

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO

**CORRELACIÓN DE LA FRACCIÓN LIBRE DEL ANTIGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO CON LA ESCALA DE GLEASON EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER ÉL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
UROLOGÍA

PRESENTA:
DR. JÉSUS JUVENAL VEGA ESPINOSA

Ciudad de México, D.F. Septiembre de 2003



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS)



DR. EDUARDO ALONSO SERRANO BRAMBILA
JEFE DE SERVICIO DE UROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DR. VIRGILIO AUGUSTO LÓPEZ SÁMANO
MEDICO NO FAMILIAR URÓLOGO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR CLÍNICO DE TESIS)

29 SEP 2003



AGRADECIMIENTOS.

- A Dios por permitirme llegar al cumplimiento de una etapa más en mi vida profesional
- A mi Madre, mi Padre y hermanos quienes me han apoyado siempre en el proyecto y realización de mis metas sin escatimar esfuerzos y siempre en disposición, gracias por su cariño y comprensión.
- A mi muy querido Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y a quienes formar parte de él.
- A mis amigos, compañeros de un largo recorrido en la especialidad, a todos gracias por estar siempre en disposición, por los buenos y malos momentos ustedes saben cuanto significan para mi; a mis casi hermanos ustedes saben lo importantes que son en mi vida.
- A mis maestros, mi Tutor, pero sobre todo mis amigos que en este largo camino fueron orientándome con su experiencia y amistad.
- A la vida por permitirme seguir aquí cumpliendo en la medida de lo posible lo que tengo trazado espero seguir en la dirección adecuada.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| RESUMEN | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS | 10 |
| RESULTADOS | 12 |
| DISCUSIÓN | 17 |
| CONCLUSIÓN | 19 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 20 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Introducción: El Cáncer de próstata (CAP) es el más común en los hombres americanos y la segunda causa de muerte por cáncer. El tratamiento más efectivo es el quirúrgico cuando el tumor está órgano confinado. El pronóstico depende del estado patológico. Aunque el Antígeno prostático específico es uno de los mejores marcadores disponibles es poco específico para distinguir entre cáncer e hiperplasia. El antígeno prostático (APE) fracción libre puede servir para detectar CAP en la llamada zona gris, ya que se encuentra disminuido en pacientes con Cáncer de próstata y elevada en hiperplasia prostática.

Objetivo: Establecer una correlación entre los niveles de antígeno prostático específico fracción libre y la escala de Gleason en pacientes con CA de próstata

Diseño: Serie de Casos

Material, pacientes y métodos: Se estudiaron los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con Cáncer de Próstata, mediante biopsia transrectal o resección transuretral de próstata y que tuvieran reporte del antígeno prostático específico y la fracción libre del mismo, en el período comprendido de enero de 1999 a mayo de 2003. Mediciones principales: antígeno prostático total, fracción libre de antígeno prostático, escala de Gleason, cirugía urológica previa, comorbilidad.

Resultados: Estudiamos 21 hombres con una edad promedio de 70.80 ± 7.11 años. Encontrando diagnóstico de CAP por Biopsia el 33.3%(7) y por RTUP el 66.7%(14). Con escala de Gleason de 2 al 4.8%(1), de 3 al 4.8%(1), de 4 al 23.8%(5), de 5 al 9.5%(2), de 6 al 19%(4), de 7 al 4.8%(1), de 8 al 19%(4), de 9 al 4.8%(1) y de 10 al 9.5%(2). Con APE Total promedio de 7.01 ± 1.88 . Con APE Fracción Libre de 17.97 ± 2.08 . Cirugías previas urológicas en 33.3%(7), siendo la principal RTUP en 14.2%(3). Comorbilidad en 61.9%(13), siendo la principal HAS en 33.3%(7). La correlación entre el APE Total y el APE Fracción Libre fue de 0.54 y la correlación entre el APE Fracción Libre y la escala de Gleason fue de 0.30.

Discusión: En la actualidad el diagnóstico de CAP continua siendo mediante el reporte histopatológico aunado al APE. En cuanto al pronóstico varia de acuerdo a la escala de Gleason, así como si es una enfermedad órgano-confinado y al estatus del paciente al momento del diagnóstico. De ahí la necesidad de encontrar un método que sea fácil, sencillo y reproducible en estos pacientes tomando en cuenta las variables antes mencionadas.

Conclusión: La correlación entre el APE Total y la Fracción Libre es moderada y la correlación entre el APE Fracción Libre y la escala de Gleason es baja en CAP. Por lo que su utilidad únicamente continuaría siendo como una herramienta más de apoyo.

Palabras Clave: Gleason, APE Total y APE Fracción Libre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de próstata es el más común de los cánceres en los hombres Americanos y la segunda causa de muerte por cáncer. La terapia curativa más efectiva potencialmente es la quirúrgica cuando el tumor esta órgano-confinado. La valoración a largo plazo del pronóstico y la decisión racional de un tratamiento depende en una predicción precisa del estadio patológico y grado previo a su tratamiento. Desafortunadamente, los métodos actuales de estadificación clínica no permiten valorar con precisión el estado de la enfermedad. Al menos un tercio de los cánceres localizados están subetapificados. [1]

Se estima que en el 2000 en Estados Unidos hubo 180,400 nuevos casos de cáncer de próstata y de esos 31,900 murieron por dicha causa. [2]

Cerca del 90% de los pacientes diagnosticados tempranamente como tumores órgano-confinados son curables con prostatectomía radical, mientras que el 85% son curables con radioterapia. El mecanismo del desarrollo de la enfermedad, crecimiento y progresión involucra múltiples factores genéticos, que contribuyen a la heterogeneidad del cáncer de próstata, así como a la variabilidad en el rango de progresión y de mortalidad. [2]

La mayoría de los adenocarcinomas de próstata los cuales no son palpables y diagnosticados por biopsia (estadio T1c) son tumores significantes en los cuales la terapia definitiva esta justificada. [3]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[La rápida diseminación del APE ha producido dramáticas fluctuaciones en la incidencia de cáncer de próstata y ha contribuido a una disminución en su mortalidad. [8]

Desde la introducción del APE una nueva era en la detección oportuna del cáncer de próstata empezó. Aunque es uno de los mejores marcadores disponibles, tiene baja especificidad para distinguir entre cáncer de próstata e Hiperplasia Prostática Obstrucciona (HPB).[7]

La mayoría de las mediciones séricas del PSA, consisten en PSA unido a alfa-1-antiquimiotripsina con una pequeña fracción que es libre. Otro componente del PSA esta unido a la alfa-2-macroglobulina que no es medida por los actuales inmunoensayos. El radio del PSA libre/total tiene un incremento en la especificidad de un APE sérico elevado en la detección del cáncer de próstata. [3]

El APE fracción libre, es una isoforma del APE, el cual no esta unida a ninguna proteasa endógena inhibidora como la alfa-1-antiquimiotripsina o la alfa-2-macroglobulina. El porcentaje de APE fracción libre en el suero es bajo en pacientes con cáncer de próstata que en aquellos con hiperplasia prostática obstrucciona. Y recientes estudios demuestran que la relación APE fracción libre/total puede ser usada para detectar el cáncer de próstata, particularmente en la llamada "Zona Gris" con APE entre 4-10 ng/ml. Y que algunos autores consideran entre 2-10 ng/ml[6]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El APE fracción libre aumenta la especificidad del APE y clínicamente distingue entre cáncer de próstata e hiperplasia prostática obstructiva. [9]

La medición sérica del APE es ampliamente utilizada como ayuda en la detección oportuna del cáncer. Aunque el valor del APE de 4.0ng/ml es el más utilizado para un screening, más del 20% de los hombres con diagnóstico de cáncer de próstata tienen niveles por debajo de este valor. [11]

Excepto para hombres con edad entre 40 y 59 años, los médicos usualmente no recomiendan biopsias en aquellos en los que el APE sea por debajo de 4.0 ng/ml a menos que el tacto rectal sea anormal. De cualquier manera el cáncer de próstata puede ser detectado dentro de los 3 a 5 años en 13 a 20% de los hombres en los que el APE total este entre 2.6 a 4.0 ng/ml. [11]

El pronóstico, se relaciona fuertemente con el grado del cáncer. El escore de Gleason ha sido ampliamente adoptado como el estándar para la graduación histológica. Gleason de 7 es comúnmente asignado al cáncer de próstata en los especímenes de prostatectomías radicales que van desde un 40% a 50% de los casos. Recientemente se ha reportado que el grado del Gleason primario es importante en términos de pronóstico.[4]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El grado de diferenciación histológica, particularmente la graduación de Gleason, es un factor pronóstico importante en pacientes con cáncer de próstata. Sark encontró únicamente significativa la graduación de Gleason en pacientes con PSA de 10 o menos ng/ml. [4]

Como se sabe, el APE es considerado el parámetro mas utilizado en la detección del cáncer de próstata, ha sido reportado cerca de un 23% de pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y no hay evidencia clínica de cáncer de próstata aun con valores del PSA entre 4.1 y 10 ng/ml, y 5% son mayores de 10 ng/ml. [5]

La medición de la concentración sérica del APE en combinación con el tacto rectal, ultrasonido transrectal y biopsia con graduación de Gleason es comúnmente usada para valorar el estado del cáncer de próstata y predecir su estado patológico. El APE se encuentra en múltiples formas en el suero y esta predominantemente unido a las proteínas, pero una forma permanece no unida y es llamada APE fracción libre. [1]

TESIS CON
FALLA DE ...

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de cohorte para establecer una correlación entre los niveles de antígeno prostático específico fracción libre y la escala de Gleason en pacientes con Cáncer de próstata

Se revisaron los expedientes de pacientes tratados en el servicio de Urología del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del CMN SXXI con diagnóstico de cáncer de próstata diagnosticados mediante biopsia transrectal ya sea por tacto rectal sospechosos, por APE Total elevado o en forma incidental, así como en pacientes sometidos a Resección Transuretral de la Próstata (RTUP) por Hiperplasia Prostática Obstructiva del periodo de Enero 1999 a Mayo 2003.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

- Antígeno prostático Específico: entre 2 y 10ng/ml.
- Antígeno prostático Específico Fracción Libre: de 30% hasta 5%.
- Gleason Obtenido mediante Biopsia Transrectal Prostática o mediante Resección Transuretral de la Próstata.

Se incluyeron únicamente los expedientes con diagnóstico de cáncer de próstata, con edad entre 40 y 80 años de edad. Con diagnóstico mediante biopsia transrectal o mediante RTUP, con estudio de patología con graduación de Gleason,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con APE Total y APE Fracción Libre. Sin limite de Biopsias transrectales o de cirugías prostáticas. No medicación previa para su cáncer de próstata.

Se excluyeron los expedientes de pacientes que al momento de la confirmación diagnóstica se encontraban con tratamiento médico o quirúrgico para su bloqueo androgenico. Ya sea con uso de antiandrógenos o análogos de la Lh Rh así como los que habían sido sometidos a orquiectomía.

La información recabada se recolectó en formas diseñadas ex profeso. Los datos se vaciaron en una hoja de cálculo del Programa Excell. Para el procesamiento estadístico de los resultados se uso el programa SPSS versión 10.0, para Windows. Las variables medidas en escala cualitativa se expresaron en frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables medidas en escala cuantitativa se expresaron en promedio y desviación estándar si es que existe un patrón de distribución normal. La correlación de los datos se estableció a través de la Correlación r de Pearson.

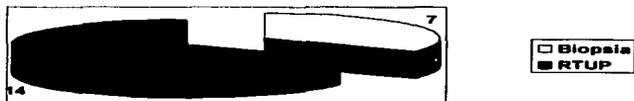
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Del total de 64 expedientes con diagnóstico de Cáncer de próstata se incluyeron únicamente a 21 expedientes que incluían todos los criterios de selectividad antes mencionados.

De estos 21 expedientes, la edad promedio fue de 70.80 ± 7.11 años. Encontrando diagnóstico de Cáncer de próstata por Biopsia en 33.3%(7 pacientes) y por RTUP en 66.7%(14 pacientes).

Diagnóstico de Cáncer de Próstata



Fuente: CORRELACIÓN DE LA FRACCIÓN LIBRE DEL ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO CON LA ESCALA DE GLEASON EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con Gleason de 2 al 4.8%, APE Total promedio de 5.3 y APE Fracción Libre promedio de 11%(1 paciente). Gleason de 3 al 4.8%, APE Total promedio de 9.4 y APE Fracción Libre promedio de 21%(1 paciente). Gleason de 4 al 23.8%, APE Total promedio de 6.2 y APE Fracción Libre promedio de 19.1%(5 pacientes). Gleason de 5 al 9.5%, APE Total promedio de 7.15 y APE Fracción Libre Promedio de 21%(2 pacientes). Gleason de 6 al 19%, APE Total promedio de 6.17 y APE Fracción Libre promedio de 22.7%(4 pacientes). Gleason de 7 al 4.8%, APE Total promedio de 8.2 y APE Fracción Libre promedio de 11%(1 paciente). Gleason de 8 al 19%, APE Total promedio de 8 y APE Fracción Libre promedio de 15.5%(4 pacientes). Gleason de 9 al 4.8%, APE Total promedio de 8.7 y APE Fracción Libre promedio de 26%(1 paciente) y Gleason de 10 al 9.5%, APE Total promedio de 6.6 y APE Fracción Libre promedio de 16%(2 pacientes). Con PSA total promedio de 7.01 ± 1.88 . Con PSA fracción libre de 17.97 ± 2.08 .

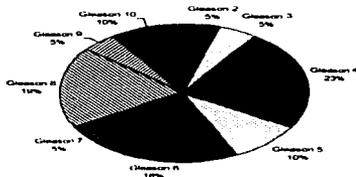
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Escala de Gleason en Pacientes



Fuente: CORRELACIÓN DE LA FRACCIÓN LIBRE DEL ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO CON LA ESCALA DE GLEASON EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Porcentaje de escala de Gleason

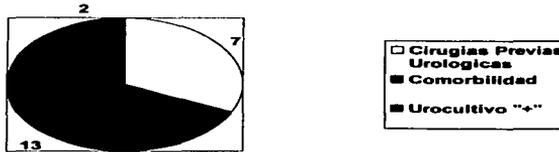


Fuente: CORRELACIÓN DE LA FRACCIÓN LIBRE DEL ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO CON LA ESCALA DE GLEASON EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cirugías previas urológicas en 33.3%(7 pacientes), siendo la principal RTUP en 14.2%(3 pacientes). Comorbilidad en 61.9% (13 pacientes), siendo la principal HAS en 53.8% (7 pacientes), con presencia de Urocultivo positivo en el 9.5%(2 pacientes) con E. Coli.

Otros Factores (Numero de pacientes)

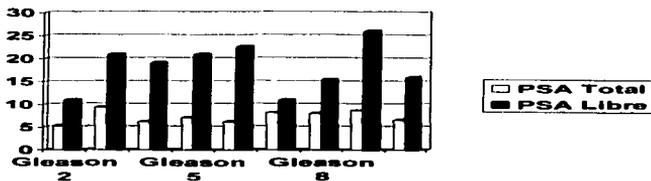


Fuente: CORRELACIÓN DE LA FRACCIÓN LIBRE DEL ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO CON LA ESCALA DE GLEASON EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

La correlación entre el PSA total y el PSA fracción libre fue de 0.54 y la correlación entre el PSA fracción libre y la escala de Gleason fue de 0.30.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Correlación del PSA Total y PSA Libre con la escala de Gleason



Fuente: CORRELACIÓN DE LA FRACCIÓN LIBRE DEL ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO CON LA ESCALA DE GLEASON EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

En la actualidad el diagnóstico de Cáncer de Próstata en estadios iniciales continua siendo un gran reto para los médicos urólogos, ya que de esto va depender el tratamiento a seguir. El diagnóstico definitivo a pesar de contar con varias herramientas de apoyo diagnóstico como lo es el APE Total o el APE Fracción Libre así como los estudios de imagenología continua siendo el reporte histopatológico en escala de Gleason. En cuanto al pronóstico va a variar de acuerdo a la escala histopatológica de Gleason, sabiendo de antemano que a mayor Gleason el pronóstico va siendo cada vez mas pobre, así como si es una enfermedad órgano-confinado o en estadios avanzados y al estatus del paciente al momento del diagnóstico.

De ahí la necesidad de encontrar un método diagnóstico que a la vez sea pronóstico y que sea fácil, sencillo y reproducible en este tipo de pacientes y que se pueda llevar a cabo con las variables antes mencionadas.

En este estudio, tomando en cuenta el número reducido de pacientes que se incluyeron por su selectividad podemos concluir que la correlación entre el APE total y la fracción libre es moderada y la correlación entre el APE Fracción Libre y la escala de Gleason es baja en el Cáncer de Próstata.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cabe mencionar por los resultados que se obtuvieron en donde la correlación entre APE Fracción Libre y escala de Gleason es baja, por lo que se debe de estudiar otro grupo de pacientes, los que tengan un APE Total entre 10 y 20 ng/ml en los que es probable que esta correlación sea mayor y en estos pacientes si se pueda utilizar esta correlación como un factor pronóstico en el Cáncer de Próstata.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIÓN

Por lo que concluimos en el estudio que en la actualidad la correlación entre APE Fracción Libre y Escala de Gleason como es baja, continuara siendo una herramienta más de apoyo diagnóstica y no como factor pronóstico.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 **Southwick CP, Catalona JW, Partin WA , et al.** Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. J Urol 1999; 162: 1346-1351.
- 2 **Veltri WR, Miller MC, Mangold AL, et al.** Prediction of pathological stage in patients with clinical stage T1c prostate cancer: The new challenge. J Urol 2002; 168: 100-104.
- 3 **Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al.** Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol 1998; 160(6-11): 2407-2411
- 4 **Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, et al.** Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: Differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. J Urol 2001; 166: 1692-1697.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 5 Morote J, Raventos CX, Lorente JA, et al.** Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml. J Urol 1997; 158(2): 502-504.
- 6 Melchior SW, Noteboom J, Gillitzer R, et al.** The percentage of free prostate-specific antigen does not predict extracapsular disease in patients with clinically localized prostate cancer before radical prostatectomy. BJU international 2001; 88: 221-225
- 7 Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, et al.** Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 20% or less: The ARRAU experience. J Urol 2001; 166: 851-855.
- 8 Gann PH, Jing M, Catalona WJ, et al.** Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: A prospective evaluation. J Urol 2002; 167: 2427-2434.
- 9 Graefen M, Karakiewicz PI, Gagiannos I, et al.** Percent free prostate specific antigen is not an independent predictor of organ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

confinement or prostate specific antigen recurrence in unscreened patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 2002; 167: 1306-1309.

10 Mäkinen T, Tammela TL, Hakama M, et al. Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.8 ng/ml: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. J Urol 2001; 166: 1339-1342.

11 Catalona W, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997; 277(18): 1452-1455.

12 Kimberly AR, Antenor JA, Catalona WJ. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng/ml range. J Urol 2002; 168: 922-925.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN