

11246  
30



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE UROLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**DETECCIÓN OPORTUNA DE CANCER DE  
PRÓSTATA: SITUACIÓN ACTUAL DEL  
CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LA ESPECIALIDAD EN UROLOGÍA  
PRESENTA:**



**DR. CARLOS MANUEL VASQUEZ LASTRA**

**MÉXICO, D. F.**

**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.



11246  
31

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO  
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."  
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

29 de agosto de 2003

ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

A las 12:00 horas del día de hoy se reunieron en sesión extraordinaria, en la Sala de Juntas de la División de Educación e Investigación en Salud, los doctores: Nora Hilda Segura Méndez, Juan Talavera Piña, Niels Wachter Rodarte, Eduardo Iera Osorio, Isidora Vázquez Márquez y Antonio Castellanos Olivares, miembros del Comité Local de Investigación, para evaluar el proyecto de investigación intitulado:

175/2003 **CORRELACIÓN DE LA FRACCIÓN LIBRE DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO CON LA ESCALA DE GLEASON EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA**

Los comentarios emitidos por los Miembros del Comité fueron los siguientes:

1. Es un proyecto muy valioso y trascendente, solo se recomienda que incluyan un espectro más amplio de pacientes (sujetos con cáncer y con hiperplasia prostática), para que tengan oportunidad de hacerlo comparativo.
2. Para el análisis estadístico podrían utilizar la correlación  $r$  de Pearson o la  $R$  de Spearman.

DICTAMEN: APROBADO

DR. JORGE ALBERTO CASTAÑÓN GONZÁLEZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ

JACCS APDES MESAS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

**DETECCION OPORTUNA DE CANCER DE PRÓSTATA:  
SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

Autor: La Dirección General de Asesoría y Evaluación de la  
UNAM a través del formato electrónico de apoyo al  
contenido de la tesis. Fecha: 20/10/03  
NOMBRE: Lastra Carlos Viquez  
FECHA: 20/10/03  
FIRMA: [Firma]

[Firma]

**DR. FRANCISCO ANTONIO GUTIÉRREZ GODÍNEZ**

**JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGÍA**

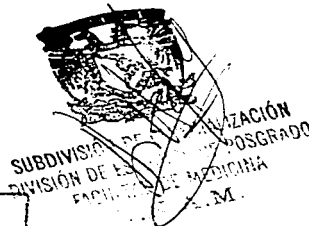
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO EN  
UROLOGÍA**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**TUTOR DE TESIS**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## TABLA DE CONTENIDO

Introducción	4
Planteamiento del Problema	6
Objetivos	10
Justificación	11
Material y Método	12
Variables de Estudio	13
Procedimiento	14
Resultados	15
Discusión	17
Marco Teórico	22
Anexos	31
Bibliografía	35

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) se ha convertido en un problema de salud pública en muchos países del mundo, incluyendo el nuestro. El cáncer de próstata se define como la malignización del tejido prostático glandular normal.

El CaP actualmente es reconocido como uno de los principales problemas a los que se enfrenta la población masculina. El 40% de los hombres mayores de 50 años tienen al menos un foco microscópico de cáncer en la próstata, pero sólo 5% de los hombres a los 65 años de edad tienen un cáncer mayor de 1 cc que lo hace clínicamente significativo.

Los factores que determinan el riesgo para desarrollar CaP clínico no son del todo conocidos; sin embargo, algunos de ellos se han identificado. Aparentemente el factor de riesgo más importante es la herencia.

En el mundo, la Agencia internacional de investigación de cáncer publica una tasa de 36.16 casos por 100,000 habitantes.

Asimismo, en cuanto a las estadísticas nacionales del cáncer de próstata se tienen catalogados los casos nuevos de cáncer en el registro histológico Nacional dependiente de la dirección general de estadística de la Secretaría de Salud. Aquí destaca la próstata como tercer lugar de neoplasias en general y primer lugar como neoplasia masculina.

Ha habido una revolución en el manejo del cáncer de próstata (CaP) en la última década. Hace diez años, la mayoría de los pacientes se presentaban con una enfermedad que se encontraba demasiado avanzada para obtener una curación local, y el beneficio de una cirugía radical se encontraba lejos de ser algo factible. Incluso existía la duda de si era necesario el tratamiento en la enfermedad avanzada: El manejo expectante era la piedra angular, y la mayoría de los hombres morían incluso sin recibir un tratamiento específico. Actualmente todo esto ha cambiado, gracias al extraordinario desarrollo de la ciencia y la investigación clínica. Este paso agigantado del progreso empieza a vislumbrar el resultado de todos esos años de investigación: un beneficio real para nuestros pacientes.

El advenimiento de la prueba del Antígeno Prostático Específico (APE) realmente ha cambiado el panorama de ésta enfermedad. Cada vez mayor número de hombres vienen para el tratamiento de una enfermedad que es imperceptible a la exploración, pero cuyo grado patológico y extensión anatómica claramente lo define.

¿Cómo es posible saber si la enfermedad se encuentra activa, representando un riesgo a la vida, o un hallazgo incidente en un paciente que descartando esto se encuentra sano? El reto más importante en éste momento es valorar el potencial maligno de ésta enfermedad. Sin embargo, con un cuidadoso estudio biológico e histológico, es factible que la predicción del comportamiento futuro de ésta enfermedad se podrá realizar en un futuro. Las técnicas de imagen

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

actuales así como la toma y análisis de cuidadosas biopsias proporcionan el material necesario para brindar esa información tan preciada.

Posiblemente el planteamiento mas interesante es la cuidadosa eliminación de la enfermedad. Estudios genéticos minuciosos nos permiten definir en la actualidad grupos raciales y familiares en riesgo, en quienes un cambio en hábitos dietéticos y en formas de vida pueden retrasar e incluso prevenir la aparición de la enfermedad. El ambiente androgénico de la próstata puede ser alterado mediante terapia oral, cambiando en consecuencia el microambiente hormonal de una categoría de alto riesgo a una de bajo riesgo. El poder definir aquellos grupos raciales o familiares con un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata, así como un método de detección oportuno en éstos pacientes, puede permitir la introducción de medidas preventivas de forma eficaz.

Una vez que el CaP temprano ha sido diagnosticado, y el grado y el estadio adecuadamente establecido, la pregunta a resolver es: ¿Cómo eliminar ésta enfermedad? En la actualidad existe una verdadera dicotomía entre aquellos que pregonan el manejo quirúrgico de la enfermedad, en oposición al creciente número de oncólogos y urólogos que apoyan la resolución mediante radioterapia, método que ha adquirido una importante sofisticación para la administración de la radiación ionizante. El papel del tratamiento adyuvante y neoadyuvante queda aún por resolverse.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A diferencia del cáncer de mama o del cáncer cervicouterino, la detección oportuna del CaP es aún un área que ha atravesado por una gran controversia. La enfermedad es prevalente en los hombres mayores en el mundo occidental, con un estimado de 200,000 nuevos casos por año en Estados Unidos y 85,000 en Europa. Es el segundo tumor más importante en hombres después de Cáncer broncogénico. Los índices de mortalidad son aproximadamente los mismos en Estados Unidos y Europa, con un rango de 20 a 30 muertes por 100,000 habitantes por año (entre 35,000 y 40,000 muertes por año). La diferencia tan importante que se observa entre incidencia y mortalidad en Estados Unidos resulta parcialmente por el uso más generalizado de técnicas de detección oportuna comparado con Europa.

Habrán un incremento en incidencia y mortalidad para el CaP en las próximas décadas debido primordialmente a factores como la edad de la población masculina, el mayor uso de pruebas diagnósticas, así como un incremento neto en el propio riesgo de cáncer de próstata.

El CaP afecta principalmente a los hombres de edad avanzada, la cual es una población que tiene más riesgo de morir "con" el tumor que "por" él. Se estima que un hombre de 85 años de edad tiene un riesgo de desarrollar CaP del 13.5%, mientras que a los 65 años el riesgo es del 4.5%. Sin embargo, éstos números son sujetos a variaciones en qué tan agresivamente se busca el cáncer.

Independientemente de los números, hasta hace unos años aún existía controversia en porqué se debe hacer programas de escrutinio para cáncer de próstata, y por ello su falta de aceptación como programa de salud de forma mundial. Esto debido al beneficio no demostrado al utilizar métodos diagnósticos estrictos, así como la falta de información en cuanto al beneficio en la sobrevivencia y la reducción en la mortalidad específica o mejoría en calidad de vida.

Para entender el problema suscitado por este programa de detección — ya sea promover o evitar el escrutinio — se abordará el tema desde tres puntos de vista: El primero analiza los beneficios y las reglas que deben ser apoyadas antes de que se acepte cualquier actividad de escrutinio sea aceptada como una estrategia de salud pública preventiva; la segunda es una revisión de los resultados obtenidos en detección oportuna de CaP; y finalmente se abordará las propuestas a lo que se debe hacer para poder responder de forma convincente a la pregunta ¿Se debe realizar o no detección oportuna de Cáncer de Próstata?

El proceso de detección oportuna de cualquier neoplasia es el proceso mediante el cual se intenta fomentar en un grupo poblacional sano la necesidad de detectar lesiones precancerosas. Después de la aplicación de una prueba de escrutinio simple, el grupo se subdivide en grupos de individuos con sospecha de tener una lesión precancerosa. El objetivo de la detección oportuna del cáncer es el de tratar de detener la historia natural de éste, el cual podría ocasionar morbilidad o mortalidad, mediante la aplicación de un tratamiento efectivo. Por lo tanto, la detección oportuna de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

cáncer se percibe como un método de controlar la diseminación de un cierto tipo tumoral. Si el control primario falla, es entonces cuando se aplica el control secundario.

Debido a que es la población sana la que es activamente contactada por la estrategia médica intervencionista, el beneficio del escrutinio debe ser mayor al daño potencial causado por el método de detección en sí. Por razones éticas, para poder establecer una cierta prueba como de detección oportuna de cáncer, debe brindar resultados y beneficios medibles. Esto implica tener que satisfacer ciertos principios básicos antes de promover cualquier programa de escrutinio. Los principios básicos se reflejan en la tabla 1, y los beneficios y desventajas de un programa de detección se muestran en la tabla 2.

Un proyecto de escrutinio se evalúa de forma inicial utilizando dos variables cuantitativas de sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas utilizadas. La sensibilidad mide como la prueba clasifica a aquellas persona que tiene la enfermedad, mientras que la especificidad valora a la prueba comparándola con aquellos que no tienen la enfermedad. Debido a que ambas mediciones son independientes de la prevalencia de la enfermedad, se deben definir otras variables con el objetivo de evaluar el uso de cualquier prueba propuesta para ser utilizada en un programa de detección. En relación a esto, es importante hacer notar que la sensibilidad y la especificidad no se pueden mejorar de forma concomitante. Si uno intenta incrementar la especificidad ajustando los rangos de normalidad de una prueba, su sensibilidad se ve automáticamente disminuida.

Por lo antes mencionado, se entiende que el escrutinio como una actividad médica representa un delicado equilibrio en donde no solo se debe demostrar un claro beneficio clínico, sino que además se deben restringir lo mas posible las posibles desventajas. Esta última puede ser repercusión física o mental como resultado del proceso de detección en sí, o bien por el tiempo de espera hasta saber el resultado. Además, una prueba de detección positiva representa que la persona en cuestión será sometida a otras pruebas diagnósticas adicionales, las cuales pueden resultar ser bastante invasivas, y desencadenar otra serie de problemas. Si la herramienta diagnóstica no es muy específica, el número de personas que serán sometidos a ansiedad y miedo innecesario será muy alto. Por otro lado, si los nuevos resultados confirman la presencia de la enfermedad, el tratamiento utilizado es generalmente menos agresivo que si ésta se hubiera diagnosticado en un estadio más avanzado. Finalmente, si la validez de la prueba es insuficiente, mostrando falsos negativos, esto puede propiciar un sufrimiento que se hubiera evitado con una prueba mas sensible.

Las pruebas de escrutinio seleccionadas hasta ahora en estudios de investigación son el Tacto Rectal (TR) de la glándula prostática, el Ultrasonido Transrectal de Próstata (USGTR) y el Antígeno Prostático Específico (APE). Nuevos marcadores tumorales, como el Antígeno Prostático Específico de Membrana (APEM), el Péptido prostático Inhibina (PPI), el Antígeno de cáncer de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Próstata-1 (ACP-1) entre otros, se encuentran bajo investigación y no serán abordados en éste trabajo.

En 1991, Catalana reportó el uso del APE como prueba de escrutinio en cerca de 1600 individuos sanos con riesgo de tener cáncer de próstata. Otros estudios semejantes han sido reportados por Labrie et al en Québec y Brawer et al en Seattle. El límite superior normal de la prueba de APE monoclonal es de 4 ng/ml. Es común ver una elevación de éste valor con hiperplasia prostática benigna. Valores de más de 10 ng/ml generalmente son indicativos de cáncer.

El USGTR de próstata se utiliza para visualizar el contenido de la glándula con transductores multipanarales de 5-7 MHz. El ultrasonido también es útil para guiar los sistemas de toma de biopsias. Tiene función en la medición del volumen glandular y del volumen tumoral. En 1988, Lee et al utilizó el USGTR como un método de escrutinio para detectar cáncer en 22 de 784 hombres. Cooner posteriormente incluyó también el USGTR como método diagnóstico. Sin embargo, los múltiples estudios clínicos han demostrado que aunque tiene una mejor sensibilidad comparado con el TR, su especificidad es muy pobre. Por lo tanto, el valor predictivo del USGTR para detectar cáncer de próstata es muy bajo en individuos con APE y TR normales.

En general, la población intencionada para recibir las pruebas de escrutinio son hombres de 50-74 años de edad. Dentro de éste grupo particular de individuos asintomáticos, la prevalencia del cáncer detectable con las pruebas actuales se encuentre entre 1 y 6%. La primera sesión de detección dará el índice de prevalencia más alto. Si posteriormente se adapta una conducta anual de éste método diagnóstico, el índice bajará a 1%. De igual forma, también se observa una desviación en los diferentes intentos de detección; desde una mezcla que incluye tumores agresivos (Estradio T3 con Gleason mayor a 5) durante el primer intento diagnóstico, hasta la presencia de tumores mas latentes después de los primeros años (T1c con Gleason menor de 5).

La prueba diagnóstica mundialmente aceptada es el Antígeno Prostático Específico, con un rango normal menor de 4 ng/ml, seguido de un TR y reservando la realización del USGTR solo en caso de requerir la realización de biopsias transectales. Comparando las dos pruebas iniciales por separado para determinar su valor predictivo, se puede deducir que tiene resultados que varían de un 25 a un 40%. La sensibilidad medible, asumiendo el rango de prevalencia como el número de tumores diagnosticados en una sesión de escrutinio, es del 45% ara el TR y del 75% para el APE. La especificidad, que por razones éticas es mas difícil de medir pero más importante al hablar de detección oportuna, se encuentra establecido en 65% para el USGTR hasta 98% para el TR. La especificidad del APE se ha medido retrospectivamente en una base de datos de 20,000 hombres en un periodo de 10 años y representa el 91% en ese periodo.

Analizando éstos números, con una prevalencia que varía de 1 a 6%, una especificidad para el APE de 85 a 95%, y una sensibilidad para ésta misma prueba del 75%, es posible calcular el rango de valor predictivo positivo (VPP) que tendría por si solo el APE. La resultante sería un VPP del 48%; el 50% de los valores del VPP se encontraría entre 10 y 38%.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Muchos trabajos centran su atención en mejorar el VPP del APE al ajustar los valores de éste último: en función de su volumen, cambios de velocidad a lo largo del tiempo, una función dependiente de la edad, o combinándola con otra prueba, como el TR, o en relación a otras pruebas, como fracción libre y total del APE. Se puede perder cierta sensibilidad al incrementar la especificidad, pero un mínimo incremento en la especificidad puede ultimadamente incrementar el VPP, lo que compensaría de forma adecuada para la pérdida de sensibilidad al considerar realización anual de la prueba.

Se había argumentado que los métodos de escrutinio utilizados en la actualidad para el CaP no eran lo suficientemente válidos, causando un rango de falsos positivos demasiado elevados, lo que resultaba en una morbilidad elevada por la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas. Con la información presentada, se puede observar que los métodos diagnósticos pueden arrojar un VPP aceptable que no son inferiores a los de otros programas de detección oportuna de cáncer, tomando en cuenta la prevalencia de la enfermedad mencionada y la aceptabilidad del método de escrutinio propuesto.

En la actualidad es mundialmente aceptado que la detección oportuna de CaP se debe recomendar a la población en riesgo mediante la realización de APE y TR. Aquellos pacientes sometidos a una de éstas pruebas debe tener el entendimiento completo de la implicación de un resultado positivo, y la repercusión en el pronóstico de la enfermedad de hallar ésta en estudios posteriores. Los protocolos de estudio de éstos pacientes se encuentran ya bien estandarizados y protocolizados en los países con los recursos suficientes para ofrecer la detección a la población en general. Es responsabilidad del médico y de los programas de salud de nuestro país brindar a la población el beneficio de la detección oportuna, para tener así un impacto positivo en los índices de morbi-mortalidad que aqueja a la población en riesgo.

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

## **OBJETIVOS**

- I. Establecer que la realización del APE y el TR en la población en riesgo es de vital importancia para la detección oportuna de cáncer de próstata.
- II. Identificar la frecuencia de aparición de cáncer de próstata en la unidad de Urología del Hospital General de México, O.D.
- III. Determinar la relación de CaP localizado con el avanzado, y determinar el cambio longitudinal a partir del uso rutinario de los métodos de escrutinio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## JUSTIFICACIÓN

A lo largo de la historia del estudio del cáncer en el hombre se ha demostrado que los programas de detección oportuna tienen un impacto positivo en la disminución en las tasas de mortalidad y morbilidad. El CaP sufrió una revolución importante al comenzarse a utilizar los métodos de escrutinio y a ser definida la población en riesgo para padecerlo. Las implicaciones de un programa de detección oportuna de cáncer de próstata son las siguientes:

1. Detección de la patología en estadio localizado.
2. Identificar a la población en riesgo para aplicar los métodos diagnósticos (USGTR con biopsia) en aquél individuo con alto riesgo de padecer la enfermedad.
3. Disminuir la morbi-mortalidad del cáncer de próstata avanzado.
4. Ofrecer a la población afectada un método terapéutico radical efectivo y con prontitud para asegurar la erradicación de la enfermedad.
5. Atacar las implicaciones psicológicas de la enfermedad.
6. Identificar la incidencia del CaP en la población atendida en el Hospital General de México en el servicio de Urología.
7. Identificar la relación de pacientes con enfermedad localizada contra aquella con enfermedad avanzada.

Resulta evidente que éstas ventajas benefician tanto a la población como al sector salud de nuestro país.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **A. Universo de estudio:**

**Hombres mayores de 50 años ó mayores de 40 años con antecedentes heredo familiares positivos para cáncer de Próstata (padre, hermano o tíos directos con la enfermedad)**

### **B. Tamaño de la muestra:**

**Setecientos noventa y nueve Hombres que cumplieron con los criterios de inclusión atendidos por el servicio de urología entre enero 1990 y diciembre 2000.**

### **C. Diseño del Estudio**

**Tipo de estudio: descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal.**

### **D. Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión:**

- 1. Hombres con confirmación histológica de CaP mediante biopsia transrectal de próstata**

#### **Criterios de exclusión:**

- 1. Aquellos pacientes que ya han recibido tratamiento localizado o sistémico de cáncer de próstata**
- 2. Aquellos pacientes a los que no se les realizó estadificación formal de la enfermedad.**
- 3. Aquellos pacientes con diagnóstico dudoso por no tener la confirmación mediante el reporte histopatológico escrito de su enfermedad.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## VARIABLES DE ESTUDIO

1. Edad
2. Sexo
3. APE
4. Características del TR
5. Gradación Gleason
6. Estadío clínico
7. Método diagnóstico
8. Sintomatología
9. Causa principal para haber acudido a la consulta de urología
10. Antecedentes heredo familiares de CaP.

TESIS CON  
FALLA DE



## **PROCEDIMIENTO.**

Se realizó un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal, en el servicio de Urología del Hospital General de México, O.D. de enero de 1990 a diciembre del 2000. Se recabaron los datos mediante el análisis de los expedientes clínicos y el vaciamiento de datos en hojas de cálculo.

La muestra estuvo constituida por hombres con el diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata, obteniendo el número de expediente con dicho diagnóstico. El estadio clínico de la patología fue clasificada mediante el sistema de TNM de 1997 (tabla 3) y mediante los estudios de extensión según ameritaba: fosfatasa ácida, gammagrama renal, y tomografía axial computada. El resultado histopatológico se evaluó de acuerdo al grado de Gleason, reportando los resultados correspondientes entre 2 y 10.

En cuanto al diagnóstico inicial, se documentaron las causas de asistencia a la consulta externa, así como el antígeno prostático específico inicial y previo a la realización de biopsias transectales de próstata. Se documentó asimismo las características de la próstata al TR al momento del ingreso.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al sistema TNM en presentar enfermedad localizada, la cual se definió como aquella confinada a la glándula prostática (T1, T2) y que presentaban TR de características normales. Se definió como enfermedad avanzada a aquella con invasión capsular (T3, T4) o bien si presentaba TR sospechoso o positivo. El TR se definió como sospechoso si existía la presencia de nódulos, aumento de consistencia o presencia de glándula prostática fija a estructuras adyacentes.

Una vez clasificados a los pacientes en enfermedad localizada o avanzada, se procedió a analizar el manejo definitivo de la enfermedad. Las categorías fueron: prostatectomía radical, radioterapia, hormonoterapia. Asimismo, se realizaron categorías de acuerdo al manejo médico instaurado en los pacientes con enfermedad avanzada, ya sea: Orquiectomía, Orquiectomía + estrógenos, estrógenos, flutamida, goserelina, goserelina + flutamida y orquiectomía + flutamida; con el entendido que dicho manejo podría cambiar o ser modificado con la evolución de la misma enfermedad.

Todos los resultados fueron sometidos a un análisis estadístico. De éstos, se pretendió distribuir los diferentes estadios tanto en los clasificados como localizados como en los clasificados como avanzados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

En el periodo de estudio comprendido de enero de 1990 a diciembre del 2000, se identificaron 799 pacientes con CaP en el servicio de Urología del Hospital General de México. Una vez excluidos aquellos pacientes con diagnóstico dudoso o que no fueron seguidos en nuestro servicio, el número resultante fue de 724 pacientes en dicho periodo.

De éstos pacientes, el promedio de edad fue de 65 años. El promedio de antígeno prostático al momento del diagnóstico de 10.9 ng/ml. Una vez estatificada la enfermedad en éste número de pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados:

El 23.8% de los pacientes con CaP presentaban enfermedad localizada (173), mientras que el restante 76.2% (551) pacientes presentaban enfermedad avanzada, demostrada mediante el TR positivo (35%) o gammagrama positivo (63%). De los pacientes con enfermedad avanzada, el promedio del APE fue de 15.3 ng/ml, mientras que en los pacientes con enfermedad localizada, el promedio fue de 6.5 ng/ml.

Es interesante observar la distribución de los pacientes con enfermedad localizada y avanzada de acuerdo a su estadio clínico. De los pacientes con enfermedad localizada, el 9.2% (67) presentaron CaP estadio T1, mientras que 14.6% (106) presentaron CaP estadio T2. Esto mostró realmente poca significancia estadística, indicando que los pacientes diagnosticados por medio de elevación del antígeno prostático específico o por medio de un TR sospechoso realmente son un número bajo de pacientes.

Los pacientes con enfermedad avanzada, que representaron el 76.2% de la muestra, con un total de 551 pacientes, se distribuyeron de la siguiente forma: 12.3% (69) de los pacientes se estatificaron como estadio T3; 15.8% de ellos (114) se presentaron en estadio T4, y finalmente el 48.1% de los enfermos que se diagnosticaron con CaP (348) presentaron T4M1 como estadio diagnóstico. Esto hace ver el número tan importante de pacientes diagnosticado con enfermedad avanzada a los que ya no se les puede ofrecer una terapia con fines curativos. Es importante remarcar que de éste número de pacientes, tan sólo el 21% presentaban algún síntoma ya sea urinario o bien por efecto de la metástasis, como fue dolor lumbar, hematuria, obstrucción urinaria baja, fractura patológica.

Al realizar el análisis de las terapéuticas establecidas para los pacientes considerados como con enfermedad metastásica, las terapéuticas se distribuyeron de la siguiente forma: El 5% de los pacientes recibieron Goserelina + flutamida de forma inicial, 6% recibieron terapia estrogénica como manejo de elección, 7% recibieron Flutamida, 9% fueron manejados con

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

goserelina únicamente, 13% se manejaron mediante orquiectomía + terapia estrogénica, 23% mediante orquiectomía + flutamida, y finalmente, el 37% de los pacientes restantes fueron manejados únicamente con orquiectomía. Esto en conjunto muestra la importancia y la necesidad que tiene aún la orquiectomía en esta población con CaP avanzado. Analizando los resultados, podemos observar que la Orquiectomía, con o sin estrógenos o antiandrógenos, se realizó en el 73% de los pacientes con enfermedad avanzada. Esto es un total de 402 pacientes que en el transcurso de los 10 años que se realizó la revisión fueron sometidos a orquiectomía simple por la presencia de CaP avanzado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

El cáncer de próstata (CaP) se ha convertido en un problema de salud pública en muchos países del mundo, incluyendo el nuestro. El cáncer de próstata se define como la malignización del tejido prostático glandular normal.

En el Hospital General de México, hemos realizado estudios epidemiológicos y de comportamiento del cáncer de próstata desde 1955, en un estudio de 8,854 próstatas encontramos una prevalencia de cáncer de 12.4%, mientras que la hiperplasia de la próstata ocupa el 85.6% de los casos operados en éste periodo de tiempo. También se observó en éste estudio que la incidencia de cáncer de próstata no ha aumentado y se ha mantenido en un rango del 12% a 14% cuando comparamos su presentación por décadas, lo que se ha modificado importantemente es el diagnóstico, ya que mientras que en la década de os 70's el 95% de los casos se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad, en la actualidad se diagnostica un 76.2% de los casos en éstos estadios avanzados.

Esto es meramente un reflejo de la falta de desarrollo de programas de detección oportuna de cáncer de próstata en nuestro país. Lo mismo se ve reflejado en las estadísticas de otros países, principalmente aquellos con un sistema de salud aún en desarrollo, en donde el porcentaje de diagnóstico del CaP se encuentra entre un 80 y un 85% en estadios avanzados. Los países que cuentan con un sistema de salud en donde se inculca programas de detección oportuna, tienen una inversión radical en el porcentaje de casos diagnosticado de forma temprana. Países como Estados Unidos y Canadá, tienen un 85% de casos diagnosticados en etapas tempranas. La principal repercusión de ésta diferencia estadística radica en la historia natural de la misma enfermedad. El CaP es curable únicamente en etapas tempranas (T1, T2), y el único método para identificar a los pacientes con CaP en éstos estadios es mediante el diagnóstico oportuno, ya que en la totalidad de estos pacientes es asintomático.

Aquí es donde una campaña de detección oportuna de CaP es de radical importancia. En los países de primer mundo en donde se ha logrado una estadística tan significativa en cuanto a la detección oportuna de la enfermedad, las tasas de mortalidad por ésta han disminuido o se han mantenido estables a lo largo de los últimos años. Y lo que ha marcado la diferencia son sus programas de detección oportuna.

A partir del descubrimiento y el uso clínico del Antígeno Prostático específico (APE), el diagnóstico del CaP en etapas tempranas se volvió posibilidad técnica reproducible a cualquier nivel. Gracias a esto, en la actualidad contamos con diversas opciones terapéuticas que tienen como finalidad erradicar la totalidad de las células tumorales del organismo, garantizando así curar el CaP. En éstos momentos, las terapias utilizadas tienen un resultado benéfico, siendo la única diferencia entre ellas el grado de invasión y de morbilidad. Sin embargo, comparten la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

característica en común de ofrecer un resultado benéfico mientras más temprano es diagnosticada la enfermedad.

Por la historia natural del CaP, la principal barrera que demarca la diferencia entre una enfermedad curable de una avanzada y por ende no curable, es la cápsula prostática. Esta es un límite quirúrgico e histopatológico con una demarcación no bien definida. No actúa como barrera al crecimiento tumoral, simplemente ha demostrado a lo largo de infinidad de estudios que su violación por células tumorales incrementa enormemente el riesgo de que ese tumor pudiera haber diseminado células a otra parte del organismo, ya sea por vía hematogena o linfática. Este hecho se correlaciona con una disminución muy importante en el pronóstico final de cualquier terapia curativa que se le pudiera ofrecer al paciente.

El plan global de detección oportuna de cáncer de próstata es un proyecto ambicioso para despertar la conciencia pública sobre la detección oportuna de cáncer de próstata. En México, el cáncer de próstata representa la neoplasia maligna más frecuente en hombres mayores de 40 años.

Al igual que en otros países, la urbanización y los cambios en el estilo de vida de los últimos años han provocado transformaciones en los patrones de morbilidad y mortalidad. Así, mientras la frecuencia de enfermedades infecciosas se ha reducido, las defunciones por enfermedades cardiovasculares, los accidentes y el cáncer han aumentado. Con respecto a la morbilidad, el cáncer representa un problema de salud pública en México. En 1996 se notificaron 84,615 casos nuevos de neoplasias malignas, de las cuales 36.5% afectaron al sexo masculino, principalmente en el grupo de edad mayor a 60 años. De acuerdo a la topografía, el tumor más frecuente en los hombres correspondió al tumor de glándula prostática con un 16.5% (5,136 casos) del total de tumores (31,099) notificados en 1996.

La mayoría de los tumores de próstata son reportados en la población de pacientes mayores de 50 años de edad, no excluyendo a los adultos jóvenes, principalmente en aquellos con antecedentes de ésta enfermedad en la familia.

La mortalidad por cáncer en la actualidad va en un franco y continuo ascenso. En el trienio 1993-1996, en el registro histopatológico de Neoplasias de México, el carcinoma prostático ocupó el tercer lugar de acuerdo a su localización, siendo más frecuente el tipo histológico de adenocarcinoma en un 90% de los casos.

Conforme la esperanza de vida se incrementa en nuestro país y la pirámide poblacional aumenta hacia una de mayor edad, se empieza a notar un incremento en la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas. Las enfermedades neoplásicas no son la excepción, particularmente el cáncer de próstata. Los reportes de la década de los noventa muestra ya al cáncer de próstata como la 1ª causa de neoplasia maligna en hombres mayores de 40 años, así mismo es la tercera causa de muerte por cáncer, habiendo un reporte de 3500 fallecimientos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

anuales por esta causa. En 1995 el CaP representó el 14.2% de todos los tumores malignos en el sexo masculino. Ese mismo año se reportaron 3674 casos. De 1990 a 1994 el cáncer de próstata fue responsable de 13,029 defunciones registradas. La organización Mundial de la Salud reporta para México en los años 1994-95 una tasa de mortalidad por cáncer de próstata, ajustada la edad, de 12.8 por 100,000 habitantes.

En países como Estados Unidos, donde la calidad de la atención médica es muy diferente a la de nuestro país y en donde las estadísticas son muy confiables, la mortalidad por cáncer de próstata avanzado es mayor al 70% a cinco años, que contrasta drásticamente con la sobrevivida a cinco años del 99% cuando la enfermedad se encuentra localizada a la próstata. Los esfuerzos en la detección oportuna han mostrado claramente una reducción significativa en el número de casos detectados inicialmente con enfermedad metastásica. En la actualidad la única alternativa de curación para los pacientes con cáncer de próstata es la detección oportuna. Es evidente que estamos muy lejos de alcanzar esta meta. En un hospital de concentración regional de ISSTE (HRLALM), mas del 60% de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata se encontraban con enfermedad metastásica y de aquellos que clínicamente tenían enfermedad localizada, el 50% se encontraban localmente avanzados. Es evidente que los pacientes se están detectando tardíamente. En el análisis de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizados y tratados con prostatectomía radical en el Instituto de Ciencias Médicas y de La Nutrición Salvador Zubirán, el 66% presentaron características patológicas con penetración capsular, infiltración a vesículas seminales o ganglios positivos. Aun en el medio privado, de las prostatectomías radicales realizadas en el Hospital Médica Sur de 1995 a 1998, solamente el 52% de los casos presentaron una enfermedad confinada a la próstata.

La prevalencia es una estadística que mide el impacto de un problema de salud pública o las dimensiones de una enfermedad. Medir la prevalencia puede ser muy útil para identificar la extensión de un problema de salud que afecta a la comunidad. Hasta la fecha no existe un estudio que determine la prevalencia del cáncer de próstata en comunidades abiertas de nuestro país. Conocer a prevalencia de cáncer de próstata, en una comunidad determinada, nos permitirá dimensionar el impacto social y económico de un esfuerzo generalizado de detección oportuna, así como sentar las bases para poder influir en la mortalidad y morbilidad ocasionada por la neoplasia maligna mas frecuente en hombres.

De acuerdo a los múltiples estudios realizados en los Estados Unidos, Europa, España y Brasil sobre la detección oportuna de cáncer de próstata en sujetos asintomáticos, muestran que la tasa de respuesta de los individuos para acudir a los estudios de escrutinio varían de un 30 a un 50%. Así mismo reportan que el antígeno prostático específico se encuentra elevado del 9.7%-15% de los sujetos estudiados, el tacto rectal es anormal en 7.3%-15% y de 19.2%-26% de cualquiera o

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ambos de los resultados juntos, por lo tanto el número de individuos que requieren biopsias de próstata son de aproximadamente del 20%, con lo que se detectan entre 2.24% y 5.8% de pacientes con CaP. De ésta manera se ha podido reducir drásticamente el porcentaje de individuos con enfermedad metastásica y enfermedad avanzada a tasad del 17.9% por año desde 1991 en hombres blancos de los Estados Unidos.

- 1) Anteriormente existía un debate importante sobre el impacto en la mortalidad de los programas de escrutinio con antígeno prostático específico. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que sí existe una disminución en la morbilidad y mortalidad a partir de la introducción de ésta prueba.

La incidencia clínicamente detectable por los estudios de escrutinio de alrededor del 5% contrasta drásticamente con la prevalencia histopatológica del 30% en hombres mayores de 50 años en autopsias. Aun así, los casos detectados clínicamente presentan características biológicas de agresividad importantes, por lo que se considera que los estudios de escrutinio no detectan un porcentaje de casos indolentes o de bajo potencial maligno.

El diagnóstico oportuno es la única alternativa curativa del cáncer prostático. Los métodos de diagnóstico oportuno en comunidades abiertas pueden implicar una detección importante en el número de casos de cáncer de próstata con sus consecuentes implicaciones sociales y económicas. Conforme la pirámide poblacional de México tienda hacia las enfermedades crónico-degenerativas, el número de casos de cáncer de próstata aumentará significativamente. El conocer la prevalencia del CaP nos podrá preparar en el diseño de políticas públicas en ésta materia, mejorando la calida de atención a los pacientes e incluyendo en la morbi-mortalidad de la enfermedad.

Se ha visto que el tratamiento del cáncer avanzado de próstata es de aproximadamente \$6,000.00 por mes, cuando se maneja de forma médica para mitigar los síntomas y/o la progresión de la enfermedad. A éste costo se agregan los gastos de laboratorio y gabinete para detectar el cambio de estadio (aproximadamente \$3000.00). Cuando el Cáncer de próstata es encontrado en etapas tempranas, es posible curarlo mediante una cirugía amplia con un costo de \$20,000.00, en instituciones de seguridad social. Esto ha llevado a la conclusión que la detección oportuna sigue siendo la mejor medida preventiva para disminuir la mortalidad por cáncer, porque tiene la ventaja de ser de bajo costo y amplio acceso.

Aún hay una cantidad importante de trabajo a realizar en relación a la detección oportuna de cáncer de próstata. Es nuestra obligación como cuerpo médico especializado contribuir mediante la educación del médico general, y de la población en general, de la importancia de la

TESIS CON  
FALLA DE

realización del APE y el TR de forma anual a partir de los 50 años de edad y a partir de los 40 años en la población en riesgo. Va a ser únicamente hasta que la constante reafirmación de éstos dogmas brinden un resultado benéfico en cuanto a la estadística presentada, disminuyendo entonces la morbi-mortalidad de la enfermedad.

TESIS CON  
FALLA DE INGEN



## MARCO TEORICO

### 1. ANTECEDENTES

El cáncer de próstata (CaP) actualmente es reconocida como una de los principales problemas a los que se enfrenta la población masculina. En la Unión Europea, se estima que se diagnostican 85,000 casos nuevos de CaP cada año, correspondiendo al 9% de todas la muertes entre hombres (1,2). Sin embargo, la discrepancia entre incidencia clínica y la prevalencia patológica permanece aún sin resolver. Al momento del diagnóstico, sólo 50% de los tumores son clínicamente localizados, y la otra mitad de éstos resultan ser extracapsulares en el estadio patológico (3,4).

### 2. CLASIFICACIÓN

La clasificación TNM de 1997 para el CaP se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Clasificación Tumor Nódulo Metástasis (TNM) del cáncer de próstata

<b>T</b>	<b>Tumor Primario</b>
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
T1	Tumor clínicamente no evidente, no palpable o visible por estudio imagenológico.
T1a	Hallazgo histológico incidental de tumor en 5% o menos del tejido resecado.
T1b	Hallazgo histológico incidental de tumor en mas del 5% del tejido resecado.
T1c	Tumor identificado por biopsia (por ejemplo, por elevación de antígeno prostático específico).
T2	Tumor confinado dentro de la próstata <sup>1</sup> .
T2a	Tumor que involucra un lóbulo prostático.
T2b	Tumor que involucra ambos lóbulos prostáticos.
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática <sup>2</sup> .
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	Invasión de vesícula(s) seminal(es).
T4	El tumor es fijo o invade estructuras adyacentes diferentes a vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, elevador del ano y/o pared pélvica.
<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales<sup>3</sup>.</b>
Nx	Ganglios linfáticos regionales no valorables.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**N0** No hay presencia de metástasis a ganglios linfáticos.

**N1** Metástasis a ganglios linfáticos.

**M** Metástasis a distancia<sup>4</sup>.

**Mx** Metástasis a distancia no valorable.

**M0** No hay evidencia de metástasis.

**M1** Metástasis a distancia

**M1a** Ganglio(s) linfático(s) no regionales.

**M1b** Hueso.

**M1c** Otro(s) sitio(s)

<sup>1</sup>Un tumor encontrado en uno o ambos lóbulos por biopsia, pero no palpable o visible por imagen, se clasifica como T1c.

<sup>2</sup>La invasión hacia el ápex prostático, o dentro (pero no a través) de la cápsula prostática, se clasifica como T2, no como T3.

<sup>3</sup>Los ganglios linfáticos regionales son aquellos de la pelvis verdades, que básicamente son los ganglios pélvicos por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. La extensión lateral no afecta a la clasificación N.

<sup>4</sup>Cuando existe mas de un sitio de metástasis, se deberá utilizar la categoría mas avanzada.

### 3. FACTORES DE RIESGO.

Los factores que determinan el riesgo para desarrollar CaP clínico no son del todo conocidos; sin embargo, algunos de ellos se han identificado. Aparentemente el factor de riesgo mas importante es la herencia. Si un familiar directo (hermano o padre) tiene la enfermedad, el riesgo se duplica. Si 2 ó mas familiares directos están afectados, el riesgo se incrementa de 5 a 11 veces su valor (5,6). Una pequeña subpoblación de individuos con CaP (cerca del 9%) tienen un CaP verdaderamente hereditario, definido como 3 ó mas familiares afectados, o cuando menos 2 familiares que desarrollen enfermedad de presentación temprana (antes de los 55 años) (7).

La frecuencia de la detección del cáncer durante autopsias es casi la misma en diferentes partes del mundo (8). Este hallazgo contrasta con la incidencia de CaP clínico, el cual presenta importantes diferencias en diferentes áreas geográficas, siendo alta en Estados Unidos y Europa del norte, y baja en el sureste de Asia (9,10). Sin embargo, si hombres japoneses dejan de vivir en Japón para hacerlo en Hawái, su riesgo de CaP incrementa, y si lo hicieran a California, su riesgo se aproximaría a aquellos que viven en Estados Unidos (11).

Estos hallazgos indican que los factores exógenos afectan el riesgo de progresión del llamado CaP latente al CaP clínico. La identidad de éstos factores se encuentra aún bajo debate, pero se ha visto que un alto contenido de grasa animal en la dieta puede ser un factor importante

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

para incrementar el riesgo de CaP. Otros factores son la baja ingesta de vitamina E, e iso-flavonoides (12). También se ha discutido el impacto de la luz solar; se ha propuesto que el riesgo de desarrollar CaP clínico es inversamente proporcional a la exposición al sol, esto es, la luz solar es un factor protector en contra del CaP (13).

En resumen, los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de desarrollar CaP clínico, y hay factores exógenos que pueden tener un papel importante en este riesgo. La pregunta a resolver es si existen o no suficiente evidencia para recomendar cambios en el estilo de vida (disminución en la ingesta de grasas animales e incremento en la ingesta de frutas, cereales, vegetales y vino tinto) de manera que se disminuya el riesgo. Existe cierta evidencia para esto, y la información deberá ser dada a familiares masculinos de pacientes con CaP quienes preguntan por la influencia de la dieta en la enfermedad.

#### **4. DIAGNÓSTICO.**

Las herramientas principales para buscar evidencia de CaP incluyen el tacto rectal (TR), la concentración sérica de antígeno prostático específico (APE) y el ultrasonido transrectal (USTR) (14). El diagnóstico requiere de la presencia de adenocarcinoma en el tejido obtenido de biopsias prostáticas o en la citología de biopsias por aspiración. La examinación histopatológica también permite el estadiaje del tumor. Biopsias guiadas por ultrasonido realizadas de forma sistemática detectarán más cáncer que biopsias guiadas de forma digital o dirigida a zonas hipoeóicas evidentes por ultrasonido (15-17).

##### **4.1 TR**

La mayoría de los CaP se localizan en la zona periférica de la próstata y pueden ser detectados por TR cuando el volumen es de 0.2 ml o mayor. La presencia de una anomalía en el TR representa cáncer en 15 al 40% de las ocasiones, dependiendo de la experiencia del examinador. Si el TR se utiliza para detectar CaP no sospechado en hombres asintomáticos, detectará la presencia de cáncer en 0.1-4% de los pacientes (18,19).

##### **4.2 APE**

La determinación del nivel de APE ha revolucionado el diagnóstico del CaP (4). El APE es una serina proteica del tipo de las callicreinas producido casi exclusivamente por las células epiteliales de la próstata. Por razones prácticas, es órgano específico, pero no cáncer específico, y los niveles séricos pueden encontrarse elevados con la presencia de hiperplasia prostática benigna, prostatitis y otras condiciones no malignas. El papel del APE en el diagnóstico y estadiaje del CaP es cada vez mas importante. El nivel de APE como una variable independiente predice mejor la posibilidad de cáncer que los hallazgos sospechosos al TR y en el USTR (20,21).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Actualmente, existen diferentes equipos de pruebas comerciales para la medición del APE, pero no existe un parámetro común internacional (22,23). Para el diagnóstico de CaP, el nivel de otros marcadores tumorales, como fosfatasa ácida fracción prostática (FAP), no brindan mayor información si son tomados junto con el APE (24). Se tiene aún que identificar el nivel del APE que indique el riesgo máximo para CaP (25,26). El valor predictivo positivo del APE es de aproximadamente 25-35% para niveles entre 4 y 10 ng/ml (utilizando pruebas de anticuerpos monoclonales) y de 50-80% para los niveles por arriba de 10 ng/ml, dependiendo del hallazgo en el TR (27).

Para la detección de CAP no palpable, generalmente se acepta la realización de biopsias cuando el nivel de APE es mayor a 10 ng/ml. Aunque recientemente se ha demostrado un número relativamente alto de tumores confinados a la próstata con valores de APE entre 4 y 10 ng/ml, la mayoría de los pacientes dentro de éste rango tendrán patología benigna (20). En hombres más jóvenes, con edades de 50 a 66 años, la incidencia en la detección de CaP fue del 13.2% con APE de 3-4 ng/ml; la mayoría de éstos cánceres fueron juzgados como clínicamente significativos (28).

Un tema importante relacionado con la determinación de un nivel menor para el APE consiste en evitar la detección de cánceres insignificantes cuya misma historia natural es poco probable que ponga en riesgo la vida. Aún no se cuenta con información a largo plazo para poder realizar la recomendación del umbral ideal del APE en la que se puedan diagnosticar CaP no detectables pero clínicamente significativos.

Han sido descritas las siguientes modificaciones al valor del APE en la detección temprana del CaP:

- Densidad del APE (29-33).
- APE y densidad de la zona transicional (34).
- Rangos ajustados a la edad (35-37)
- Formas moleculares del APE (21,38-42)
- Velocidad del APE (43-46).
- Tiempo de duplicación del APE (46).

Todas las modificaciones mencionadas pueden ayudar a distinguir entre CaP y patología benigna de la próstata, particularmente en el rango de APE intermedio (4-10ng/ml). Sin embargo, aún no se llega a un acuerdo en la aplicación de éstas modificaciones en la práctica de rutina.

El uso cada vez mayor del APE para la detección del CaP temprano ha conducido a la introducción de un nuevo estadio clínico (T1c). Este describe tumores reconocidos por biopsias realizadas por elevación del APE con un TR o USTR normales. Una revisión de la relevancia clínica con correlación patológica de éste estadio indica que entre 11 y 26% de los casos son insignificantes, pero entre 18 y 49% representan enfermedad localmente avanzada (47).

TESIS CON  
FALLA DE REGEN

### 4.3 USTR

Diferentes CaP aparecen de forma distinta en el USTR. La imagen clásica hipoecóica en la zona periférica de la próstata no siempre será evidente (48). Los tumores pequeños generalmente aparecen como lesiones hipoecóicas, mientras que tumores grandes aparecen con un patrón mixto consistente en áreas hipo e hiperecóicas (49). Sin embargo, se debe hacer hincapié en que muchos cánceres son isoeecóicos y únicamente detectables con biopsias sistemáticas. Ellis y colaboradores demostraron que 37.6% de la detección del cáncer fue en áreas isoeecóicas de la próstata (17). El USTR tiene dos funciones potenciales en el diagnóstico del CaP:

1. Identificar lesiones sospechosas de malignidad.
2. Mejorar la exactitud de la biopsia prostática.

Aparentemente, en una cierta población el USTR detecta 50% más pacientes con CaP que la exploración física (50,51). Sin embargo, la apariencia ultrasonográfica del CaP es variable, y parece ser que solo un pequeño número de cánceres serán detectados si el TR y el APE son normales (17,51,52). El ultrasonido Doppler aún se encuentra bajo evaluación, y su uso de rutina aún no ha mostrado mejoría en la detección o el estadiaje (49,53).

### 4.4 Relación entre TR, APE, USTR y CaP.

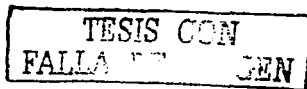
El valor predictivo positivo de diferentes combinaciones de procedimientos diagnósticos utilizados para evaluar una población varía del 20 al 50% (14,50,51). Si se obtiene un resultado anormal utilizando cualquiera de las tres modalidades, la posibilidad de obtener una biopsia anormal es del 6 al 25%; con dos anomalías es del 18 al 60%; y si las tres modalidades diagnósticas se encuentran alteradas, es del 56 al 72%.

### 4.5 Biopsias Prostáticas.

Las biopsias con aspiración por aguja fina guiadas de forma digital permiten el diagnóstico y estadio citológico del tumor con un mínimo riesgo y complicaciones (54). Sin embargo, el método necesita de un citólogo especialista para poder producir resultados reproducibles.

La biopsia transectal con aguja 18G guiada por ultrasonido se ha vuelto el estándar para la obtención de material para examinación histopatológica. Múltiples tejidos pueden ser obtenidos sin anestesia y con un bajo riesgo de complicaciones si se utiliza profilaxis con antibióticos (55,56).

Biopsias guiadas a lesiones puede ser utilizado en casos en donde un nódulo palpable en combinación con la presencia de un APE mayor a 10 ng/ml. Sin embargo, si el paciente es candidato para tratamiento curativo, si no existe la presencia de lesiones o si el APE es menor a 10 ng/ml, las biopsias sistemáticas son una opción (57). Las biopsias sextantes, descritas por Hodge *et al*, se han utilizado en ésta situación (15). Recientemente, el método utilizado para la obtención de biopsias sextantes ha sido reemplazado por biopsias sextantes dirigidas lateralmente con la



finalidad de optimizar la detección del CaP (58). Los fragmentos obtenidos de ésta forma incluyen el aspecto posterolateral de la zona periférica, la localización mas común para el CaP temprano.

Si la primera serie de biopsias son negativas, se recomienda la realización de biopsias repetitivas. En la segunda serie de biopsias, se ha reportado un índice de detección del 20% en aquellos pacientes con "indicación persistente" y una serie inicial de biopsias negativas (59,60). En casos donde está presente una neoplasia prostática intraepitelial (NIP) de alto grado, hasta un 50 a 100% de las próstatas tienen un cáncer concomitante, por lo que está indicado la realización inmediata de nuevas biopsias (61, 62).

## 5. ESTADIAJE.

La evaluación inicial de la extensión del CaP se realiza generalmente mediante TR, APE y gammagrama óseo, complementado con tomografía axial computada (TAC)/ imagen por resonancia magnética (IRM) y tele de tórax en situaciones específicas.

### 5.1 Estadio T

La evaluación inicial consiste en determinar el estadio local del tumor, donde la distinción entre la enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) tiene un importante impacto en la toma de decisiones para el tratamiento. El TR generalmente subestima la extensión del tumor, y en un estudio la correlación positiva entre TR y estadio tumoral mostró ser menor al 50% (63). Sin embargo, estudios mas extensas para un determinar el estadio T únicamente están indicados en casos selectos, donde un estadio mas preciso puede afectar directamente al tipo de tratamiento (es decir, donde la posibilidad de curación es una opción).

El APE incrementa con estadios avanzados. Sin embargo, cuando el APE se mide en pacientes individuales, pareciera que tiene una habilidad limitada para predecir el estadio patológico final de forma acertada. Debido a la producción de APE tanto por tejido prostático benigno como maligno, no existe una relación directa entre APE y el estadio clínico o patológico del tumor (64-66). Sin embargo, una combinación del nivel de APE, suma de Gleason en la biopsia prostática, y estadio T clínico ha demostrado ser mas útil para predecir el estadio patológico final que los parámetros individuales per se (67).

El USTR puede revelar invasión extracapsular no sospechada, pero no determina extensión tumoral con suficiente exactitud para que sea utilizada de forma rutinaria en la estadificación. Cerca del 60% de los tumores pT3 no serán detectados preoperatoriamente con el USTR (68). La diferenciación entre tumores T2 y T3 no deberá basarse exclusivamente en el USTR (49,69).

Se pueden realizar biopsias de las vesículas seminales para incrementar la exactitud en el estadiaje preoperatorio. Esto no se recomienda como un estudio de primera línea, pero deberá reservarse para pacientes con riesgo substancial de invasión a vesículas seminales en donde una

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

biopsia positiva de vesículas seminales podría alterar la decisión de tratamiento. Es de valor mencionar que una biopsia negativa de vesículas seminales no excluye la presencia de invasión microscópica. En general, pacientes con estadio clínico mayor a T2a y un APE por arriba de 10 ng/ml son candidatos para biopsia de vesículas seminales (70,71). Pacientes con cualquiera de las biopsias basales positivas para cáncer son más factibles de tener biopsias de vesículas seminales positivas (72).

Se requieren avances en los estadios pre-tratamiento del CaP. Análisis más detallado de biopsias prostáticas múltiples (el número, grado y extensión de los focos de CaP, perforación capsular) puede mostrar beneficio dependiendo de evaluación posterior (73-75).

La TAC y la IRM son de alto nivel tecnológico, pero ninguno de ellos es suficientemente confiable para hacer obligada su realización al valorar invasión de tumores locales (76-79). IRM endorectal, dinámica y contrastada han brindado imágenes con alta resolución de la próstata y de la infiltración tumoral periprostática, así que podría resultar superior al USTR. Certeza en el estadiaje con la IRM endorectal comparada con IRM de la totalidad del cuerpo ha mostrado mejoría en hasta 16% (80). La evaluación prostática endorectal con IRM ha demostrado ser el método no invasivo más acertado para identificar enfermedad localmente avanzada, especialmente invasión a vesículas seminales (49). Sin embargo, su uso rutinario para el estadiaje pre-tratamiento del CaP permanece aún controversial, y la IRM no siempre se encuentra disponible. Para calcular dosis previa a radioterapia, la TAC es muy útil.

## 5.2 Estadio N

El estadio N se deberá realizar únicamente cuando los hallazgos influirán directamente en la decisión del tratamiento a elegir. Este generalmente es el caso de pacientes en quienes se planea tratamiento con fines curativos. Se ha asociado un mayor riesgo de presencia de metástasis ganglionares a valores elevados de APE, estadio T2b-T3, pobre diferenciación tumoral e invasión tumoral perineural (81,81,82). La medición del APE de forma aislada ha demostrado ser de poca ayuda para predecir la presencia de metástasis ganglionares en un paciente individual (24). Lo mismo sucede con los otros factores pronósticos pre-operatorios conocidos. El riesgo de presentar metástasis ganglionares puede estimarse de forma más confiable al combinar los hallazgos de AOE, TR y estadio tumoral (67,81,82).

Estos hallazgos pueden ser utilizados para definir a un grupo de pacientes con bajo riesgo de metástasis ganglionares (<10%). En tales casos, a los pacientes con APE menores de 20 ng/ml, estadio T2a o menos y suma de Gleason de 6 ó menor se puede evitar realizar algún procedimiento para realizar estadificación N con relativa seguridad previo a un intento curativo (67).

La piedra angular para el estadio N es la linfadenectomía transoperatoria, ya sea por vía abierta o laparoscópica. Tanto la TAC como la IRM se consideran de uso limitado debido a su baja sensibilidad, la cual varía de 0 a 70% (76,83,84), aunque la exactitud de la TAC aumenta cuando se realiza aspiración por aguja fina a todo aquel ganglio visible o con apariencia macroscópica

TESIS CON  
FALLA DE JENGEN

alterada (85). La TAC puede ser reservada para pacientes con riesgo muy alto de presentar metástasis ganglionar, ya que la especificidad de un estudio positivo es alta y aproxima los rangos del 93-96%. Los pacientes con metástasis ganglionar en la TAC o con una biopsia por aspiración positiva pueden ser excluidos de la realización de una linfadenectomía (86).

### 5.3 Estadio M

El esqueleto axial está involucrado en el 85% de los pacientes que fallecen por CaP (87). La presencia y la extensión de metástasis óseas refleja de forma acertada el pronóstico para un paciente individual. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina ósea pueden indicar la presencia de metástasis ósea en un 70% de los pacientes afectados (88). La detección temprana de metástasis óseas alertará al médico de las posibles complicaciones inherentes a la destrucción ósea. El gammagrama renal es aún el método más sensible de valorar las metástasis óseas, siendo superior a la evaluación clínica, radiografías óseas y determinación de fosfatasa alcalina sérica y FAP (89,90). El radionúclido de elección es difosfonato de Tecnecio debido a su alta relación hueso-tejido blando (91). Un sistema de estadiaje semi-cuantitativo basado en la extensión de la enfermedad observada en el gammagrama óseo mostró correlacionar con la sobrevida (92).

Además del hueso, el CaP puede metastatizar a cualquier órgano, pero de forma más común afecta a los ganglios linfáticos a distancia, pulmón, hígado, cerebro y piel. La exploración clínica, tele de tórax, ultrasonido, TAC e IRM son métodos necesarios si los síntomas sugieren la posibilidad de metástasis a tejidos blandos.

Ya es conocida la necesidad de marcadores séricos confiables para mejorar el estadiaje pre-tratamiento de pacientes con CaP. Actualmente, el APE es el marcador de elección. Se encontró que un nivel de APE sérico pre-tratamiento mayor de 100 ng/ml es el indicador único más importante de enfermedad metastásica, con un factor predictivo positivo del 100% (93). Por otra parte, en contadas ocasiones pacientes con APE bajos han sido detectados con metástasis óseas. El valor predictivo negativo de niveles de APE sérico menores de 20 ng/ml fue aproximadamente del 99% (4). La correlación entre el APE y el gammagrama óseo en pacientes con CaP de reciente diagnóstico sin tratamiento se ha investigado (93-97). Los resultados sugieren que un gammagrama óseo con fines de estadiaje puede no ser necesario si la concentración del APE es menor de 10 ng/ml en pacientes asintomáticos con tumores bien o moderadamente diferenciados.

### 5.4 GUÍAS PARA DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE.

1. Un TR anormal o el APE sérico elevado pueden indicar CaP.
2. El diagnóstico de CaP depende de confirmación histopatológica (o citológica). Está indicado la realización de biopsia y estudios para estadiaje si no afectan al manejo del paciente.

TESIS CON  
FALLA DE CENSURAR

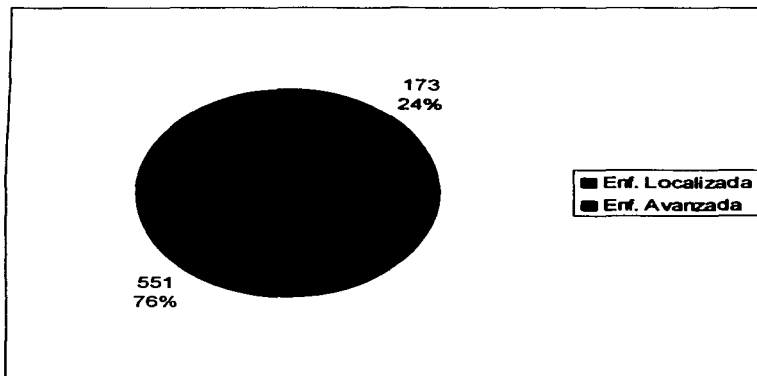


- El estadio local (Estadio T) del CaP se basa en los hallazgos del TR y estudios de imagen.
3. Información posterior es brindada por el número y los sitios de las biopsias prostáticas positivas, estadio tumoral y nivel del APE sérico.  
El estado de los ganglios linfáticos (Estadio N) es importante únicamente cuando se planea
  4. tratamiento con fines curativos. El estadiaje linfático puede realizarse únicamente con linfadenectomía pélvica bilateral; la TAC y la IRM son de utilidad limitada debido a la baja sensibilidad. Sin embargo, en pacientes con un alto riesgo de metástasis ganglionares, la TAC/IRM puede ser de utilidad al reconocer ganglios linfáticos aumentados de tamaño así como para guiar biopsias por aspiración, evitando de ésta forma un procedimiento quirúrgico.  
Las metástasis óseas (Estadio M) son evaluadas de forma ideal con el gammagrama óseo.
  5. Esto puede no indicarse en pacientes asintomáticos si el APE sérico es menor de 10 ng/ml con la presencia de tumores bien o moderadamente diferenciados.

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

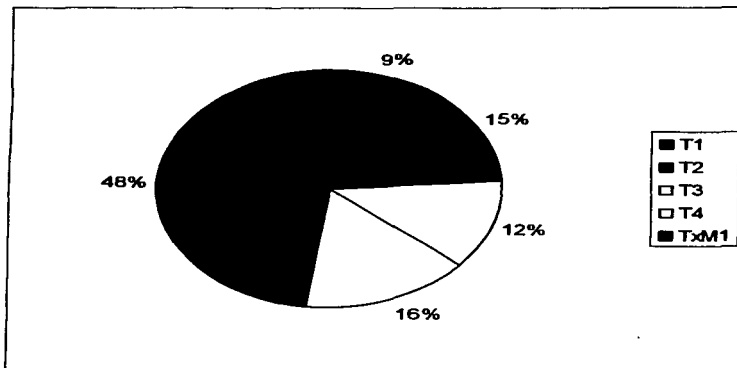
ANEXOS

CUADRO 1. DISTRIBUCIÓN DE ENFERMEDAD LOCALIZADA Y AVANZADA



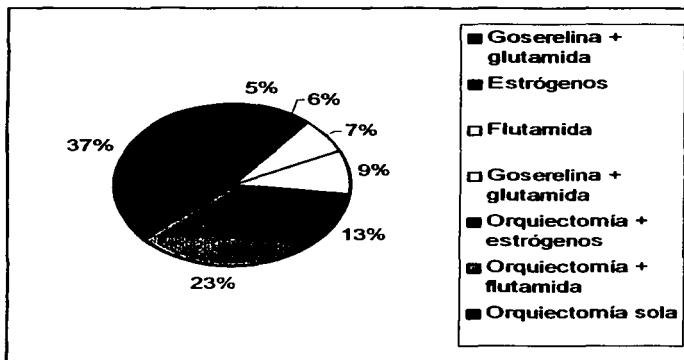
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 2. DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A ESTADÍO PATOLÓGICO



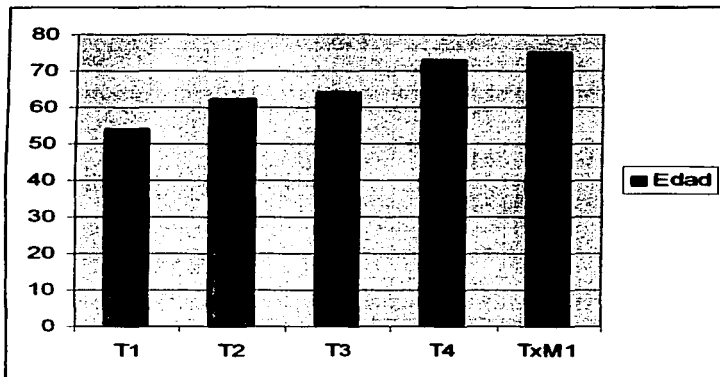
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**CUADRO 3. DISTRIBUCIÓN DE TERAPÉUTICA EMPLEADA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA.**



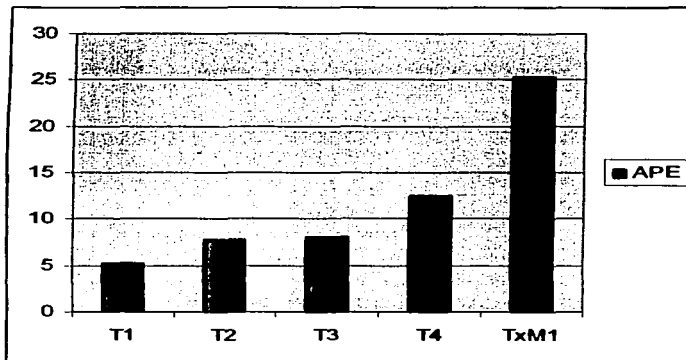
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

CUADRO 4. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO ETÁREO



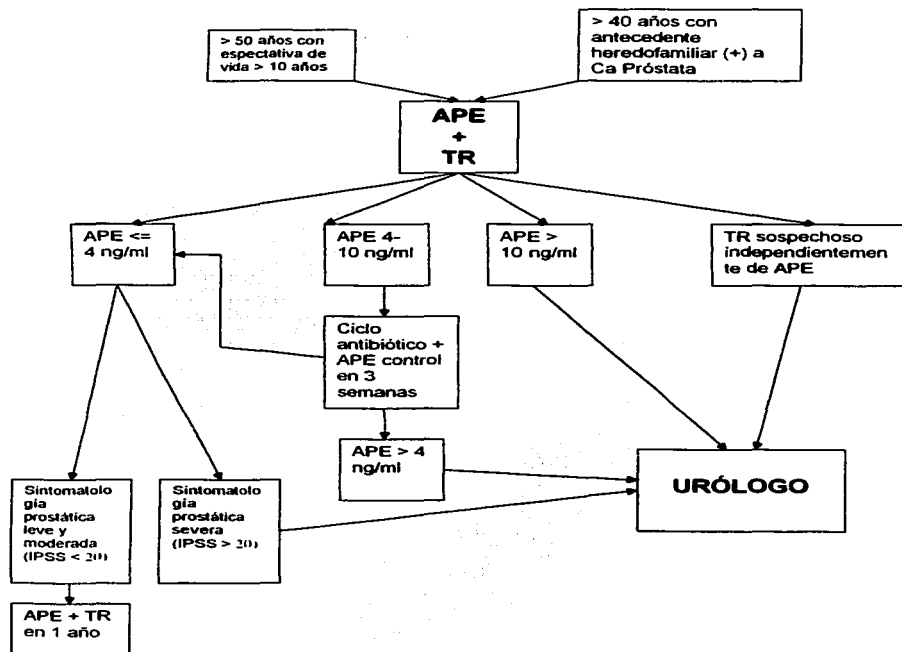
TESIS CON  
FALLA DE CUBRIMIENTO

**CUADRO 5. DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.**



TESIS CON  
FALLA DE CUGEN

FIG. 1. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO OPORTUNO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

1. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33:1075-1107.
2. Catalona WJ, Stein AJ. Staging errors in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1982;127: 452-454.
3. Oesterling JE. Prostate-specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-923.
4. Steinberg GC, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17:337-347.
5. Gönberg H, Bamber L, Bamber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nation-wide register cohort study. *Cancer* 1996;77:138-143.
6. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc natl Acad Sci USA* 1992; 89:3367-3371.
7. Breslow N, Chan CW, Chom G, Drury RAM et al. Latent Carcinoma of prostate autopsy in seven areas. In *J Cancer* 1997; 20:680-688.
8. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology an aetiology. *Br j urol* 1987; 59:493-502.
9. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 742-746.
10. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int j Cancer* 1984; 33:223-230.
11. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35:377-387.
12. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*. 1992;70:2861-2869.
13. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:329-335
14. Hodge KK, mcNeal JE, Terris MK, Samey TA. Random systematic versus direct ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J urol* 1989; 142:71-75.
15. Brawer MK, Nagle Rb. Transrectal ultrasound guided prostate biopsy following negative digitally guided biopsy. *J urol* 1989; 141:278A.
16. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152:1520-1525.
17. Chodak GW. Early detection and screening for prostateic cancer. *Urology* 1989;34(Suppl 4):10-12.

TESIS CON  
FALLA DE CUBREN



18. Pedersen KV, Carsson P, Varenhorst E, Lofman O Berglund K. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in randomly selected population. *BMJ* 190;300:1041-1044.
19. Cataona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostatic specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994;151:1283-1290.
20. Elgamal AA, Petrovich Z, Van Poppel H, Baert L. The role of prostate specific antigen in the management of prostate cancer. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds) Springer Verlag: Berlin, 1996;179-196.
21. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Hjhansson JE, Adoffsson J, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330: 242-248.
22. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, et al. Prostate cancer clinical guidelines panel summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American urological Association. *J Urol* 1995,154:2144-2148.
23. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994;43:41-46.
24. Schelhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoing. *Urology* 1994;44:47-52.
25. Johansson J E, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kranz W. Natural history of localized prostate cancer; a population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1:799-803.
26. Hugosson J, Aus G, Bergdahl, C, Bergdahl, S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J urol* 1995; 154:2115-2117.
27. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994;74:637-641.
28. Walsh PC, The medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *J Urol* 1997; 158:1623-1624.
29. Lerner SP, Seale-Hawkins C, Carlton CE, Scardino PT. The risk of dying of prostate cancer in patients with clinically localized disease. *J Urol* 1991;146:1040-1045.
30. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubianc M, Delmasse V. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998;160:1383-1385.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

31. Weldon VE, Travel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. J Urol 1995;153:1565-1568.
32. Davidson PJ, Van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy. Prospective assessment of mortality and morbidity. Eur Urol 1996;29:168-173.
33. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. Urology 1994;43:47-51.
34. Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. J urol 1994;151:1326-1329.
35. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. J urol 1988;140:1340-1344.
36. Fund CR, Partin WE, Wpstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Urol Clin North Am 1997;24:395-406.
37. Leibel SA, Hanks GE, Kramer S. Patterns of care outcome studies: results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:401-409.
38. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. In J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:1299-1305.
39. Kupellan PA, Mohan DS, Lyons J, Lein EA, Reddy CA. Higher than standard radiation doses (> or = 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:567-574.
40. Arcangeli G, Micheli A, Verna L, Saracino B, Arcangeli G et al. Prognostic impact of transurethral resection on patients irradiated for localized prostate cancer. Radiother Oncol 1995;35:123-128.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA