAN TENER CELULAS EPITELIALES PROSTATICAS CON UNA DISPOSICIÓN GENETICA PROGRAMADA PREVIAMENTE PARA TRANSFORMACIÓN CARCINOGENICA. SIN EMBARGO, PODRIA SER NECESARIA LA EXPOSICIÓN A MULTIPLES FACTORES AMBIENTALES ANTES DE LA APARICION DE CLONES NEOPLÁSICOS. LOS FACTORES GENETICOS TAMBIEN PODRIAN ACTUAR MODIFICANDO LA SUSCEPTIBILIDAD DE LAS CELULAS A ESTAS INFLUENCIAS EXTERNAS (17,18).

PESE A QUE SON MUCHOS LOS FACTORES QUE PUEDEN INCIDIR EN EL DESARROLLO Y EL CRECIMIENTO ULTERIOR DEL CANCER DE PRÓSTATA, NO SE HA IDENTIFICADO NINGUNA ENTIDAD ESPECIFICA QUE INCREMENTE CLARAMENTE EL RIESGO. LOS DATOS DERIVADOS DE LOS ESTUDIOS DE MIGRACIÓN INDICAN CON CLARIDAD QUE LOS FACTORES AMBIENTALES Y DIETETICOS PODRIAN DESEMPEÑAR UN PAPEL CLAVE, NO ES NECESARIAMENTE EN EL DESARROLLO INICIAL DEL CANCER DE PRÓSTATA MAS BIEN EN LA ALTERACIÓN DE LA PATOLOGÍA HACIA UNA FORMA BIOLOGICAMENTE MAS ACTIVA. EVIDENTEMENTE ES NECESARIO REALIZAR MUCHOS MAS ESTUDIOS PARA IDENTIFICAR LAS VARIABLES INVOLUCRADAS Y DETERMINAR SU CONTRIBUCIÓN EXACTA AL PROCESO NEOPLÁSICO. ESTA ESTRATEGIA PODRIA PERMITIR QUE LOS MEDICOS ESTRUCTURARAN INTERVENCIONES DESTINADAS A REDUCIR EL RIESGO DE DESARROLLAR CANCER DE PRÓSTATA (16,17).

LA HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE PRÓSTATA ES UN TEMA EXTREMADAMENTE COMPLEJO. LO UNICO QUE SE SABE CON CIERTO GRADO DE CERTeza ES QUE EL CANCER DE PRÓSTATA DEBE COMENZAR COMO UNA ENFERMEDAD LOCALIZADA DURANTE SUS FASES INICIALES DE SU DESARROLLO. SI BIEN ESTA PUEDE SER UNA AFIRMACIÓN SUMAMENTE SIMPLISTA, EL HECHO ES QUE SE CONOCE MUY POCO ACERCA DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO DEL CANCER DE PRÓSTATA EN ESTADIOS TEMPRANOS. EXISTEN MUY POCOS ESTUDIOS EN LOS QUE SE HAYA CONTROLADO A PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA NO TRATADOS. DE MODO SIMILAR, NO SE DISPONE DE EVALUACIONES PROSPECTIVAS AL AZAR DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DEL CANCER DE PRÓSTATA QUE UTILICEN CONTROLES NO TRATADOS, A DEBIDO A CUESTIONES ETICAS Y MORALES. LA ENFERMEDAD DETECTADA EN ESTADIOS TEMPRANOS SE TRATA QUIRÚRGICAMENTE, O MEDIANTE RADIOTERAPIA. LA INFORMACIÓN DISPONIBLE PROVIENE DE UN PUÑADO DE ESTUDIOS QUE SE HAN CONTROLADO A PACIENTES NO TRATADOS DURANTE PERIODOS VARIABLES. SIN EMBARGO, LA MAYORIA DE LOS PACIENTES HABIAN RECIBIDO ALGUNA FORMA DE TRATAMIENTO PALLATIVO EN ALGUN MOMENTO DE SU EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD. LA VERDADERA HISTORIA NATURAL DE UN CANCER ESTA REPRESENTADA POR EL COMPORTAMIENTO DEL TUMOR APARTIR DEL MOMENTO DE LA TRANSFORMACIÓN CELULAR, CON LA APARICION RESULTANTE DE CELULAS NEOPLÁSICAS, HASTA EL FALLECIMIENTO DEL HUESPEC NO TRATADO. LA MAYOR PARTE DE LOS QUE SABEMOS DEL CRECIMIENTO, DESARROLLO Y PROGRESIÓN DEL CANCER DE PRÓSTATA SE DEDUJO APARTIR DE LOS DATOS INDIRECTOS DISPONIBLES (15). SE PLANTEAN TRES TEMAS CLAVES CON RESPECTO A LA HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE PRÓSTATA. EN PRIMER LUGAR ¿CUALES SON LOS FACTORES Y SUCESOS QUE CONDUCEN A LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA?, SEGUNDO ¿COMO Y CUANDO OCURRE LA TRANSFORMACIÓN DE LA ENFERMEDAD OCULTA A LA CLÍNICA MANIFIESTA?, POR ULTIMO ¿CUAL ES LA HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE PRÓSTATA?. ES PROBABLE QUE EL POTENCIAL BIOLÓGICO Y LA HISTORIA NATURAL DE CADA CANCER DE PRÓSTATA REPRESENTA EL RESULTADO FINAL DE UN A SERIE DE FACTORES. ESTOS COMPRENDEN CIERTAS PROPIEDADES INTRINSECAS QUE PODRIAN ESTAR GENÉTICAMENTE DETERMINADAS. ADEMÁS DIFERENTES INFLUENCIAS CARCINOGENICAS EXTRINSECAS PODRIAN INFLUIR LA COMPOSICIÓN GENETICA DE ESTAS CELULAS Y DAR COMO RESULTADO LA TRANSFORMACIÓN A UNA FORMA MAS MALIGNA (14,15). ACTUALMENTE SE SOSTIENE DOS TEORIAS DIFERENTES ACERCA DEL DESARROLLO Y LA PROGRESIÓN DEL CANCER DE PRÓSTATA. UNA DE ELLAS, ESTABLECIDA POR STAMEY, SOSTIENE QUE CUANDO SE DETECTA UN CANCER DE PRÓSTATA HISTOLOGICO U OCULTO TODAS LAS CELULAS YA HAN COMPLETADO LOS PASOS NECESARIOS PARA PRODUCIR UN TUMOR TOTALMENTE MALIGNOS Y BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS. POR LO TANTO, TODO LO QUE NECESITA LA POBLACIÓN DE CELULAS

CARCINOMATOSAS PARA PROGRESAR Y PRODUCIR METASTASIS ES TIEMPO SUFICIENTE PARA QUE EL TUMOR SE DUPLIQUE INCREMENTE SUS VOLUMEN (16). ADEMÁS, LA FORMA HISTOLÓGICA DE LA ENFERMEDADES SIMPLEMENTE CANCER DE PRÓSTATA QUE SE DETECTA EN LOS ESTADIOS TEMPRANOS DE DESARROLLO Y PROGRESIÓN. EN OTRAS PALABRAS, CUANDO EL CANCER DE PRÓSTATA SE DIAGNOSTICA EN VARONES DE 80 AÑOS, ESTO SIGNIFICA QUE LA ENFERMEDAD COMENZO TARDIAMENTE EN LA VIDA DEL PACIENTE. Mc NEAL Y STAMEY HAN SEÑALADO QUE LA DUPLICACIÓN DEL CANCER DE PRÓSTATA ES UN PROCESOS RELATIVAMENTE LENTO CON RESPECTO A OTROS CANCERES. ESTOS AUTORES HAN POSTULADO QUE PASARIAN APROXIMADAMENTE 10 AÑOS ENTRE LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA Y EL DESARROLLO DE UN TUMOR CON VOLUMEN DE 1cm. SI LA TEORIA MENCIONADA ES CORRECTA, EL TIEMPO SERIA EL UNICO FACTOR DE CONTROL Y LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE CANCER DE PRÓSTATA SERIA LA MISMA EN DIFERENTES POBLACIONES, SUPONIENDO QUE INCIDENCIA DE ENFERMEDAD HISTOLÓGICA Y LAS EXPECTATIVAS DE VIDA DE LAS POBLACIONES FUERAN SIMILARES. UNA SEGUNDA TEORIA SUGIERE QUE NO TODOS LOS TUMORES DIAGNOSTICADOS HISTOLÓGICAMENTE HAN SUFRIDO TODOS LOS PASOS DE TRANSFORMACIÓN NECESARIOS PARA PRODUCIR CANCERES CLÍNICAMENTE EVIDENTES. PUEDE QUE SE NECESARIO LA EXISTENCIA DE OTROS FACTORES PARA DETERMINAR EL CRECIMIENTO Y LA PROGRESIÓN DEL TUMOR (17). SI ESTOS ES VERDAD, LA ENFERMEDAD OCULTA O HISTOLÓGICA PUEDE APARECER A CUALQUIER EDAD Y PERMANECER INACTIVA DURANTES PERIODOS INDEFINIDOS. ESTOS TUMORES PUEDEN SUFRIR FINALMENTE TRANSFORMACIONES ADICIONALES QUE PRODUCEN UNA FORMA BIOLÓGICAMENTE MAS ACTIVA (14).

EL INCREMENTO EN LA DETECCIÓN DEL CANCER DE PRÓSTATA EN UN ESTADIO TEMPRANO SE DEBE A MODALIDADES DIAGNOSTICAS TALES COMO TACTO RECTAL Y EL APE. UNA DE LAS PREMISAS DE LA DETECCIÓN PRECOZ ES DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD ANTES DE PROGRESAR A UNA FORMA METASTASICA. POR LO TANTO, EL OBJETIVO FINAL DE TODO PROGRAMA DE DETECCIÓN DEBERIA CONSISTIR EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDADES PEFICICA POR CANCER. SIN EMBARGO, EL NUMERO DE CARCINOMAS DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE MANIFIESTOS REPRESENTAN UNA FRACCION DEL NUMERO TOTAL DE VARONES QUE PADECEN LA ENFERMEDAD. POR ENDE EL TEMA PRINCIPAL PODRIA NO SER QUIEN PADECEN LA ENFERMEDAD SINO, AQUELLOS QUE PADECEN, QUIEN CORRE EL RIESGO DE CRECIMIENTO TUMORAL Y PROGRESIÓN. ES LÓGICO SUPONER QUE TODAS LAS VARIABLES QUE CONTRIBUYEN A PREDECIR EL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DE CADA CASO DE CANCER DE PRÓSTATA SERIAN DE GRAN UTILIDAD PARA LOS MEDICOS (17). LA EDAD PODRIA DESEMPEÑAR UN PAPEL EN LA HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE PRÓSTATA DADO QUE QUE LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD AUMENTA CON LA EDAD. SIN EMBARGO VARIOS INVESTIGADORES HAN SUGERIDO QUE LOS VARONES MAS JÓVENES PODRIAN PRESENTAR UNA ENFERMEDAD MAS AVANZADA Y BIOLÓGICAMENTE MAS AGRESIVA EN EL MOMENTO DEL DAIGNOSTICO (16)

CIERTO NUMERO DE CARACTERÍSTICAS DE LAS CELULAS PROSTATICAS CANCEROSAS PODRIAN FUNCIONAR COMO INDICADORES DE COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO. SE HA DEMOSTRADO QUE EL ESTADIO Y EL GRADO DEL TUMOR SE REALACIONAN CON EL INDICE DE CRECIMIENTO Y CON EL POTENCIAL METASTASICO DELO CANCER DE PRÓSTATA (16). SIN EMBARGO, AL INTERRELACION ENTRE ESTOS PARÁMETROS ES EXTREMADAMENTE COMPLEJA. LOS PACIENTE CON TUMORES DE ALTO GRADO (PUNTAJE DE GLEASON DE 8-10) TIENE UN PORCENTAJE MUY ELEVADO DE GANGLIOS LINFÁTICOS PELVIANOS POSITIVOS CUANDO SE REALIZA LA ESTADIFICACION QUIRÚRGICA. ESTO CONSTRASTA CON LOS PACIENTES CON TUMOR DE BAJO GRADO (PUNTAJE DE GLEASON DE 2-4), QUE RARA VEZ PRESENTAN COMPROMISO LINFÁTICO. TAMBIEN SE HA DEMOSTRADO QUE LA SUBESTADIFICACION SE INCREMENTA CON EL GRADO DEL TUMOR. POR LO TANTO, LA POSIBILIDAD DE HALLAR METASTASIS EN LOS GANGLIOS PELVIANOS PARECE CORRESPONDER RAZONABLEMENTE BIEN CON EL ESTADIO CLINICO. ASÍ COMO, EL GRADO ANATOMOPATOLOGICO DEL TUMOR PRIMARIO, LA REDONDEZ DEL NÚCLEO TAMBIEN SE EVALUADO COMO ELEMENTO PREDICTOR DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DEL CANCER DE PRÓSTATA. LA PLOIDIA DEL TUMOR TAMBIEN SE PROPUESTO COMO UN INDICADOR PARA PREDECIR EL COMPORTAMIENTO DE DIFERENTES CANCERES DE PRÓSTATA. UNA POBLACIÓN DE CELULAS CARCINOMATOSAS PREDOMINANTEMENTE DIPLOIDES O TETRAPLOIDES PARECE SER ASOCIARCE CON UN MEJOR PRONOSTICO Y UNA MYOR CAPACIDAD DE RESPUESTA A LA SUPRESIÓN ANDROGNICA(4,16). DE MODO SIMILAR LA HETEROGENEIDAD DE LA POBLACIÓN DE CELULAS CARCINOMATOSAS TAMBIEN SE PUEDE REFLEJAR APARTIR DE LOS DIFERENTES INDICES DE CRECIMIENTO Y DIVISIÓN CELULAR. PUEDE DEPENDER DE NUMEROSOS FACTORES, COMO EL

PERIODO DE CICLO CELULAR, EL INDICE DE MUERTE CELULAR, Y EL NUMERO DE CELULAS REALMENTE COMPROMETIDAS EN EL PROCESO DE DIVISION CELULAR EN DETERMINADO MOMENTO. LA APARICION DE CLONES DE CELULAS BIOLÓGICAMENTE MAS ACTIVAS PODRIA MODIFICAR LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION TUMORAL Y PRODUCIR INDICES MAS RAPIDOS DE CRECIMIENTO Y METASTASIS. ES PROBABLE QUE FACTORES ADICIONALES COMO MOTILIDAD CELULAR, LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MEMBRANA CELULAR Y LAS INTERACCIONES CELULA-CELULA, CELULA-MATRIZ-EXTRACELULAR CONTRIBUYEN A LA CAPACIDAD DE LA CELULA PARA GENERAR METASTASIS (16).

EL CONOCIMIENTO DE LAS VIAS DE CRECIMIENTO Y DE LA DISEMINACIÓN DEL CANCER DE PRÓSTATA ES IMPORTANTE CUANDO SE CONSIDERAN LOS METODOS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. EL CRECIMIENTO TEMPRANO SUELE TENER LUGAR DENTRO DE LA GLANDULA, MIENTRASQUE LA EXTENSIÓN LOCAL, DISEMINACIÓN LINFÁTICA, HEMATÓGENA OCURREN MAS TARDIAMENTE DURANTE LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD. EL CRECIMIENTO DENTRO DE LA GLANDULA PUEDE SER UNIFOCAL, O MULTICENTRICO Y HOMOGÉNEO Y HETEROGÉNEO. LA EXTENSIÓN PERICAPSULAR PARECE OCURRIR EN UNA DE DOS FORMAS. EL TUMOR PUEDE INVADIR LA CAPSULA Y DESPLAZARLA HASTA EL PUNTO EN QUE SE PRODUCEN LA PENETRACIÓN Y LA DISEMINACIÓN EXTRAPROSTATICA. COMO ALTERNATIVA PUEDEN INVADIR ATRAVES DE PLANOS HISTICOS Y ES PROBABLE QUE CONSTITUYA LA FORMA MAS MALIGNA Y BIOLÓGICAMENTE AGRESIVA DE LA ENFERMEDAD. OTRA DE LAS VIAS DE DISEMINACIÓN ES LA LINFÁTICA Y HEMATÓGENA. EL SITIO MAS FRECUENTE DE COMPROMISO LINFÁTICO SON LOS OBTURADORES. LAS METASTASIS OSEAS SUELEN SEGUIR A LA DISEMINACIÓN GANGLIOS LINFÁTICOS. EL ESQUELETO AXIAL ES EL MAS COMPROMETIDO (16).

GRADACIÓN DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA COMBINADA CON LA ESTADIFICACION PRESTA UNA AYUDA EN LA EVALUACIÓN DEL PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA EN CADA PACIENTES. EL SISTEMA DE PUNTUACIÓN UTILIZADO ES GLEASON DETERMINÁNDOSE EN CORTES MICROSCOPICOSA BAJO AUMENTO (40X) DE PRÓSTATA DE INDIVIDUOS SOMETIDOS A PROSTATECTOMIA, SE DETERMINAN DOS PATRONES DE DISPOSICIÓN CELULAR EN CADA CASO, PATRON PREDOMINANTE Y OTRO MENOS FRECUENTE O MINORITARIO. SE ASIGNA UNA PUNTUACION DE 1-5 SEGÚN EL GRADO DE DIFERENCIACIÓN Y DE REACCION ESTROMATICA) A CADA UNO DE LOS DOS PATRONES, CONSIDERANDO EN PRIMER LUGAR EL PATRON PREDOMINANTE. POR LO TANTO A UN DETERMINADO TIPO DE CARCINOMA SE LE PODIA ASIGNAR EL NUMERO 2 SI EL PATRON PREDOMINANTE ERA BIEN DIFERENCIADO Y EL NUMERO 5 SI EL PATRON MINORITARIO ERA MENOS BIEN DIFERENCIADO, OBTENIENDO UNA PUNTUACIÓN DE GLEASON 7 (2+5). PRONTO SE DESCUBRIO QUE LAS METASTASIS NODULARES ERAN POCO FRECUENTES EN LOS PACIENTES CON PUNTUACIÓN DE GLEASON 2,3, o 4 Y QUE ESTAN PRESENTES EN UN ELEVADO PORCENTAJE DE PACIENTES CON PUNTUACIÓN DE GLEASON 7,8,9. EL PRINCIPAL PROBLEMA SE PLANTEA EN PACIENTES CON UN GRADO MODERADO DE DIFERENCIACIÓN GLEASON DE 5,6. (17,18,19).

EL NIVEL DE APE PROPORCIONA AL MEDICO INFORMACIÓN ADICIONAL PARA LA ESTADIFICACION PREOPERATORIA DE LOS PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA. LA REALACION ENTRE EL NIVEL DE APE Y EL ESTADIO ANATOMOPATOLÓGICO SE HA EVALUADO EN DIFERENTES ESTUDIOS, EN TODOS ESTOS SE HA DEMOSTRADO LA PRESENCIA DE CORRELACION ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO DEL CANCER DE PRÓSTATA Y LOS NIVELES SERICOS DE APE EN LOS GRUPOS DE PACIENTES ESTUDIADOS. EL GRUPO DE STANFORD EVALUO MUESTRAS DE PROSTATECTOMIA RADICAL A TRAVES DE ANÁLISIS MORFOMETRICO Y DETERMINO QUE LOS NIVELES SERICOS DE APE SE CORRESPONDIAN CON EL VOLUMEN DEL TUMOR EN LAS MUESTRAS DE PROSTATECTOMIA. ESTOS AUTORES DEMOSTRARON UN VALOR CALCULADO A NIVEL SERICO DE 3.5ng/ml/cm³ DE CANCER EN LA MUESTRA. EL GRUPO DE JOHNS HOPKINS HA CORROBORADO LA CORRELACION POSITIVA ENTRE EL VOLUMEN TUMORAL Y EL NIVEL SERICO DE APE (34-35). EL ESTUDIO DE EVALUACION REALIZADO RECIENTEMENTE POR CATALONA Y COLABORADORES, AVALA LA HIPÓTESIS DE QUE LOS NIVELES ELEVADOS DE APE PREVIOS A LA BIOPSIA DE PRÓSTATA DETERMINADOS ATRAVES DEL ENSAYO DE HYBRITTECH REPRESENTA UN SIGNO DE MAL PRONOSTICO, EL PACIENTES CON APE > 10 ng/ml Y QUE FUERON SOMETIDOS A CIRUGIA RADICAL POR CARCINOMA DE PRÓSTATA LOCALIZADO CLÍNICAMENTE TENIAN EVIDENCIA DE ENFERMEDAD EXTRAPROSTATICA. (34-35). LA DETERMINACIÓN DE APE DE - ó < 20 ng/ml, ES POR ABAJO DEL 8% DE METASTASIS DETECTABLES EN GG OSEO CON UN VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DEL VALOR SERICO DE APE DE < 20ng/ml DE 99.7%, LA PROBABILIDAD DE DEMOSTRAR METASTASIS OSEAS EN GG CON APE = ó < 10 ng/ml ES DEL 1.4%. DADO QUE EL APE ES SECRETADO EN UNA MAGNITUD PROPORCIONAL AL VOLUMEN DEL TUMOR, ESTE PARÁMETRO ENTRA SU MAYOR UTILIDAD POTENCIAL EN EL CONTROL DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO. ESTA PRUEBA DETERMINA MAS PRECOZ DE LOS FRACASOS TERAPÉUTICOS. DESPUÉS DE UNA

PROSTATECTOMIA RADICAL CON ENFERMEDAD CONFINADA A LA PRÓSTATA, NO DEBERÍA QUEDAR TEJIDO PROSTATICO EN EL CUERPO. TEÓRICAMENTE LOS NIVELES POSOPERATORIOS DE APE DEBERÍAN DISMINUIR A NIVELES NO DETECTABLES A LAS 3 SEMANAS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA. LA PRESENCIA DE UN NIVEL SERICO DE APE PERSISTENTEMENTE DETECTABLE ES SUGESTIVO DE ENFERMEDAD RESIDUAL (34,35) EN LOS CASOS DE PRÓSTATA METASTASICO UNO DE LOS CRITERIOS ESTANDAR PARA EVALUAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO HA SIDO LA DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE FOSFATASA ACIDA A 50%, EN EL CASO DEL APE SE CONSIDERA EN RELACION LA MASA TUMORAL CON VIGILANCIA CADA 3 MESES Y DECESO SOSTENIDO SIN ELEVACIONES.

LA ESTADIFICACION DEL CANCER DE PRÓSTATA ES IMPORTANTE PARA DETERMINAR EL TRATAMIENTO A SEGUIR DE ACUERDO A LA EVALUACIÓN CLINICA Y PATOLÓGICA, ACTUALMENTE ES MAS UTILIZADO EL SISTEMA TNM:

TX NO SE PUEDE EVALUAR EL TUMOR PRIMARIO
T0 SIN EVIDENCIA DE TUMOR PRIMARIO

T1 TUMOR SIN EVIDENCIA CLINICA, NO PALPABLE, NI VISIBLE, EN EL DIAGNOSTICO POR IMAGEN

T1a EL TUMOR ES UN HALLAZGO INCIDENTAL EN 5% Ó < DEL TEJIDO RESSECADO

T1b EL TUMOR ES UN HALLAZGO INCIDENTAL EN > 5% DEL TEJIDO RESSECADO

T1c TUMOR IDENTIFICADO POR BIOPSIA DE AGUJA (APE ELEVADO)

T2 EL TUMOR ESTA LIMITADO A LA PRÓSTATA

T2a EL TUMOR AFECTA <50% DE UN LÓBULO PROSTATICO

T2b EL TUMOR AFECTA >50% DE UN LÓBULO PROSTATICO (SIN AFECTAR LOS DOS)

T2c EL TUMOR AFECTA AMBOS LÓBULOS

T3 EL TUMOR SE EXTIENDE A TRAVES DE LA CAPSULA PROSTATICA

T3a EL TUMOR CON EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR UNILATERAL

T3b EL TUMOR CON EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR BILATERAL

T3c EL TUMOR COPN INVASIÓN DE UNA Ó AMBAS VESÍCULAS SEMINALES

T4 EL TUMOR ESTA FIJADO O INVADE LAS ESTRUCTURAS ADYACENTES DISTINTAS DE LAS VESÍCULAS SEMINALES

T4a EL TUMOR INVADE EL CUELLO VESICAL, Y/O EL ESFÍNTER EXTERNO, Y/O EL RECTO

T4b EL TUMOR INVADE LOS MUSCULOS ELEVADORES DEL ANO Y/O ESTA FIJO A LA PARED PELVIANA

LA PROSTATECTOMIA RADICAL ES EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PROPUESTO EN PRÁCTICAMENTE TODOS LOS ESTADIOS DEL CANCER DE PRÓSTATA. LAS INDICACIONES DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL DEBERÍAN REFLEJAR EL CONOCIMIENTO DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD, LA SUPERVIVENCIA POSIBLE DEL PACIENTE, EL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN Y LA MORBILIDAD RELATIVA Y LA EFICACIA DE LAS OPCIONES TERAPEUTICAS ALTERNATIVAS. LA HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE PRÓSTATA TODAVÍA NO SE CONOCE POR COMPLETO. LA LITERATURA MEDICA NO CUENTA AUN CON INFORMES DE SERIES EXTENSAS DE HOMBRES CON CANCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DURANTE UN LAPSO PROLONGADO. LA MORBILIDAD RELATIVA Y LA EFICACIA DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DEL CARCINOMA DE PROSTATANO SE CONOCE POR QUE HASTA EL MOMENTO NO SE HAN REALIZADO ENSAYOS CLINICOS ALEATORIOS CORRECTAMENTE DISEÑADOS (34,35,36).

LA INTERVENCIÓN TERAPEUTICA PARA EL CARCINOMA DE PRÓSTATA SE OFRECE CON EL OBJETIVO DE LOGRAR LA CURACIÓN, EL CONTROL LOCAL DE LA ENFERMEDAD, LA PALIACIÓN DE LAS METASTASIS SISTEMICAS Y UNA PROLONGACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA. LA CURACIÓN DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA REQUIERE DE LA EXTIRPACIÓN COMPLETA DEL TUMOR Ó LA DESTRUCCIÓN DE TODAS LAS CELULAS MALIGNAS. EL TRATAMIENTO HORMONAL CONSTITUYE UNA MODALIDAD TERAPEUTICA NO CURATIVA DEBIDO AL DESARROLLO DE CELULAS TUMORALES RESISTENTE A LAS HORMONAS (24,25,26).

NO SE HA DESARROLLADO UN ESQUEMA TERAPEUTICO CON QUIMIOTERAPICOS EFICAZ. DEBIDO A LAS LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO HORMONAL Y DE LA QUIMIOTERAPIA, EXISTE CONSENSO GENERAL EN CUANTO A A QUE SOLO EL CARCINOMA DE PRÓSTATA ANATOMOPATOLÓGICAMENTE CONFIRMADO AL ORGANNO ES POSIBLE DE CURACIÓN. LA PROSTATECTOMIA RADICAL Y LA RADIOTERAPIA SON LAS OPCIONES TERAPEUTICAS QUE SE OFRECEN EN LA ACTUALIDAD PARA LA CURACIÓN DE LA ENFERMEDAD CONFINADA AL ORGANNO (16,19,21). EL TRATAMIENTO CURATIVO OPTIMO PARA CANCER DE PRÓSTATA CONSTITUYE UNO DE LOS TEMAS MAS CONTROVERTIDOS DE LA ONCOLOGIA UROLÓGICA. EL CANCER DE PRÓSTATA REALMENTE CONFINADO A ESE ORGANNO A TRAVES DE LA CONFIRMACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA SE CURA

POR MEDIO DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL. LA PERSISTENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA BIOLÓGICAMENTE ACTIVO INDICA QUE LA RADIOTERAPIA NO SIEMPRE CONSIGUE LA CURACIÓN DEL CÁNCER CONFINADO AL ÓRGANO (34).

EL BLOQUEO ANDROGENICO TOTAL (BAT) O EL BLOQUEO ANDROGENICO MÁXIMO (BAM), INDICAN PLANES DE TRATAMIENTO QUE SE DIRIGE A LA EXCLUSIÓN DE LOS ANDRÓGENOS TESTICULARES Y ADRENAL COMO TRATAMIENTO ENDOCRINO DE SEGUNDA LINEA EN PACIENTES QUE PRESENTAN PROGRESIÓN TRAS LA CASTRACIÓN U OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA SOLIAN UTILIZARSE EN EL PASADO CON ÉXITO MODERADO. LOS DATOS REFERIDOS A LA UTILIZACIÓN DE SEGUNDA LINEA DE LA SUPRESIÓN DE ANDRÓGENOS SUPRARRENAL, SE INFORMA INDICES DE RESPUESTA OBJETIVA DEL 34 Y DEL 74% RESPECTIVAMENTE CON UNA DURACIÓN DE 2.5 A 4.0 MESES EN LOS PACIENTES CON ADRENALECTOMIA BILATERAL. (16,18,20)

EL TEMA DE QUE EL TRATAMIENTO ENDOCRINO PUEDA PROLONGAR LA SUPERVIVENCIA CONTINUA SIENDO UNA PREGUNTA ABIERTA, CON FACTORES PRONOSTICOS MAS FAVORABLES PODRIAN BENEFICIARSE MAS CON EL TRATAMIENTO ENDOCRINO AGRESIVO A TRAVES DE BAT QUE DE OTROS TIPOS DE SUPRESIÓN DE LOS ANDRÓGENOS TESTICULARES. SI LA ENFERMEDAD METASTASICA PRECOZ, COMO EN LOS PACIENTES CON GANGLIOS LINFÁTICOS POSITIVOS EN EL MOMENTO DE INTENTAR LA PROSTATECTOMIA RADICAL, SE TRATA POR MEDIO ENDOCRINO, EL TIEMPO A HACIA LA PROGRESIÓN SE PUEDE PROLONGAR SIGNIFICATIVAMENTE. SIN EMBARGO, HASTA EL MOMENTO DESCONOCEMOS SI ESTA PROLONGACIÓN SE ASOCIA CON UNA PROLONGACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA (34,19,21). POR QUE VIRTUALMENTE TODOS LOS CARCINOMAS DE PRÓSTATA PROGRESAN AL ESTADIO INDEPENDIENTE DEL NIVEL HORMONAL. SI EL PACIENTE SOBREVIVE A SU ENFERMEDAD. ES POSIBLE QUE LA ALTERACIONES GENÉTICAS QUE DAN LUGAR A LA INDEPENDENCIA A LAS HORMONAS ADQUIEREN IMPORTANCIA CLINICA A TRAVES DEL HIPERCRECIMIENTO CLONAL DE POBLACIONES CELULARES INDEPENDIENTES DE LAS HORMONAS. EN QUE ESTADIO DEL DESARROLLO OCURRE ESTA ALTERACIONES, EXISTE UN ESTADIO MUY PRECOZ EN EL DESARROLLO NATURAL DURANTE EL CUAL, TODAS LA CELULAS TUMORALES SON HORMONO INDEPENDIENTE Y SI SE INSTAURA EL TRATAMIENTO PRECOZ NO PASARIAN A TRANSFORMARSE EN HORMONO INDEPENDIENTE. (24,25,28).

MARCO DE REFERENCIA :

EL DRAMATICO INCREMENTO EN EL DIAGNOSTICO DE CANCER DE PRÓSTATA EN LA ULTIMA DECADA, SE DEBE A PRINCIPALMENTE A LA INTRODUCCIÓN DEL APE COMO PRUEBA DIAGNOSTICA, ESTO A CAUSADO UN INCREMENTO EN LA REALIZACIÓN DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL EN HOMBRES COMO MONOTERAPIA CURATIVA. EL CONTROL DEL TRATAMIENTO A PARA LA ENFERMEDAD LOCALIZADA ES MUY ACEPTABLE, CON LA PREDICCIÓN DEL APE Y UN PORCENTAJE DE NO PROGRESIÓN DE 76 A 80% EN LOS PRIMEROS 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO Y DE 70 A 74% A LOS 10 AÑOS. UNO DE LOS DILEMAS EN LA ERA MODERNA CUANTOS DE LOS PACIENTES QUE HAN RECIBIDO ESTE TRATAMIENTO EN EFECTO LO REQUERIRIA, 16% DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO DE PROSTATECTOMIA RADICAL CON UN ESPÉCIMEN ÓRGANO CONTENIDO DE BAJO GRADO DE DIFERENCIACIÓN, PODRIA NO HABER PRESENTADO SIGNIFICANCIA CLINICA DURANTE SU VIDA. (24,25,26,27)

LA PROPORCIÓN DE SIGNIFICANCIA CLINICA DEL CARCINOMA ÚLTIMAMENTE SEA INCREMENTADO A CAUSA DEL ESTADIO T1c (NO PALPABLE, NO VISIBLE EL CARCINOMA, DETECTADO DESPUÉS DE INVESTIGACIÓN DE NIVELES ANORMALES DE APE), ESTO A CONTRIBUIDO A UN INCREMENTO PROPORCIONALMENTE PARA TRATAMIENTO AGRESIVO CON CIRUGÍA RADICAL Ó RADIOTERAPIA.

A PESAR DE LA PRESENCIA CLINICA DE ENFERMEDAD LOCALIZADA, EL CARCINOMA SE EXTIENDE FUERA DE LA PRÓSTATA EN UN 50% DE LOS HOMBRES QUE SE LES REALIZA PROSTATECTOMIA RADICAL. LOS DATOS PATOLÓGICOS NO GARANTIZAN UN POBRE RESULTADO, AUNQUE ALGUNOS HOMBRES EN EL GRUPO DE ALTO RIESGO CON ENFERMEDAD CONFINADA A LA PRÓSTATA. EN EL PRETRATAMIENTO CON VARIABLES EN EL ESTADIO CLINICO APE SERICO Y EL GRADO DE CARCINOMA OBTENIDO POR BIOPSIAS ES BIEN DETERMINADO COMO IMPORTANTE INDICE PREDICTOR DE RESULTADOS DE LA ENFERMEDAD (28,29,30).

EL USO DE MARCADORES MOLECULARES SUPLE LA INFORMACIÓN CLINICA, EN CUANTO A LA BIOLOGIA AGRESIVA DEL CARCINOMA Y PUEDE SIGNIFICAR MEJOR SELECCIÓN DE PACIENTES PARA LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO. ALTERNATIVAMENTE SE PUEDE USAR DESPUÉS DE LA CIRUGÍA PARA ALGUNOS HOMBRES EN EL GRUPO CON UN PRONOSTICO POBRE Y PUEDEN RECIBIR TERAPIA ADYUVANTE, TAL VEZ UNA VENTAJA EN LA MEJORA DEL TIEMPO DE SOBREVIDA. PERO FALTA MEJORAR

LAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS CON POBRE DEFINICIÓN Y FUTURAS ESTRATEGIAS SON NECESARIAS PARA EL CONTROL DEL CANCER DE PRÓSTATA.(26,30,31,32,33)

EN EL HOMBRE EL CANCER DE PRÓSTATA ES BIOLÓGICAMENTE MUY HETEROGENEO Y ESTO ES CONFIRMADO POR EL CURSO CLÍNICO, EL CUAL PUEDE VARIAR DE UNA INDOLENTE, INSIGNIFICANTE ENTIDAD A UN TUMOR DE CRECIMIENTO RAPIDO CON METASTASIS TEMPRANAS EN SU HISTORIA NATURAL. MUCHAS DE ESTA VARIABLE SON RELACIONADAS A ALTERACIONES GENÉTICAS, ALGUNAS OTRAS RELACIONADAS A LAS CARACTERÍSTICAS DE LA PRÓSTATA. P 53 PUEDE SER UN PREDICTOR DE RECURRENCIA DE ENFERMEDAD INDEPENDIENTE DEL GRADO TUMORAL. LAS ANORMALIDADES DE P 53 SE ASOCIAN A PROGRESIÓN, CRECIMIENTO TUMORAL Y METASTASIS (33,34,30).

EL FENÓMENO DE INMUNOPositividad PARA P 53 EN CANCER DE PRÓSTATA NO NECESARIAMENTE IMPLICA MUTACIÓN GENÉTICA Y SOLO SE OBSERVA EN EL 50% LA MUTACIÓN GENÉTICA. ANTE ESTA POSIBILIDAD SURGE EL INTERES EN EL ROL DE P53 Y SU RELACION CON PRODUCTOS GENÉTICOS EN EL CRECIMIENTO DEL CANCER DE PRÓSTATA, LA DETECCIÓN DE INMUNOPositividad (> 5% DE LAS CELULAS CANCEROSAS SON POSITIVAS) Y MENOS DEL 15% DE LOS CARCINOMAS LOCALIZADOS, Y EL NUMERO DE CELULAS CARCINOMATOSAS POSITIVAS PARA P53 SE INCREMENTA CON EL ESTADO AVANZADO DE LA ENFERMEDAD. LA FUNCION DE P 53 PUEDE SER LIMITADA A LA CAPACIDAD DE LA CELULA DE EXPERIMENTAR LA REPARACIÓN Ó REMODELACIÓN DE DNA EN LA FASE G1-SIN ESTE PUNTO Y PRINCIPALMENTE EN LA MUTACIÓN CELULAR (24,25,26,27,28).

EL GEN P 53 ONCOSUPRESOR ES OBSERVADO EN EL CA DE PRÓSTATA. LA FUNCION DE P53 EN EL CICLO CELULAR NORMAL ES DETENER LA FASE G1, PARTICULARMENTE EN RESPUESTA A DNA ANORMAL. EL INCREMENTO DE LA EXPRESIÓN DE P53 DE TIPO SALVAJE INDUCE LA EXPRESIÓN DE OTROS GENES QUE ACTIVAN LA SERIE DE REALIMENTACIÓN EN LA MODULACIÓN DEL PROGRESO DEL CICLO CELULAR Ó VIABILIDAD CELULAR. PERON LAS CELULAS FRENADAS, CON DNA DAÑADO PUEDEN SER SEPARADAS Ó LA CELULA SEGUIR OTRO CAMINO CON UNA MUERTE PROGRAMA (APOPTOSIS). LA MUTACIÓN DE P53 ES FRECUENTEMENTE INHERENTE Y ESPORÁDICAMENTE ASOCIADA A RESISTENCIA DE PROCESO MALIGNOS A LA TERAPIA SISTEMICA. ESTE MODELO DE RESISTENCIA A LAS DROGAS ES UN EFECTO QUE ES SEGUIDO DEL PROCESO DE CITOTOXICIDAD PRIMARIA DE LA TERAPIA SISTEMICA Y PUEDE SER REFLEJO DE LA FALLA AL PROCESO DE APOPTOSIS NORMAL. LAS ALTERACIÓN DE P 53 ES REPORTADA EN HPBY EN PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA. P 53 ES UN IMPORTANTE FACTOR EN LA FALLA AL TRATAMIENTO EN CANCER DE PRÓSTATA LAS ALTERACIONES DE P53 SE FUNDAMENTAN MAS FRECUENTEMENTE EN LAS METASTASIS QUE EL TUMOR PRIMARIO. LA PRESENCIA DE MUTACIÓN DE P53 ES FACTOR DE RIESGO PARA LA DISEMINACIÓN DEL CANCER DE PRÓSTATA. LA PRESENCIA DE P 53 SALVAJE DISMINUYE LA INCIDENCIA DE METASTASIS. SE HA ESTABLECIDO LA PRESENCIA DE MUTACIÓN DE P53 EN EL 40% DE LOS TUMORES PRIMARIOS (24,25,26,27,28,29,30).

EL GENE P 53 ONCOSUPRESOR ES LOCALIZADO EN EL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 17/13, DESEMPEÑA EL PAPEL DE FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN Y PRODUCE UN BLOQUEO PROTEINICO DE DNA EN LA CONFORMACIÓN SALVAJE. EL P53 TIPO SALVAJE PUEDE INHIBIR LA PROLIFERACIÓN CELULAR Y ONCOGENESIS POR BLOQUEO EN LA FASE S DEL CICLO CELULAR. UN TIPO DISTINTO DE P53 SALVAJE, MUTACIÓN PRODUCE UNA ACUMULACIÓN EN EL NÚCLEO Y ES CON FACILIDAD DETECTADO INMUNOHISTOQUÍMICAMENTE. PREVIOS ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA HAN DEMOSTRADO POSITIVIDAD EN LA REACCIÓN PARA P53 DE 3.5 A 48% EN BLOQUES DE PARAFINA CON TEJIDO DE CANCER DE PRÓSTATA (25,26,28).

LA VIDA MEDIA LARGA DE P53 MUTANTE ES RESULTADO DE LA ACUMACION DEL MISMO A NIVEL DEL NÚCLEO EN CELULAS TUMORALES Y DISRUPCIÓN DEL CRECIMIENTO NORMAL REGULADO. TODOS LOS TUMORES CON ACUMULACIÓN DE P53 PUEDEN SER CLASIFICADOS COMO ANDRÓGENO INDEPENDIENTES. HAY ESTUDIOS QUE SUGIEREN QUE LA MUTACIÓN DE P53 ES RARA EN EL TUMOR PRIMARIO DE CANCER DE PRÓSTATA, ES RELATIVAMENTE TARDIO, Y OCURRE EN LA PROGRESIÓN DE CANCER DE PRÓSTATA Y ES ASOCIADO CON ENFERMEDAD AVANZADA, CANCER DESDIFERENCIADO, Y CRECIMIENTO ANDRÓGENO INDEPENDIENTE (26,27).

UNO DE LOS DILEMAS EN LA UROLOGÍA HOY EN DÍA ES EL AGRESIVO TRATAMIENTO PARA CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO. LA DIFICULTAD DE EVALUAR LA DIRECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ALGUNOS PACIENTES CON AÑOS DE VIDA SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE ENFERMEDAD Y EN CAMBIO OTROS CON PROGRESIÓN RÁPIDA Y MUEREN EN UNOS MESES. LA PRESENTE DECISIÓN DE REALIZAR PROCEDIMIENTOS AGRESIVOS BASADOS EN LA SUMA DE GLEASON, NIVEL SÉRICO DE APE, Y MÁS IMPORTANTEMENTE LA EXPECTATIVA DE VIDA. ESTOS LINEAMIENTOS PROMUEVEN LAS LINEAS DE TRATAMIENTO, RECIENTEMENTE EL GEN ONCOSUPRESOR P53 COBRA UNA SUSTANCIAL IMPORTANCIA PARA SU INVESTIGACIÓN EN VARIAS NEOPLASIAS. LA MUTACIÓN DEL GEN P53 PUEDE SER DETECTADA POR INMUNOHISTOQUÍMICA. LOS ANTICUERPOS PARA P53 BLOQUEA A LA FORMA NORMAL (SALVAJE), Y FORMAS MUTANTES, LA PROTEÍNA MUTANTE ES DE LARGA VIDA MEDIA Y NO SE AFECTA POR LA FIJACIÓN EN FORMALINA. DE AQUÍ LA DETECCIÓN DE P53 EN BLOQUES CON PARAFINA Y FORMALINA POR INMUNOHISTOQUÍMICA. EL TIPO SALVAJE DE P53 NORMALMENTE INHIBE EL PROGRESO DE LA CELULA DE LA FASE G1-S DEL CICLO CELULAR. CON DNA DAÑADO LA CELULA RECIBE UNA INFORMACIÓN PARA UN INCREMENTO DE P53 CON LO CUAL SE DETIENE EL CICLO CELULAR PERMITIENDO LA REPARACIÓN DEL DNA, LA PRODUCCIÓN DE P53 RETORNA A SUS NIVELES SÉRICOS NORMALES TERMINADA LA REPARACIÓN DEL DNA Y SE PERMITE CONTINUAR CON LA FASE DEL CICLO CELULAR. AL PERDERSE ESTA REGULACIÓN (MUTACIÓN) SE PERMITE UN CRECIMIENTO IRREGULAR Y CELULAS ANORMALES Y ESTA BIEN IMPLICADO EN LA PATOGENESIS DE NUMEROSAS ENFERMEDADES MALIGNAS EN EL HOMBRE. EL ROL EXACTO DE LAS ANORMALIDADES Y LA DETECCIÓN EN EL NÚCLEO DE CELULAS CANCEROSAS EN PRÓSTATA, POSITIVIDAD DEL 80% INMUNOHISTOQUÍMICA EN CÁNCER DE PRÓSTATA. (24,25,29)

ABLACIÓN DE LA TESTOSTERONA ES EL MÁS EFECTIVO SISTEMA TERAPÉUTICO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO Y ES UN BUEN INDUCTOR DE APOPTOSIS CELULAR EN ESTE TUMOR. AUNQUE LA ABLACIÓN ANDRÓGENICA PRODUCE UN EFECTO DRAMÁTICO PRODUCIENDO UNA REGRESIÓN DEL TUMOR DE PRÓSTATA, ALGUNOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA PUEDEN TENER ENFERMEDAD RECURRENTE QUE ES ANDRÓGENO-INDEPENDIENTE Y POR LO CUAL NO ES UN TRATAMIENTO EFECTIVO. LA BASE MOLECULAR DE ESTA PROGRESIÓN NO ESTA BIEN DEFINIDA, CON LO CUAL, EL SUSTANCIAL ENTENDIMIENTO DE LA POSITIVA O NEGATIVA REGULACIÓN DEL CONTROL DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR RECIENTEMENTE INVOLUCRADO EN LA REGULACIÓN DE MUERTE PROGRAMADA Ó APOPTOSIS CELULAR, EN MÚLTIPLES NEOPLASIAS Y RECIBIENDO POCAS ATENCIONES (31,32,33).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

LA DETERMINACIÓN DE P 53 (MUTACIÓN) POR INMUNOHISTOQUIMICA EN CANCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ORGANOCONFINADA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CON PROSTATECTOMIA RADICAL PUEDE DETERMINAR LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE RECURRENCIA LOCAL O A DISTANCIA.

JUSTIFICACIÓN

EL MASIVO EMPLEO DE PRUEBA BASADA EN EL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO(APE) HA DADO COMO RESULTADO UN NOTABLE AUMENTO DEL NUMERO DE HOMBRES EN LOS QUE SE DIAGNOSTICA UN CANCER DE PRÓSTATA CUANDO AUN ESTA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO, LA MAYORIA DE ESTOS PACIENTES RECIBEN UNA TERAPEUTICA POTENCIALMENTE CURATIVA COMO LA PROSTATECTOMIA RADICAL Ó LA RADIOTERAPIA. LOS DATOS OBTENIDOS DE 1983 A 1992 LA PROPORCION DE HOMBRES QUE ACUDEN CON CANCER DE PRÓSTATA AVANZADO A DISMINUIDO EN UN 60%, Y DE LOS HOMBROS QUE SON SOMETIDOS A UNA PROSTATECTOMIA RADICAL AUMENTO EN UN 100%. DEL 30 AL 50% DE LOS HOMBRES CON PROSTATECTOMIA RADICAL Y HASTA EL 75% DE LOS QUE RECIBEN RADIOTERAPIA PRESENTAN INDICIOS BIOQUIMICOS DE RECIDIVA EN LOS 10 AÑOS SIGUIENTES (35,36,37). SE HA ESTIMADO QUE EL 30% DE LOS PACIENTE CON PROSTATECTOMIA RADICAL TIENE QUE RECIBIR POSTERIORMENTE OTRA TERAPEUTICA ANTICANCEROSA. LAS MEDICIONES DE APE EN SUERO SON, CON MUCHO, LA PRUEBA MAS UTIL Y FIABLE PARA DIAGNOSTICAR UNA RECIDIVA DE UN CANCER DE PRÓSTATA TRAS PROSTATECTOMIA RADICAL.

FACTORES CLINICOS DE RECURRENCIA :

A. TIEMPO DE RECURRENCIA DE APE	DISTANCIA > 2 AÑOS	LOCALES < 2 AÑOS
B. TIEMPO DE DUPLICACIÓN APF	> 12 MESES	< 6 MESES
C. VELOCIDAD DE APE	< 0.75ng/ml/ año	> 0.75ng/ml/ año
D. ESTADIO ANATOMOPATOLÓGICO	PENETRACIÓN CAPSULAR BORDES QX (+)	AFECTACIÓN DE VESÍCULAS SEM O LOS GANGLIOS LINF.
E. GRADO ANATOMOPATOLÓGICO	SUMA DE GLEASON < 7	SUMA DE GLEASON >7

EL TRATAMIENTO CON BAM PARA PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA AVANZADO PRESENTA UNA FALLA AL TRATAMIENTO DENTRO DEL PRIMER AÑO EN 20% DE LOS PACIENTES, Y DEL 50-80% EN PACIENTES CON TRATAMIENTO POR ESPACIO DE 24 MESES EN ADELANTE. ES CONCEPTO SE FUNDAMENTE EN RELACION A LA PRESENCIA DE LA EVOLUCION DE LA CELULA MADRE DEL CANCER DE PRÓSTATA A UNA LINEA CELULAR HORMONOINDEPENDIENTE, SE HA DESMOSTRADO INVITRO QUE A LOS 60 DÍAS ESTA MANIFESTACIÓN SE PRESENTA EN LA LINEA CELULAR Y EN EL HOMBRE ES A LOS 18-24 MESES, ESTO ES EN ASOCIACIÓN CON EL GRADO NUCLEAR DE DIFERENCIACIÓN (GLEASON >8). EN BASE A ESTE CONCEPTO SE HA INICIADO EL TRATAMIENTO CON BAM INTERMITENTE PARA EVITAR EL ESTIMULO CELULAR PARA CLONOS DE CELULAS HORMONO-INDPENDIENTES. ES IMPORTANTE DETERMINAR EN BASE A APE, GRADO DE DIFERENCIACIÓN EL GRUPO DE PACIFNTES CON RIESGO PARA EVOLUCIONAR A UN ESTADIO D3 (CANCER DE PRÓSTATA HORMONOINDEPENDIENTE (32,33,34,35).

OBJETIVO

DEMOSTRAR QUE LA DETERMINACIÓN DE P53 (MUTACIÓN) COMO MARCADOR BIOMOLECULAR TIENE UNA IMPORTANCIA PARA ESTABLECER EL GRUPO DE PACIENTE QUE PRESENTARA PROGRESIÓN DE CANCER DE PRÓSTATA INDEPENDIENTEMENTE DE SI ESTA LOCALIZADO Ó AVANAZADO EN RELACION A LAS DOS LINEAS DE TRATAMIENTO ESTABLECIDAS : CANCER LOCALIZADO T1-T2c, SUMA DE GLEASON < 7 Y APE DE <10 ng/ml, GG NORMAL Y TRATAMIENTO CON PROSTATECTOMIA RADICAL. PACIENTES CON ESTADIO AVANZADO T1-4, N1-2, M1-3, CON TRATAMIENTO A BASE DE BLOQUEO ANDROGENICO MÁXIMO (BAM). Y DETERMINAR SI PRESENTARAN EL FENOTIPO DEL CANCER DE PRÓSTATA HORMONO INDEPENDIENTE Y PROGRESIÓN RAPIDA A LA MUERTE.

HIPÓTESIS

LA POSITIVIDAD INMUNOHISTOQUIMICA PARA P 53 EN EL TUMOR PRIMARIO DE CANCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO (PROSTATECTOMIA RADICAL) Y AVANZADO (RTU Ó BX) DETERMINA EL GRUPO DE PACIENTE QUE PRESENTARAN RECURRENCIA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN FORMA INDEPENDIENTE A LOS NIVELES DE APE, GRADO NUCLEAR , ESTADIO PATOLOGICO Y EN ASOCIACIÓN A ESTOS PARÁMETROS YA ESTABLECIDOS.

DISEÑO

**DESCRIPTIVO
ABIERTO
OBSERVACIONAL
RETROSPECTIVO
TRANSVERSAL**

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO DE ESTUDIO. SE INCLUYERON 50 PACIENTES ADMITIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GONZALES DE LA S.S. CON DIAGNOSTICO CLINICO E HISTOPATOLÓGICO DE CANCER DE PRÓSTATA EN EL PERIODO DE 1989 A 1998 CON SEGUIMIENTO EN LA CONSULTA EXTERNA DE UROLOGÍA POR UN PERIODO MINIMO DE 5 AÑOS, HABIENDO RECIBIDO TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PROSTATECTOMIA RADICAL PARA LOS ESTADIOS T1-2c NO MO Y BLOQUEO ANDROGENICO MÁXIMO CON ORQUIECTOMIA Y ANTIANDRÓGENO PARA LOS ESTADIOS T1-4 N3 M3. DETERMINACIONES DE APE CADA 3 MESES. EL APE POSTERIOR A 3 MESES DE PROSTATECTOMIA RADICAL Ó DE INICIO DE BAM, PFH, RX DE TORAX, BILQS.

PARA LA DETERMINACIÓN INMUNIHISTOQUIMICA DE P53 EN TODAS LAS PIEZAS DE PATOLOGÍA SE FUJON CON TÉCNICA HABITUAL FORMALINA AL 10% Y PARAFINA, DETERMINACIÓN DEL GRADO NUCLEAR (SUMA DE GLEASON) EN TODAS LAS PIEZAS QUIRÚRGICAS. SE DEFINIO LA CANTIDAD DE TEJIDO DISPONIBLE PARA LA DETERMINACIÓN DE P53. EVALUACIÓN DE CADA BLOQUE DE PARAFINA CON CORTES A 4micr HEMATOXILINA Y EOSINA DETERMINADO LA LOCALIZACIÓN Y PRESENCIA DE CA DE PRÓSTATA. SE REMUEVE LA PARAFINA Y SE SOMETE A UNA SOLUCION GLASS SALINA. EN UNA SOLUCION AL 0.6% DE HIDROGENOPERIDAXA Y METANOL PARA BLOQUEO DE LA ACTIVIDAD DE INMUNOPEROXIDASAS ENDOGENAS. SE INTRODUCE EN UNA SOLUCION BUFFER DE CITRATO DE NA PARA RECONSTITUIR SI ACTIVIDAD DE ANTIGENOS Y SE HACE LA EXPOSICIÓN A LOS ANTICUERPOS PARA P 53 EN GRUPOS DE 5-10 LAMINILLAS Y SE OBSERVA LA TINCION (REACCION). TODAS LAS LAMINILLAS CON REACCION POSITIVA Ó NEGATIVA FUERON EVALUADAS POR UN SOLO PATOLOGO. LA DESIGNACIÓN PARA LA RESPUESTA FUE DE LA SIGUIENTE FORMA : NEGATIVA 0+, (5-25%) 1+, (26-50%) 2+, (51-75%) 3+, (76-199%) 4+ LOS ANTICUERPOS PARA P 53 SE UTILIZARON DE MARCA COMERCIAL, LA EXPOSICIÓN FUE DE 12 HRS CON UNA TEMPERATURA DE INCUBACIÓN DE 25° Y POSTERIOMENTE DE REALIZABA LA LECTURA. SE DIVIDIERON EN 2 GRUPOS LOS PACIENTES:

GRUPO 1 PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA ORGANO CONFINADO Y TRATAMIENTO CON PROSTATECTOMIA RADICAL

GRUPO 2 PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA AVANZADO (ENFERMEDADA METASTASICA) Y TRATAMIENTO CON BAM (ORQUIECTOMIA + ANTIANDRÓGENO).

A TODOS LOS PACIENTES SE LES DETERMINARON:

APE (PRE-TRATAMIENTO)

APE CADA 3 MESES EN EL SEGUIMIENTO

EVALUACIÓN DE KARNOSKY Ó ESCALA FUNCIONAL DE LA OMS

ESTADIO PATOLÓGICO

DETERMINACIÓN DE GLEASON

ENFERMEDADES CONCOMITANTES(DMNIID, HAS, ICCV, ETC.)

SEGUIMIENTO DE 5-10 AÑOS (DE ACUERDO A TIEMPO DE DX DEL CANCER DE PRÓSTATA Y TRATAMIENTO)

CRITERIOS DE SELECCIÓN :

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

EDAD MAYOR DE 18 AÑOS

DIAGNOSTICO DE CANCER DE PRÓSTATA

APE (PRE TRATAMIENTO)

GG OSEO (NORMAL O CON METS)

RX DE TORAX NL

PFH NORMALES

SEGUIMIENTO DE 5 AÑOS

REALIZACIÓN DE APE CADA 3 MESES DURANTE SU SEGUIMIENTO

NO SUSPENSIÓN DE BAM

PIEZA HISTOLÓGICA SUFICIENTE.
SIN TRATAMIENTO HORMONAL. O QUIMIOTERAPIA PREVIOS A DX Y TRATAMIENTO ESTABLECIDO EN NUESTRO DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

AVANDONO DE TRATAMIENTO BAM
AVANDONO DE SEGUIMIENTO CADA 3 MESES(POR 5 AÑOS)
TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO A DX Y TRATAMIENTO
PRESENCIA DE UN SEGUNDO TUMOR PRIMARIO (GENITOURINARIO)
PIEZA HISTOLÓGICA INSUFICIENTE
DISFUNCIÓN HEPÁTICA
DETERIORO CLINICO SECUNDARIO A ENFERMEDADES CONCOMITANTES (DMNID, HAS, IAM, ETC.)

CRITERIOS DE ELIMINACION

PACIENTES QUE RECIBIERAN OTRO TIPO DE TRATAMIENTO AL ESTABLECIDO (BAM)
PACIENTES QUE ABANDONEN EL SEGUIMIENTO EN DEPTO DE UROLOGÍA

VARIABLES :

INDEPENDIENTES :

EDAD DE 45-74 AÑOS
GRADO NUCLEAR SUMA DE GLEASON
APE (PRE -TRATAMIENTO)
FUNCION HEPÁTICA
ENFERMEDADES CONCOMITANTES : HAS, DMNID, ICCV.

DEPENDIENTES :

CANCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO (T1-T2c No Mo G1-3)
CANCER DE PRÓSTATA AVANZADO (T1-4 N3 M3 G1-3)
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (5 AÑOS)
APE (PRE- TRATAMIENTO) (POSTRATAMIENTO)
GG OSEO (NORMAL O METASTASIS)

PARÁMETROS DE MEDICION :

PARÁMETROS DE MEDICION :

SE DETERMINARA LA POSITIVIDAD EN LAS LAMINILJAS PARA P53
1+ (5-25%)
2+ (26-50%)
3+ (51-75%)
4+ (76-100%)

NIVELES DE APE : RECURRENCIA EN PAC CON PROSTATECTOMIA RADICAL. :

>0.4ng/ml
GG OSEO POSITIVO
APE MAYOR A 50% EN RELACION AL APE AL INICIO DEI . BAM

ESTADIO PATOLÓGICO DEFINITIVO
T1-4 NX-3 MX-3 G1-3

PROCEDIMIENTO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

SE PROCEDE A EVALUAR LOS EXPEDIENTES CLINICOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE PRÓSTATA COMPREDIDOS EN EL PERIODO DE 1989 A 1998. SE DETERMINAN LOS NIVELES SERICOS DE APE ANTES DE REALIZAR DIAGNOSTICO DE CA DE PRÓSTATA.
 TACTO RECTA : CARACTERÍSTICAS SOSPECHOSO Y NO SOSPECHOSO
 EDAD DEL PACIENTE MENOR DE 74 AÑOS PARA PROSTATECTOMIA RADICAL
 KARNOSKY Ó ESCALA FUNCIONAL DE LA OMS
 ESPERANZA DE VIDA DE ACUERDO A PARAMETO PREVIO
 EVALUACIÓN DE ENFERMEDADES CONCOMITANTES
 FUNCION RENAL, HEPÁTICA Y PULMONAR
 REPORTE DE PATOLOGÍA PARA LA CONFIRMACIÓN DE DIAGNOSTICO DE CA DE PRÓSTATA
 EVALUACIÓN DE PZA HISTOLÓGICA UTIL PARA LA DETERMINACIÓN INMUNOHISTOQUIMICA DE P 53
 EVALUANDO LA EL CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 TODOS ESTOS DATOS EN HOJAS DE CONCENTRACIÓN DE DATOS.

MATERIALES:

HOJAS DE CAPTURA DE DATOS
 KITT PARA DETERMINACIÓN DE P53 (INMUNOHISTOQUIMICA) MARCA CONVENCIONAL EXISTENTE EN DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y UROLOGÍA

KITT PARA INMUNOPEROXIDASAS (INMUNOHISTOQUIMICA), MARCA CONVENCIONAL EXISTENTE EN DEPTO. DE PATOLOGÍA Y UROLOGÍA
 EXPEDIENTES CLINICOS

FINANCIEROS :

NOSE REQUIERE POR ESTAR EN EXISTENCIA LOS ELEMENTOS PARA LLEVAR ACABO ESTE ESTUDIO, EN LOS SERVICIOS DE PATOLOGÍA, Y UROLOGÍA

VALIDACIÓN DE DATOS :

METODO ESTADÍSTICO : KAPLAN-MEIER , PRUEBA DE FISHER

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS :

SE USARAN TABLAS Y GRAFICAS DE BARRAS.

CONSIDERACIONES ETICAS:

TODOS LOS PROCEDIMIENTOS ESTARAN DE ACUERDO CON LO ESTIPULADO EN EL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

EDAD

SEXO

CLASE FUNCIONAL(KARNOSKY O DE LA OMS)

APE (PRE- TRATAMIENTO)

APE (SEGUIMIENTO CADA 3 MESES, POR 5 AÑOS)

BAM (FLUTAMIDA o BICALUTAMIDA)

FUNCION RENAL- HEPÁTICA

GRADO NUCLEAR (SUMA DE GLEASON)

ESTADIO PATOLÓGICO (TNM)

PZA HISTOLÓGICA ADECUADA

HOJA DE SEGUIMIENTO CLINICO

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

GG OSEO CADA AÑO

RX DE TORAX CADA 6 MESES

RESULTADOS

SE REVISARON LOS EXPEDIENTES CLINICOS DE LOS AÑOS 1989-99 DE 50 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE PRÓSTATA Y SEGUIMIENTO DE 6-120 MESES CON DETERMINACIONES CADA 3 MESES DE APE Y EVALUACIÓN CLÍNICA, SE DIVIDIERON EN 2 GRUPOS : EL GPO A 25 PACIENTES CON ENFERMEDAD ORGANOCONFINADA Y TRATAMIENTO CON PROSTATECTOMIA RADICAL. EL GPO B 25 PACIENTES CON ESTADIO AVANZADO D2 Y TRATADOS CONB BLOQUEO ANDROGENICO MÁXIMO (BAM).

LOS HALLAZGOS DEMOGRAFICOS EN EL GPO A :

EDAD: RANGO DE 50-74 AÑOS MEDIA DE 66.8 AÑOS.

TIEMPO DE EVOLUCION DE SX PROSTATICO : RANGO DE 1-5 AÑOS, MEDIA DE 2 AÑOS.

TACTO RECTAL EN LOS PACIENTES SE DETERMINO COMO SOSPECHOSO Y NO SOSPECHOSO:

TACTO RECTAL SOSPECHOSO: 10 PACIENTES (40%)

TACTO RECTAL NO SOSPECHOSO : 15 PACIENTES (60%)

TACTO RECTAL -- ESTADIO LOCALMENTE AVANZADO (T3a-c) : EN 7 DE 9 PAC. P O. 06303 (PRUEBA FISHER)

APE: RANGO DE 2-50ng/ml MEDIA DE 20ng/ml.

LA LINFADENECTOMIA FUE POSITIVA EN SOLO 1 PACIENTE DE LOS ESTUDIADOS CON NIVEL DE APE >20ng/ml

TAC NEGATIVA A GANGLIOS, GG OSEO NORMAL EN LOS 25 PACIENTES.

LA DETERMINACIÓN DE GLEASON EN BX GISTR Y EN LA PZA QUIRÚRGICA FUERON COMPARADAS:

EN 12 PACIENTES FUE IGUAL LA SUMA DE GLEASON (48%)

GLEASON >7 5 PACIENTES (41.6%) GLEASON <7 7 PACIENTES (58.4%)

T1c	No Mo G1-2	8 PAC	(32%)	
T1c	No Mo G3	5 PAC	(20%)	
T2a-c	No Mo G1-2	9 PAC	(36%)	
T2a-c	No Mo G3	3 PAC	(12%)	P 0. 5471 (PRUEBA DE FISHER) (fig 1)

ESTADIO PATOLÓGICO DEFINITIVO POSTERIOR A LA PROSTATECTOMIA RADICAL EN CADA PACIENTE PRESENTO LAS SIGUIENTES MODIFICACIONES:

T2a	No Mo	G 2	6 PAC	(24%)
T2b-c	No Mo	G 3	3 PAC	(12%)
T3a	No Mo	G 1-3	6 PAC	(24%)
T3b	No Mo	G 1-3	5 PAC	(20%)
T3c	No Mo	G 1-3	5 PAC	(20%)

ESTADIO PATOLOGICO DE T3a-c P 0. 570 (PRUEBA DE FISHER)

INVASION NEURAL : 10 PACIENTES (40%) P 0. 6450 (PRUEBA DE FISHER)

ESTADIO PATOLOGICO ASOCIADO :	T2c	3 PAC	(30%)
	T3a-c	7 PAC	(70%)

INVASION VASCULAR : 6 PACIENTES (24%)
 ESTADIO PATOLÓGICO ASOCIADO : T3a-c 6 PAC (100%)

LINFADENECTOMIA POSITIVA :
 ESTADIO PATOLÓGICO : T3c GLEASON (2+2) 4
 APE > 20 ng/ml
 VOLUMEN TUMORAL 60%

LA DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL :
 RANGO DE 10-90% PESO DE LA GLANDULA DE 30-120 GRS
 MEDIA DE VOLUMEN TUMORAL : 30% PARA TODOS LOS PACIENTES

PACIENTES CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD: VOLUMEN TUMORAL >40% P 0.6264 (P. FISHER)

POSTERIORMENTE ANALIZANDO LA EVOLUCION POSTOPERATORIA Y SE DETERMINO QUE DE ESTE GPO DE PACIENTES PRESENTARON PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD :12 PACIENTES

ESTADIO PATOLÓGICO :
 T2b-c No Mo 4 PAC. (33%) GLEASON > 7 3 PAC. (75%) GLEASON < 7 1 PAC (75%)
 T3a-c NoMo 8 PAC. (77%) GLEASON > 7 6 PAC (75%) GLEASON < 7 2 PAC (25%)

LA DETERMINACION DE GLEASON >7 P 0.564 (P. FISHER)

CON RESPECTO AL PERIODO DE RECURRENCIA DE LOS PACIENTES SE ENCUENTRA :

RANGO DE 6-120 MESES DE SEGUIMIENTO.
 MEDIA DE 10 MESES DE EVOLUCION POSTOPERATORIA
 ENFERMEDAD CLINICA EVIDENTES : GG OSEO POSITIVO POR DOLOR 3 PAC (25%)
 ENFERMEDAD BIOQUÍMICA : 9 PAC (75%)

SOLO EN 2 PACIENTES SE PRESENTA REACCION INMUNOHISTOQUÍMICA POSITIVIDAD PARA P53 EN LA PZA QUIRÚRGICA, CON ESTADIO PATOLÓGICO DE T2c y T3c, SUMA DE GLEASON <7 RESPECTIVAMENTE, APE DE < 20ng/ml, VOLUMEN TUMORAL DE >40% REPRESENTANDO SOLO EL 8% DE LA MUESTRA ESTUDIADA. LO IMPORTANTE ES LA PRESENTACIÓN EN PACIENTES CON ESTADIO LOCALMENTE AVANZADO Y DE BAJO GRADO NUCLEAR CON VOLUMEN TUMORAL ALTO. P 0.6553 (P. FISHER)

LA EVALUACIÓN DE SOBREVIDA DE ACUERDO AL METODO ESTADÍSTICO DE KAPLAN MEIER ES LA SIGUIENTE::

MES DE FRACASO	No. PAC.	No. PAC. PROGRESA.	PROB DE PROGRESIÓN	PROB DE SUPERV	SUPERV ACUM	ERROR STADAR
12	25	2	0.080	0.0034	0.92	0.05364
18	23	3	0.130	0.0099	0.80	0.07959
24	20	2	0.100	0.0154	0.72	0.08934
30	18	3	0.160	0.0265	0.60	0.09767
36	15	2	0.130	0.0367	0.45	0.08620

(fig. 2)

INDICE DE FRACASO : 0.0769

TEMPO PROMEDIO DE SOBREVIDA : 13 MESES

INDICE DE RIESGO : 13 MESES

INTERVALO DE PROGRESIÓN : 5.6 A 20.3 MESES

LA DEFINICIÓN DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA FUE : PAC. CON NIVELES $>0.4\text{ng/ml}$ EN MAS DE 3 DETERMINACIONES SERIADAS EN UN PERIODO DE 6 MESES, SE CONSIDERON RECURRENCIA E INICIÁNDOSE BAM (ORQUIECTOMIA + ANTIANDRÓGENO) Y SEGUIMIENTO CADA 3 MESES.

LA DETERMINACIÓN DE APE $>20\text{ ng/ml}$, REPRESENTA UN PARÁMETRO PARA DEFINIR A LOS PACIENTES CON PROGRESIÓN LOCALMENTE Y A DISTANCIA (METS), GG NEGATIVO, POR LA DETERMINACIÓN DE FOSFATASAS ACIDAS PARA DEFINIR PACIENTE CON ACTIVIDAD BIOQUÍMICA (Do). P 0. 6120 (P. FISHER)

EL GRUPO DE 25 PACIENTE CON ESTADIO AVANZADO DE CANCER DE PRÓSTATA D2 (T2-14 a-c) CON LOS SIGUIENTES HALLAZGOS DEMOGRAFICOS :

EDAD CON UN RANGO DE 55 – 90 AÑOS MEDIA DE 69 AÑOS.

TIEMPO DE EVOLUCION DEL SX PROSTATICO RANGO DE 3- 9 AÑOS MEDIA DE 7 AÑOS

NINGUNO DE LOS PACIENTES CON HIDRONEFROSIS, HEMATURIA, ITURIA.

EL TACTO RECTAL EN LOS PACIENTES SE DETERMINO COMO :

SOSPECHOSOS : 17 PACIENTES (80%) P 0. 033 (P. FISHER)

NO SOSPECHOSOS: 8 PACIENTES (20%)

APE (ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO) :

RANGO DE 2.6-238 ng/ml MEDIA DE 76ng/ml APE $>20\text{ng/ml}$ P 0. 033 (P. FISHER)

GAMAGRAMA OSEO POSITIVO EN TODOS LOS PACIENTES (METS OSEAS)

RX DE TORAX : POSITIVA PARA METS PULMONARES EN 3 PAC (12%)

LA DETERMINACIÓN DE GLEASON EN LA BX GSTR Y RTUP SIMILARES SE PRESENTO EN 6 PAC. (24%), CON UNA SUMA DE GLEASON <7

EL ESTADIO CLINICO PRETRATAMIENTO CON BAM (BLOQUEO ANDROGENICO MÁXIMO)

T1cNxM1 : 8 PACIENTES (32%)

T2bNxM1-2: 4 PACIENTES (16%)

T2cNxM1-2: 13 PACIENTES (52%)

PACIENTES CON GLEASON <7 APE $<20\text{ng/ml}$ 6 PAC (24%) SIN PROGRESIÓN

PACIENTES CON GLEASON >7 APE $>20\text{ng/ml}$ 7 PAC (28%) CON PROGRESIÓN : 4 PAC (57%)

PACIENTES CON GLEASON >7 APE $<20\text{ ng/ml}$ 2 PAC (8%) CON PROGRESIÓN : 1 PAC (50%)

PACIENTES CON GLEASON >7 APE $>20\text{ng/ml}$ 10 PAC (40%) CON PROGRESIÓN : 9 PAC (90%)

LA PRESENCIA DE GLEASON >7 CON UNA P 0.005 (P. FISHER)

PERIODO DE PROGRESIÓN A ESTADIO D3 (HORMONO-INDEPENDIENTE) CON TRATAMIENTO (BAM)
 RANGO DE 6-40 MESES MEDIA DE 16 MESES
 ENFERMEDAD CLINICA EVIDENTE DE PROGRESIÓN :

RX DE TORAX CON METS	3 PAC (21%)
SX DE DESGASTE	6 PAC (42%)
ANEMIA	4 PAC (28%)
INSUFICIENCIA RENAL	3 PAC (21%)
METS HEPÁTICAS	2 PAC (15%)

LA DETERMINACION INMUNOHISTOQUIMICA DE P53 SE PRESENTO NEGATIVA EN TODOS LOS PACIENTES

HASTA DETERMINACIÓN INMUNOHISTOQUIMICA SE REALIZO POR DUPLICADO CON CONTROLES ADECUADOS DE CA DE MAMA Y CA DE COLON.

ESTO ES POSIBLE POR LA CARGA TUMORAL QUE SE TIENE EN LA PZA DE BX Y EN LA PZA DE RTU DE PRÓSTATA EN ASOCIACIÓN AL VOLUMEN DE TUMOR PRIMARIO.

LA EVALUACIÓN DE SOBREVIDA DE ACUERDO AL METODO DE KAPLAN MEIER ES LA SIGUIENTE

MES DE FRACASO	No. PAC.	No. DE PAC. PROGRESA	PROBIL. DE PROGRESION	PROBIL. DE SUPERV	SUEPRVL ACUNULA.	ERROR STD
6	25	2	0.80	0.80	0.92	0.0542
12	23	3	0.130	0.93	0.87	0.0567
24	20	4	0.160	1.09	0.84	0.0105
36	16	3	0.187	1.93	0.81	0.0144
40	13	2	0.153	2.05	0.84	0.0117

(fig. 3)

INDICE DE FRACASO : 0.0457

TIEMPO PROMEDIO DE SOBREVIDA : 31 MESES

INDICE DE RIESGO : 31 MESES

INTERVALO DE NO PROGRESIÓN : 15-47 MESES

LA DEFINICION DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDA : ADENOCARCINOMA HORMONOINDEPENDIENTE SE DETERMINO POR NIVELES DE APE 5 ó + VECES SU VALOR BASAL POSTERIOR AL INICIO DE BAM O CUANDO EL PACIFNTE NO PRESENTABA REDUCCIÓN DE MAS DEL 50% DE LOS NIVELES DE APE BASALES EN PERIODO COMPRENDIDO DE 3-6 MESES CON TRATAMIENTO.

LA DETERMINACIÓN EN ASOCIACIÓN DE GLEASON >7 CON APE >20ng/ml DEMUESTRA TENER MAYOR VALOR PARA DETERMINAR A LOS PACIENTE CON FACTORES DE RIESGO PARA PROGRESAR A ESTADIO D3

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

DISCUSIÓN

EL TRATAMIENTO OPORTUNO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTADIO INICIALES O ORGANOCONFINADOS ES LA PROSTATECTOMIA RADICAL COMO TRATAMIENTO CURATIVO Y DEFINITIVO CON ESPERANZA DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD HASTA DE 10 AÑOS POSTERIOR AL TRATAMIENTO, CON SEGUIMIENTO A TRAVÉS DE DETERMINACIONES PERIÓDICAS DE APE CADA 3 MESES DURANTE EL PERIODO DE TIEMPO ANTES REFERIDO, CON ESPERANZA DE CURABILIDAD DEL 90% DE LOS PACIENTES QUE SE LES PRACTICA ESTE PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

LA LITERATURA ESTABLE QUE DE ACUERDO A RECIENTES REVISIONES DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES QUE SON LLEVADOS A PROSTATECTOMIA RADICAL. PRESENTA PROGRESIÓN A ENFERMEDAD SISTÉMICA Ó LOCALMENTE AVANZADA EN UN 50% DE LOS CASOS EN UN RANGO DE TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE 5-10 AÑOS. ESTA CIFRA ES ALARMANTE EN RELACION A DETERMINAR QUE GRUPO DE PACIENTES ES PORTADOR DE FACTORES DE RIESGO PARA EVOLUCIONAR A LA RECURRENCIA Ó PROGRESIÓN A ENFERMEDAD SISTÉMICA. ACTUALMENTE SE CUENTA CON LOS CRITERIOS DE NIVELES DE APE PRE-TRATAMIENTO, Y POSTRATAMIENTO PARA DETERMINAR RECURRENCIA BIOQUÍMICA PARA ENFERMEDAD, ASÍ COMO EVALUACIÓN CLÍNICA PARA ENFERMEDAD MANIFIESTA, EL GRADO DE DETERMINACIÓN NUCLEAR EN LA ESCALA DE GLEASON (2-10).

EL FUNDAMENTO DEL PRESENTE TRABAJO ES DETERMINAR QUE GRUPO DE PACIENTE CON REACCIÓN POSITIVA INMUNOHISTOQUÍMICA PARA P53 PODRIAN SER PORTADORES DE FACTORES BIOMOLECULARES PARA EVOLUCIONAR A ENFERMEDAD SISTÉMICA Ó LOCALMENTE AVANZADA Y DE ESTA MANERA SER UN CRITERIO MAS EN LA EVALUACIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTADIO TEMPRANO Y FACTIBLE DE CURACIÓN DEFINITIVA.

EN EL PRESENTE ESTUDIO SOLO SE PRESENTARON 2 REACCIONES INMUNOHISTOQUÍMICAS POSITIVAS PARA P53 EN EL GPO A DE 25 PACIENTES CON ENFERMEDAD CLÍNICAMENTE ORGANOCONFINADA Y CON UN ESTADIO PATOLÓGICO LOCALMENTE AVANZADA (T3a-c). LA LITERATURA DETERMINA UN PORCENTAJE DE RESPUESTA POSITIVA A LA REACCIÓN DE P53 CON UN RANGO DEL 2-17%, EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS Y EN ALGUNOS ESTUDIOS REALIZADOS HASTA DEL 50-70%. ESTO PREDOMINANTEMENTE EN LESIONES METASTÁSICAS Y NO EN TUMOR PRIMARIO, LAS REACCIONES POSITIVAS SOLO 2 (4%), DESMUESTRA QUE ESTAMOS EN EL RANGO PERMISIBLE EN LA LITERATURA INTERNACIONAL.

LA DETERMINACIÓN DE P53 ES ASOCIADA EN MAYOR FRECUENCIA CON LA PRESENCIA DE SUMA DE GLEASON >7 EN ESTE ESTUDIO LA RESPUESTA INMUNOHISTOQUÍMICA POSITIVA (4+) ES EN PZAS QUIRÚRGICAS DE PROSTATECTOMIA RADICAL CON UNA SUMA DE GLEASON DE <7, LO QUE CONTRAPONA EL HECHO DE QUE A MENOR DIFERENCIACIÓN CELULAR DE CÁNCER DE PROTATA MAYOR DAÑO CELULAR A NIVEL DEL DNA, Y ONCOSUPRESORES COMO ES EL P53, MANIFESTÁNDOSE POR MUTACIÓN EN EL NÚCLEO DE LA CELULA CÁNCEROSA.

EN EL PRESENTE TRABAJO LA REACCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA PARA P53 NO ES UN ARMAMENTO RUTINARIO CON UNA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PARA DETERMINAR RIESGO DE PROGRESIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTE CON EVALUACIÓN CLÍNICA DETERMINANTE DE ESTADIO ORGANOCONFINADO, Y PREDECIR LA POSIBILIDAD DE PROGRESIÓN A ENFERMEDAD SISTÉMICA A PESAR DE PROSTATECTOMIA RADICAL CON FINES DE CURABILIDAD.

LA EVALUACION DE 25 PACIENTES CON SEGUIMIENTO POR 10 AÑOS CON TRATAMIENTO (PROSTATECTOMIA RADICAL) PARA CANCER DE PRÓSTATA, MUESTRA LA EVOLUCION DE NUESTRO PACIENTES CON UNA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD SISTEMICA EN 48 % DE LOS CASOS, CON REQUERIMIENTO DE TRATAMIENTO TEMPRANO A BASE DE BAM, AL DETERMINARSE RECURRENCIA BIOQUÍMICA APE $>0.5\text{ng/ml}$ Y RANGO DE $0.5\text{-}1\text{ng/ml}$ EN MAS DE 3 DETERMINACIONES SERIADAS PARA INICIO DE TRATAMIENTO OPORTUNO Y RECUPERACION DE LOS PACIENTES PARA EVITAR UNA EVOLUCION A UN ESTADIO D2 CLINICAMENTE MANIFIESTO Y EN MALAS CONDICIONES PARA EL PACIENTE A UN ESTADIO D3 EN DONDE LA ENFERMEDAD EVOLUCIONA A LA HORMONOINDEPENDENCIA.

LA PRESENCIA DE PATRON DE GLEASON >7 EN LA PZA QUIRÚRGICA ES DETERMINANTE HASTA EL MOMENTO EN NUESTRA SERIE PARA PRESENTAR UNA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA Y CON RIESGO DE EVOLUCIONAR A ENFERMEDAD SISTEMICA ESTO EN RELACION A HABER SOBREPÁSADO LAS BARRERAS BIOLÓGICAS LOCALES DE LA PRÓSTATA Y CON ALTOGRADO NUCLEAR

DEMOSTRÁNDOSE LA PROGRESION EN TODOS LOS PACIENTES CON GLEASON >7 Y ESTADIO PATOLÓGICO DE T3b-c, EN NUESTRA SERIE ESTUDIADA, POR LO QUE SIGUE SIENDO DETERMINANTE LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE EN RELACION A NIVEL DE DIFERENCIACIÓN CELULAR (GLEASON) EN LA Bx GSTR, CON UN INDICE DE 52% EN RELACIÓN A PZA QUIRÚRGICA EN SU EVALUACIÓN DEFINITIVA, PARA LLEVAR A PACIENTE CON ESTADIO T1c Y Bx POSITIVAS PARA CANCER DE PRÓSTATA A PROSTATECTOMIA RADICAL CUANDO EXISTE UN RIESGO DE SUBESTADIFICACION HASTA DEL 40% EN NUESTRA SERIE ESTUDIADA EN DONDE ESTOS PACIENTES FINALMENTE SON PORTADORES DE UN ESTADIO T3b-c, CON UN RIESGO ALTO DE RECURRENCIA Ó PROGRESION A ENFERMEDAD SISTEMICA Y FRACASO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (PROSTATECTOMIA RADICAL) Y ESTAR SOBRE TRATANDO A PACIENTES CON ENFERMEDAD SISTEMICA CON NEGATIVIDAD A IMAGEN EN RELACION SER PACIENTES CON SEROPOSITIVA POR DETERMINACIÓN DE FOSFATASAS.

NIVELES DE APE $>20\text{ng/ml}$ ES IMPORTANTE DETERMINAR SI ES PACIENTE PORTADOR DE ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA, O ENFERMEDAD SISTEMICA CON SEROPOSITIVIDAD BIOQUÍMICA PARA ESTA EVENTUALIDAD (ESTADIO D0) POR LO QUE ES UN DATO IMPORTANTE COMO HALLAZGO EN NUESTRO ESTUDIO QUE LOS PACIENTES CON NIVELES $<20\text{ng/ml}$ DE APE PRESENTABAN REALMENTE ENFERMEDAD ORGANOCONFINADA, Y SIN PROGRESIÓN A ENFERMEDAD SISTEMICA.

TACTO RECTAL SOSPECHOS SE ASOCIO A ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA EN NUESTRO ESTUDIO, POR LO QUE EN LA EVALUACIÓN CLINICA DE ESTADIFICACION DE NUESTROS PACIENTES ES DETERMINANTE ESTA EVENTUALIDAD PARA EVALUAR ADECUADAMENTE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO COMO ES LA PROSTATECTOMIA RADICAL Y FINALMENTE EL 70% DE LOS PACIENTES CON TACTO RECTAL SOSPECHOSO EVALUACIONARON A ENFERMEDAD SISTEMICA POR DETERMINACIÓN BIOQUÍMICA Ó CLINICA.

EN EL GPO B DE 25 PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA AVANZADO ESTADIO D2 (T1-T4 a-c) Nx M 1-3 CON SEGUIMIENTO HASTA DE 10 AÑOS, DETERMINACIONES SERIADAS DE APE CADA 3 MESES, TRATAMIENTO A BASE DE BAM (FLUTAMIDA+ ORQUIECTOMIA), LA DETERMINACIÓN DE LA REACCION DE INMUNOHISTOQUIMICA PARA P53 FUES NEGATIVA EN TODOS LOS CASOS INDEPENDIENTEMENTE DEL GLEASON O LA CARGA TUMORA (METS), ESTO ES EN RELACION QUE LA POSIBILIDAD DE REACCION POSITIVA EN EL TUMOR PRIMARIO ES BAJA CON UN RANGO DE 2-17%, Y QUE ESTE SE ELEVA EN LAS METASTASIS DONDE LA REPLICACIÓN CELULAR ES DEL 5% DE LA CARGA TUMORAL CADA 24 HRS CON UNA RESPUESTA DE CONDENSACIÓN DE P53 EN NÚCLEO DE ESTAS CELULAS, CAMBIOS BIOMOLECULARES EN FORMA IMPORTANTE EN LAS METS. ES IMPORTANTE SEÑALAR QUE EN ESTOS CASOS LAS DETERMINACIONES INMUNOHISTOQUIMICA SE REALIZARON POR DUPLICADO CON CONTROLES POSITIVOS PARA DESCARTAR ERROR EN LA TÉCNICA.

EN EL GPO B DE 25 PACIENTE QUE PORGRESARON RAPIDAMENTE A UNA ENFERMEDAD HORMONOINDEPENDIENTE LOS CRITERIOS SON : GLEASON >7, APE >20ng/ml EN LA EVALUACIÓN INICIAL CON Poca CARGA TUMORAL EN RELACIÓN A METS , CON UNA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN UN RANGO DE 15-47 MESES Y CON UN MEDIA DE 31 MESES PARA LA PRESENTACIÓN DE LA HORMOINDEPENDENCIA , ACORDE CON LOS ESTABLECIDO EN LA LITERATURA EN RELACIÓN A 18-24 MESES DE EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO A BASE DE BAM .

SE DEMUESTRA LA PRESENCIA DE UN 56% DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN EL GRUPO DE PACIENTES ESTUDIADOS QUE SOBREPASA EN UN 20% Ó MAS LO DETERMINADO EN ESTUDIOS REALIZADOS DE SEGUIMIENTO Y DE RESPUESTA TRATAMIENTO DE BAM. HASTA EL MOMENTO ES IMPREDECIBLE LA EVOLUCION DEL CÁNCER DE PRÓSTATA YA QUE PACIENTES CON (GLEASON Y APE) SIMILARES CARACTERÍSTICAS NO PROGRESAN A UN ESTADIO D3, ESTA PREMISA SE CUMPLE EN PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS EN REALACION A PACIENTES 50-60 AÑOS CON CANCER DE PRÓSTATA, POR LO QUE LA EDAD ES PARTE IMPORTANTE EN LA RESPUESTA BIOMOLECULAR DEL CÁNCER DE PRÓSTATA Y SERA QUE LOS NIVELES DE TESTOSTERONA CON DEPRIVACION CONTINUA POR PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DETERMINA UNA RESPUESTA MEJOR DEL PACIENTE CON CANCER DE PRÓSTATA.

ACTUALMENTE NO TENEMOS UN MARCADOR BIOMOLECULAR PARA PRONOSTICAR EL COMPORTAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA Y ES IMPORTANTE EL SEGUIR DETERMINADO ESTA POSIBILIDAD, PARA CONTAR CON ARMAMENTO PARA EVALUAR AL PACIENTE EN FORMA TEMPRANA Y PODER INCIDIR EN EL TRATAMIENTO OPORTUNAMENTE Y OBTENER MEJORES RESPUESTAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA.

LA IMPORTANCIA DE ESTE ESTUDIOS ES LA DE DETERMINAR QUE UN SOLO MARCADOR, ES LO SUFICIENTE SENSIBLE Y ESPECIFICO PARA DETERMINAR EL CURSO DE UNA ENFERMEDAD COMO LO ES EL CANCER DE PRÓSTATA CON UNA HISTORIA NATURAL NO BIEN DEFINIDA EN SU TOTALIDAD.

CONCLUSIONES

LA DETERMINACIÓN DE P53 (INMUNOHISTOQUÍMICA) POR SI SOI A NO ES CONCLUYENTE PARA PREDECIR EL CURSO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CON ESTADIOS INICIALES TRATADOS CON PROSTATECTOMIA RADICAL, QUE PACIENTES PROGRESARÁN A ENFERMEDAD SISTÉMICA POR EL BAJO ÍNDICE DE POSITIVIDAD EN EL TUMOR PRIMARIO.

LOS PACIENTES CON ESTADIO LOCALMENTE AVANZADO TRATADOS CON PROSTATECTOMIA RADICAL, GLEASON >7 TIENEN ALTO RIESGO PARA PROGRESAR A ENFERMEDAD SISTÉMICA (BIOQUÍMICA) INDEPENDIENTEMENTE DE SU POSITIVIDAD O NEGATIVIDAD INMUNOHISTOQUÍMICA PARA P 53. EN UN PERÍODO DE TIEMPO CORTO, RANGO DE 6-20 MESES POSTERIORES POR LO QUE ES IMPORTANTE EL SEGUIMIENTO ESTRECHO EN LOS PRIMEROS 2 AÑOS CON EVALUACIONES CADA 2-3 MESES .

LOS NIVELES DE APE >20ng/ml EN PACIENTES CON ESTADIO INICIAL POR EVALUACIÓN CLÍNICA TIENEN UN ALTO PORCENTAJE DE ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA CON RIESGO DE ENFERMEDAD SISTÉMICA POSTERIOR A PROSTATECTOMIA RADICAL Y PROBABLEMENTE PORTADORES DE ESTDIOS D₀ CON ACTIVIDAD TUMORAL NO DEMOSTRABLE POR CLÍNICA.

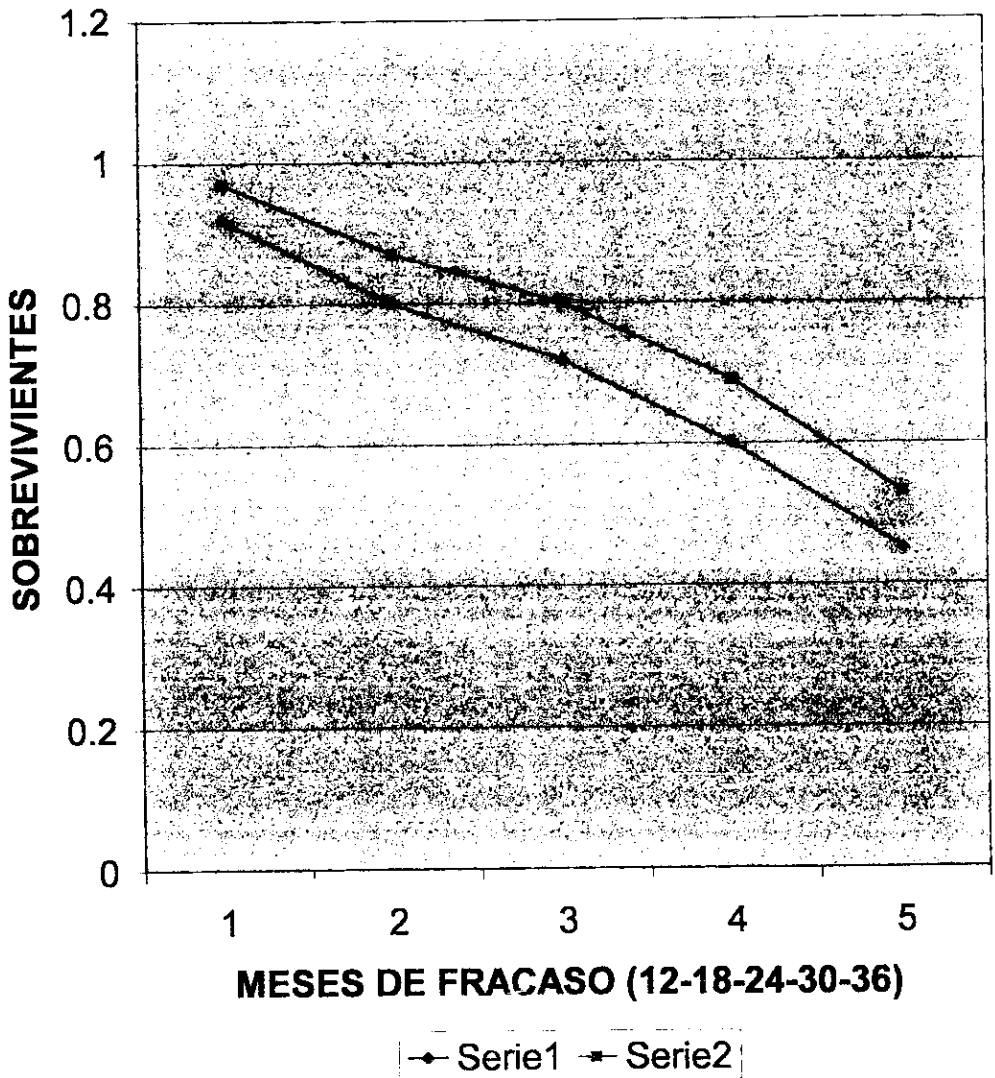
LOS PACIENTES CON ESTADIO AVANZADO DE CÁNCER DE PRÓSTATA D2 CON GRADO NUCLEAR ALTO, CARGA TUMORAL IMPORTANTE DETERMINADA POR LO NIVELES DE APE BASALES ~ 20ng/ml Y REDUCCIÓN MENOR AL 20%, CON UN LAPSO DE EVALUACIÓN BIOQUÍMICA DE 3-6 MESES POSTERIOR AL INICIO DE BAM SON LOS PACIENTES QUE PROGRESARÁN RÁPIDAMENTE A UN ESTADIO HORMONOINDEPENDIENTE.

BIBLIOGRAFÍA

1. TAYLOR JD, HOLMES TM, SWANSON GM, DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER
CANCER 1994; 73:104-7
2. CARTER HB, ET AL. CLINICAL EVIDENCE FOR AND IMPLICATIONS OF THE MULTISTEP DEVELOPMENT
OF THE PROSTATE CANCER J. Urol 1990; 143: 742-46
3. HAENZEL W, ET AL. MORTALITY FROM CANCER AND OTHER DISEASE AMONG JAPANESE IN THE
UNITED STATES. J Natl Cancer Inst 1968;40:43-68
4. LEPOR / LAWSON DISEASES OF PROSTATE, 1993 W. B. SANDERS COMPANY, PHYLADELPHIA, PENSYL
VANIA.
5. AKAZAKI K, ET AL. COMPARATIVE STUDY OF LATENT CARCINOMA OF THE PROSTATE AMONG JAPANESE
IN JAPAN AND HAWAII J Natl Cancer Inst 50;1137, 1973.
6. ARMENIAN HK ET AL RELATIONSHIP BETWEEN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND CANCER OF
THE PROSTATE : A PROSPECTIVE AND RETROSPECTIVE STUDY. LANCET 2:115, 1974
7. BRESLOWN, ET AL LATENT CARCINOMA OF PROSTATE OF AUTOPSY IN SEVEN AREAS
Int J Cancer 20:680,1977
8. CARTER HB, ET AL. CLINICAL EVIDENCE FOR AND IMPLICATIONS OF THE MULTISTEP DEVELOPMENT O
F PROSTATE CANCER J Urol 143: 742, 1990
9. DEABER JB ETIOLOGY AND PREDERTERNING FACTRS OF BEHIGN PROSTATIC HYPERTROPHY. IN ENL
ARGEMENT OF THE PROSTATE: HITORY , ANATOMY, ETIOLOGY, PATHOLOGY, CLINICAL CAUSES SYM
PTOMS, DIAGNOSIS,PROGNOSIS, TRATAMENT, TECHNIQUE OF OPERATIONS AND AFTER TREATMENT
PHILADELPHIA BLAKISTON, 1922
10. HUTCHISON GB :EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER Semin Oncol 3:161, 1976
11. MC NEAL JE ET AL. PATTERNS IN PROSTATE CANCER. LANCET 1:60 1986
12. MC NEAL JE ET AL. STAGE A VERSUS ESTAGE B ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE:
MORPHOLOGICAL COMPARASION AND BIOLOGICAL SIGNIFICANCE J. Urol 139:61 1988
13. SILVERBERG E. ET AL. CANCER STATIC, 1980 CA 30:23,1980
14. SILVERBERG E. ET AL. A REVIEW OF AMERICAN CANCER SOCIETY: ESTIMATES OF CANCER CASES AND
DEATHS. CA 36:9 1986
15. SILERBEG E. ET AL. CANCER STATICS V CA. 38:5, 1988
16. STAMEY TA. CANCER OF THE PRÓSTATE: ANALAYSIS OF SOME IMPORTANT CONTRIBUTIONS AND
DILEMMAS Monogor Urol 3 : 67, 1982
17. WATANABE H. ET AL. A MOBILE SCREENING UNIT FOR PROSTATIC DISEASE . Prostate 5 :559,1984
18. WINKELSTEJN W. ET AL. EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY. IN MURPHY GP. ED. PROSTATIC CANCER .
LITTLETON MA : PSG PUBLISHING COMPANY, 1979, pp 1-17
19. BYARDP, MOSTOFI FK ET AL. COOPERATIVE UROLOGICALRESEARCHI GROUP: CARCINOMA OF THE
PROSTATE: PRONOSTIC EVALUATION OF CERTAIN PATHOLOGICAL FEATURES IN 208 RADICAL
PROSTATECTOMIFS Cancer 30:5-13,19

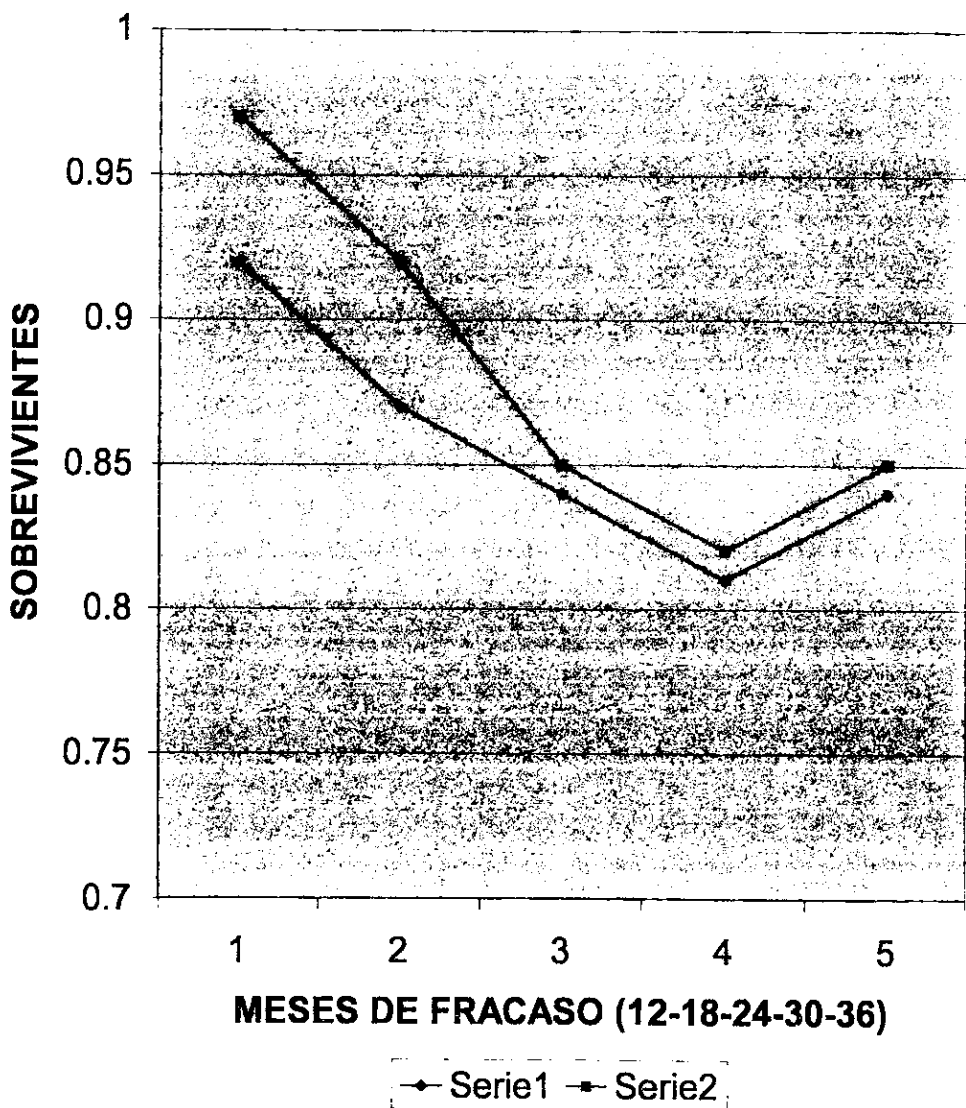
20. MC NEAL JE CANCER VOLUMEN AND SITE OF ORIGIN OF ADENOCARCINOMA IN THE PROSTATE. RELATIONSHIP TO LOCAL AND DISTANT SPRED *Hum Pathol* 23:258-66,1992
21. MELLINGER GT PROGNOSIS OF PROSTATIC CARCINOMA IN GRUNDMAN E, VALUSIEK W (eds) TUMORS OF MATE GONITAL SISTEM, BERLIN SPRING.VERLAG 1977, pp171-198.
22. SCHROEDER FH, MOSTOFI FK, GRADING OF PROSTATE CARCINOMA I ANALYSIS OF THE PRONOSTIC SIGNIFICANCE OF SINGLE CHARACTERIDTIC. *Prostate* 6:81-100,1985
23. SCHROEDER FH ET AL. THE TNM CLASSIFICATION OF PROSTATIC CANCER. *Prostate suppl* 4: 129-139,1992
24. HANS J. ET AL. DETERMING PRONOSIS OF CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER BY IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION P 53. *Urology* 47:366-69,1996
25. M. CRAIG HALL ET AL. FREQUENCY AND CHARACTERIZATION OF P 53 MUTATIONS CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER *Urology*:45, 470-75 1995
26. FREDERICK J.M. ET AL. VERY FRECUENT P 53 MUTATIONS IN METASTATIC PROSTATE CARCINOMA AND IN MATCHED PRIMARY TUMORS *Cancer* :83: 2534-9,1998
27. X.H.ZHANG ET AL. ACCUMULATION OF P 53 AND EXPRESSION OF CD 44 IN HUMAN PROSTATIC CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY. *Br J Urol* 77,441-44,1996
28. ALAN M.F. ET AL. ASSESSMENT OF THE BIOLOGIC MARKERS P 53, Ki 67 AND APOPTOTIC INDEX AS PREDICTIVE INDICATORS OF PROSTATE CARCINOMA RECURREMCE AFTER SURGERY, *Cancer* 82:168-75,1998
29. BHASKAR V.S. ET AL. ASSOCIATION OF P 53 IMMUNIRACTIVITY WITH HIGH GLEASON TUMOR GRADE IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA *Hum Pathol* 25:92-97, 1994
30. CAROL E. SALEM. ET AL P 53 PROTEIN AND GENE ALTERAIONS IN PATHOLOGICAL STAGE C PROSTATE CARCINOMA *J Urol* 158:510-14,1997
31. NEAL J. PRENDERGAST. ET AL P 53 IMMUNOHISTOCHEMICAL AND GENETIC ALTERAIONS ARE ASSOCIATED AT HIGH INCIDENCE WITH POST-IRRADIATED LOCALLY PERSISTENT PROSTATE CARCINOMA *J Urol* ;155:1685-92,1996
32. LU- YAO GL. ET AL. AN ASSESSMENT OF RADICAL PROSTATECTOMY: TIME TRENDS, AND GEOGRAPHIC VARIATION AND OUTCOMES. THE PROSTET PATIENT OUTCOMES RESEARCH TEAM. *JAMA* 269:2633,1993
33. NASSERI KK ET AL. PSA RECURRENCE AFTER DEFINITIVE TREATMENT OF CLINICALY LOCALIZED PROSTATE CANCER. *AUA Update Series* 16:32-37,1997
34. TAKAYAMA TK ET AL. RECURRENT PROSTATE CANCER DESPITE UNDETECTABLE SPECIFIC ANTIGEN *J Urol* 148:1541-45,1992.
35. DAVID K. ORNSTEIN ET AL EVALUACION Y TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA TRAS EL FRACASO DE UNA TERAPIUTICA CURATIVA PRIMARIA. *Urol Clin North Am.* :4 641-53 1998.

PACIENTES CON PROSTATECTOMIA RADICAL (fig 2)



GRAFICA DE SOBREVIDA
SERIE 1 SOBREVIDA ACUM
SERIE 2 ERROR STD

PAC CON CA DE PROSTATA AVANZADO (fig 3)



GRAFICA DE SOBREVIDA
SERIE 1 SOBREV ACUM
SERIE 2 ERROR STD

ESTADIO PATOLOGICO DE PAC. CON PROSTATECTOMIA RADICAL

