



11227  
101

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETRÓLEOS MEXICANOS

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD  
DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO  
EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN:**  
**MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A  
**DR. CARLOS PIAZZINI GUERRERO**

ASESORES DE TESIS

MTRO. ROGELIO FERNANDO ESPINOSA LÓPEZ  
DR. FRANCISCO JAVIER MIJANGOS HUESCA



MÉXICO D. F. OCTUBRE, 2002





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Vo. Bo.

  
MTRO. ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ  
JEFE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

  
DR. FRANCISCO JAVIER MIJANGOS HUESCA  
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y BANCO DE SANGRE.

  
DR. ROBERTO LONDAIZ GÓMEZ  
JEFE DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

  
DRA. VICENTA SALVÁN GARCÍA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

  
DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS  
MÉDICO ADCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

  
DR. MIGUEL LABASTIDA BAUTISTA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

TEXAS NON  
FALLA DE LA GENTE

## AGRADECIMIENTOS

A CARLOS C.

GRACIAS POR ENSEÑARME QUE SE PUEDE VOLAR.

A REBECA, GRACIELA, RICARDO Y MA. DE JESÚS.

GRACIAS POR ENSEÑARME A VOLAR.

A RAFAEL.

POR SER EJEMPLO DE VIDA Y FUENTE DE  
CONOCIMIENTOS. (PUREZA, PROPIEDAD Y  
ELEGANCIA).

¿CÓMO PODER AGRADECER TANTO A TANTOS!?

Autorizo a la Dirección General de Industrias de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Rafael Cuervo  
FECHA: 10 de Julio 2013  
FIRMA: \_\_\_\_\_

TRABAJO CON  
FIRMA DE AUTORIA

**A MIS MAESTROS:**

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA.  
DR. FRANCISCO JAVIER MIJANGOS.  
DR. MIGUEL LABASTIDA BAUTISTA.  
DR. MARCO ANTONIO NAVARRETE PRIDA.  
DRA. VICENTA GALVÁN GARCÍA.  
DR. LUIS CASTRO D'FRANCHIS.  
DR. MIGUEL MENDIOLA.  
DR. EDUARDO RUIZ HARO.

**A MIS COMPAÑEROS:**

DR. LUIS RODRÍGUEZ BAZÁN.  
DR. EROS O. BALAM ORTIZ.  
DR. CARLOS NARVÁEZ PICHARDO.  
DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZALEZ.  
DR. ANTONIO RODRÍGUEZ.  
DRA. ANGÉLICA MENDOZA FUENTES.  
DRA. MONICA VENCES.  
DRA. MA. CONCEPCIÓN GUTIERREZ.  
DR. JORGE HERRERA.  
DRA MERCEDES PAREDES PAREDES.  
DRA. KARINA MALAGON.  
DR. JOSÉ FLORES FIGUEROA.  
DR. JOSÉ FERNANDO FLORES ZAleta.  
DR. ISMAEL GONZALEZ.  
DRA. IVETTE BUENDÍA.  
DR. VICTOR HUGO RODRÍGUEZ.

**A MIS LINDAS ENFERMERAS, ASISTENTES, TRABAJADORAS  
SOCIALES...**

**ME FALTA ESPACIO PARA DEMOSTRAR MI  
AGRADECIMIENTO...**

**GRACIAS.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

<b>PORTADA.....</b>	<b>7</b>
---------------------	----------

### MARCO TEÓRICO

Antecedentes	8
Fisiopatología	9
Patología	12
Estadificación Histopatológica	13
Caracterización biológica	14
Genética y Carcinogénesis	15
Enfermedad localizada	15
Patrones de Diseminación	16
Diseminación Hematológica	17
Estadificación de Extensión	18
Detección temprana por Tamizaje	19
Historia clínica	20
Factores de Riesgo	21

### Diagnóstico

#### Paraclínico

Ultra-Sonido trans-rectal	23
Eco tomografía transrectal	23
Gamagrama óseo	24
Eco tomografía Pelviana	24

#### Marcadores Tumorales

Antígeno Prostático Específico	24
Otros Marcadores	26
Fosfatasa Ácida Prostática	26
Ca 15-3	27
Fosfatasa Ácida	27
Fosfatasa Alcalina	27

#### Programa Nacional de Cáncer de Próstata

27

### JUSTIFICACIÓN

30

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

32

### OBJETIVOS

33

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	34
<b>RESULTADOS</b>	36
<b>DISCUSIÓN</b>	42
<b>CONCLUSIONES</b>	47
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	49
<b>GRÁFICAS</b>	59

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y  
ESPECIFICIDAD DEL  
ANTÍGENO PROSTÁTICO  
ESPECÍFICO EN EL CÁNCER DE  
PRÓSTATA.

TESIS CON  
FALLA EN LA ENTREGA



## **MARCO TEÓRICO**

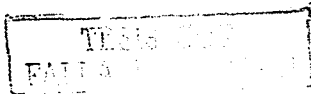
### **Antecedentes.**

Entre las neoplasias malignas, el 90% de los Cánceres de pulmón se atribuye al tabaquismo, mientras que los Cánceres de colon y Próstata se relacionan al grado de desarrollo y de envejecimiento de un país, diferente al de estómago, que está vinculado con los hábitos nutricionales. (11)

Los tumores malignos de Próstata se ubican en el segundo lugar de la tabla de mortalidad general y es una de las neoplasias malignas más frecuente en los hombres que se incrementa conforme aumenta la edad.(12) En las primeras etapas de la enfermedad, el Cáncer se limita a la Próstata y no suele ser mortal; por lo que las acciones de detección oportuna son una herramienta que permite incorporar al paciente a un tratamiento radical a tiempo, e impide la progresión de la enfermedad. El examen de detección requiere una exploración física completa y un análisis de sangre para encontrar el Antígeno Prostático Específico (APE), y demostrar su elevación en muestras pareadas. (13)

En México, informado por el informe del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en 2001, el Cáncer de Próstata ocupa el segundo lugar en incidencia; siendo además la segunda neoplasia más frecuente en mortalidad en el hombre en edad pos-productiva, con 3 766 defunciones y una tasa de 71.7 por 100 mil en el grupo de 65 años y más, lo cual sin duda lo señala como un problema de Salud Pública. (11)

Las entidades con mayor número de casos son: Distrito Federal, Jalisco y Veracruz. La prevalencia en la población, es decir el número de casos existentes, se desconoce; pero se trata de un tumor que aumenta progresivamente con la edad (igual que la



hiperplasia benigna de Próstata). En estudios sobre autopsias se ha encontrado que el 10.6% en los varones de 50 a 59 años; 43.6% entre los 80 y 89 años, así como 83% de los varones de 90 a 99 años tienen Cáncer de Próstata.

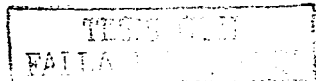
Durante la última década (1990 a 1999), la tendencia de la mortalidad ha sido ascendente, habiéndose incrementado en un 34.4 %, al elevar sus tasas de 2.79 a 3.75 por 100 mil habitantes. En las primeras etapas de la enfermedad, el Cáncer se limita a la Próstata y no suele ser mortal. Sin embargo, el Cáncer puede diseminarse a otras partes del cuerpo y con el tiempo causar la muerte. El 87.5 % del total de las muertes por esta causa, se registró en varones de 65 años y más. (15)

El Cáncer de Próstata sólo presenta síntomas cuando su tamaño rebasa el tamaño normal y tiene algún grado de invasión, por esto debemos evaluar la sintomatología prostática y cuando se requiera pedir un Antígeno Prostático Específico a todo hombre mayor de 50 años, de acuerdo a sus factores de riesgo determinar la periodicidad y siempre que presenten factores de riesgo, o encuesta de factores de riesgo positiva, examinar con tacto rectal. Esto es válido para cualquier médico, de cualquier especialidad.

### **Fisiopatología**

A medida que la Próstata involuciona y se atrofia en varones de edad avanzada, las alteraciones hiperplásicas y neoplásicas son más frecuentes.

Este complejo órgano de glándulas acinares y conductos excretorios y estroma fibro-muscular inicia su formación in útero, procedente de algunos restos de la uretra prostática alrededor de los conductos Wolffianos. Lowsley (1912) describió 5 lóbulos de la Próstata, que



en adultos es difícil hacer esta diferencia desde el punto de vista anatómico. Para 1954 Frank describió el origen de la hiperplasia benigna de Próstata a partir de las glándulas pequeñas más internas que rodean la uretra, mientras el carcinoma se desarrolla primordialmente del lóbulo posterior de la Próstata.

Fundamentalmente se distinguen 3 zonas: la zona central, cruzada por los conductos eyaculadores que supone un 25% de la glándula, la zona Transicional, que rodea a la uretra posterior con un 5% del volumen glandular y la zona Periférica, que ocupa un 70% del volumen glandular.

En la zona Periférica se desarrollan el 68% de los Cánceres, en la zona Central un 8% y en la zona Transicional un 24%.

La zona Periférica es accesible al tacto rectal mientras que los tumores que se desarrollan en las zonas Central y Transicional se valoran mejor con la ecografía.<sup>(16,17,21)</sup>

Aunque la formación maligna puede afectar a cualquiera de los componentes celulares de la Próstata, más del 95 % de los tumores son de origen túbulo-alveolares o acinares.

La transformación maligna ocurre en la célula madre del epitelio acinar. La carcinogénesis es un conglomerado de lesiones en el genoma del que resulta la inmortalización de las células, con una proliferación no sostenida, y un decremento de la apoptosis, cursando con invasión de otros tejidos. En la Próstata, la expresión del fenotipo maligno dependerá del balance de la expresión de del oncogén relacionado y la expresión de los genes de supresión tumoral que normalmente inhiben esta expresión maligna.

Los tejidos de los adultos normalmente se regeneran, pero no crecen debido a este balance de la proliferación celular y la muerte celular programada.<sup>(20)</sup> Las evidencias histológicas indican que los

TESIS CON  
FALLA DE REGISTRO

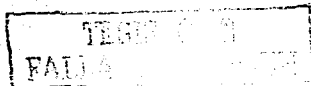
varones de 20 años tienen cambios histológicos y el diagnóstico es realizado hasta tres décadas después, se cree que este paso, seguramente requiere de andrógenos, prueba de ello, es que las personas que son castradas entre los 20 y 40 años rara vez desarrollaran Cáncer de Próstata.<sup>(19-22)</sup> Frecuentemente existen lesiones precursoras de Cáncer en una sola glándula, y en el estudio individual se muestran varios defectos genéticos en dichas lesiones. El crecimiento clonal de estas lesiones parcialmente transformadas resultan en anormalidades pre-malignas morfológicamente identificables: hiperplasia adenomatosa atípica y neoplasias prostática intraepitelial (NPI) <sup>(23)</sup>

La NPI refleja la continua proliferación preexistente en los ductos, ductulos y acinos. La NPI se divide en bajo grado y alto grado<sup>(24-25)</sup> La alteración fenotípica incluye el pleomorfismo nuclear, morfología anaplásica, invasión de la membrana basal, incremento del movimiento celular, pérdida de la inhibición por contacto y angiogénesis.<sup>(26-31)</sup> No todas la NPI producirán Cáncer en los pacientes que la portan, sin embargo los estudios de necropsia han documentado un periodo de 10 años entre la aparición de la NPI y el desarrollo de Cáncer de Próstata. <sup>(26,31,32)</sup>

Desafortunadamente, el potencial biológico de estas lesiones se desconoce a ciencia cierta, y no es posible hasta ahora que este indicio histológico aislado tenga un valor predictivo adecuado. Las lesiones hiperplásicas adenomatosas, no se consideran precursores malignos, a menos que estas aparezcan en la zona de transición. <sup>(38)</sup>

### **Patología**

Más del 99% de los Cánceres de Próstata son adenocarcinomas y se desarrollan de las células epiteliales. Muy difícilmente proviene de



células mesenquimatosas o germinales.<sup>(35)</sup> Microscópicamente se observa de color amarillo, o gris, firme y no definido.

Existen varios subtipos de crecimiento de carcinomas acinares intra lobulares, éstos, se caracterizan por la cantidad de glándula encontrada, necrosis celular, atenuación del citoplasma, pérdida de la arquitectura normal, y agrandamiento del nucleolo entre otros.<sup>(35)</sup> Los carcinomas mucinosos y ductales puros representan del 0.4 al 1.3% de todos los adenocarcinomas, y los carcinomas ductales suelen ser los más agresivos.

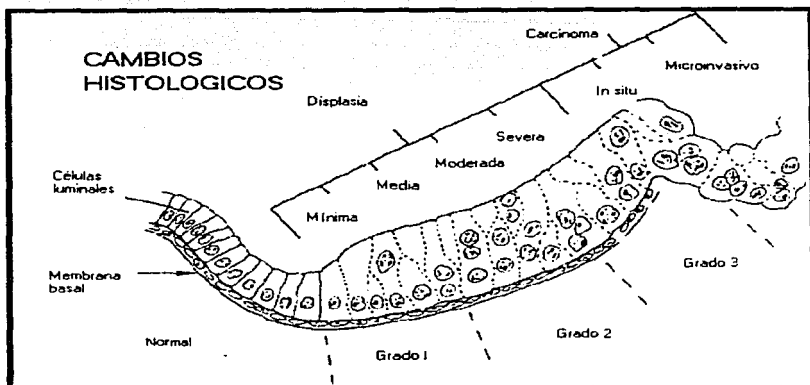
Los carcinomas de células pequeñas suelen ser cúmulos diminutos, redondos de células indiferenciadas. Estos tumores como sus contrapartes de otras localizaciones suelen tener metástasis temprana.<sup>(40,41)</sup>

En ocasiones distinguir estos tumores de los linfomas, o de los sarcomas de células redondas puede ser difícil sin el análisis de inmuno-histoquímica. El carcinoma de células transicionales de la Próstata tiende a confinarse a las zonas periuretrales de los ductos, más que en las zonas periféricas de la Próstata, por lo que tiene una obstrucción temprana y metastatizan rápidamente.<sup>(42)</sup>

Los tumores mesenquimatosos de la Próstata forma menos de 0.3% de los tumores de la región, presentándose con patrones de rabdomiosarcoma, especialmente en los pacientes jóvenes y como leiomiomas en paciente ancianos.

En general la mayoría de los tumores de la Próstata son de crecimiento local y lento, por lo que al momento del diagnóstico la estadificación es alta. Esto en ocasiones promueve el mal pronóstico en estos pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE CUBRILLO



### Estadificación

El sistema de Gleason es el más usado en todo el mundo, para su estadificación genera varios grupos que en el primero es el patrón más diferenciado, con cambios mínimos y formación glandular, mientras que el 5 es la pérdida completa de la arquitectura de la glándula. Al mezclar estos dos scores, dan de 2 a 10 de puntuación.<sup>(43)</sup> A mayor calificación hay mayor posibilidad de afección extracapsular, aumentando la posibilidad de afección ganglionar y metástasis.<sup>(44)</sup>

Otro sistema de clasificación es el de Broder, que lo clasifica en bien diferenciado (Gleason 1-3), moderado (4-6), pobremente diferenciado (7-9) y anaplásico (Gleason 10). Otros sistemas menos utilizados son los de Mastofi<sup>(45)</sup>, Gaeta<sup>(46)</sup>, Bocking<sup>(48)</sup> y el sistema del hospital Anderson.<sup>(48)</sup>

TESIS CON  
FALLA

### **Caracterización Biológica**

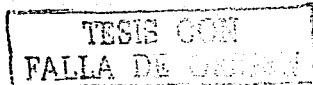
Como se ha mencionado el crecimiento neoplásico es el resultado de factores hormonales, ambientales, genéticos y posiblemente infeccioso que modulan la expresión de ciertos genes. El genoma habitualmente tiene mutaciones pero tienen una baja probabilidad de desarrollar anomalías significativas de la expresión genética completa.<sup>(49)</sup> Actualmente se cree que las células neoplásicas por si mismas tiene una inestabilidad genética que resulta en la coexistencia de distintas clonas existentes en la misma masa tumoral.<sup>(50-52)</sup> Las clonas con ventajas genéticas para sobrevivir se proliferan y aquellas que genéticamente son inviables para sobrevivir se destruyen.

Cuando se evalúan los reportes de estudios de genética molecular de humanos con Cáncer de Próstata, se debe de poner atención a la estadificación, el sitio de la toma y la sensibilidad a hormonas.

Los datos muestran que las deleciones y pérdidas de material genético son 5 veces más frecuentes que las ganancias de material genético. Lo anterior implica que la función de supresión neoplásica contribuya a desarrollo de un fenotipo maligno.<sup>(53-54)</sup> La búsqueda de anomalías genéticas es valida para los tumores con bajo crecimiento mitótico, usando hibridación por Inmunofluorescencia in situ es limitado en número de regiones que se pueden analizar se hace necesaria la selección específica de las áreas genómica que se deseen.

### **Cambios Genéticos que Promueven la Carcinogénesis.**

La pérdida de los genes que promueven la supresión neoplásica pueden predisponen de manera directa al desarrollo de Cáncer. Se encontró<sup>(55)</sup> en trabajos recientes algunos genes promotores como



en la GSTP1 que se encuentra en 17p13.3 y hipermetila en 14 de 15 Cánceres de Próstata. La hipermetilación produce una disminución de la expresión de un gen que produce enzimas supresoras de tumores. Otras alteraciones que pueden estar presentes, son aquellas que afectan la adhesión celular, y otros más que promuevan la invasión de las membranas basales. Para los tumores invasivos metastásicos la última condiciones en la regla, ya que también tiene la capacidad de invadir vasos sanguíneos, y favorecer la angiogénesis. Un ejemplo de adhesión alterada es la molécula llamada C-CAM, cuya expresión esta disminuida en la hiperplasia benigna de Próstata. Este producto genético que se mapea 9q13, es una molécula de adhesión celular que promueve la inhibición del crecimiento por contacto.

El receptor de andrógenos se localiza en cromosoma Xq11-13, y es una proteína de la familia de los factores de transcripción lingandinas dependientes, que son muy similares en estructura pero con diferentes dominios funcionales.(56)

### **Enfermedad Localizada**

Los cambios genéticos que han sido identificados en estadios tempranos son las alteraciones de los cromosomas 17p, 10q, y 16q.(57) La significancia de estos hallazgos aún es motivo de investigación. El gene conocido como p53 codifica una proteína que tiene el mismo nombre, la cual detiene a las células en G1 del ciclo celular, su función es como regulador negativo del crecimiento celular cuando un daño estructural a ADN (ácido desoxido-ribonucleico) ha ocurrido. Las anomalías en la producción de p53 se ha relaciona con el desarrollo de tumores y esta alteración de la proteína P53 se observa en los estadios tempranos de la



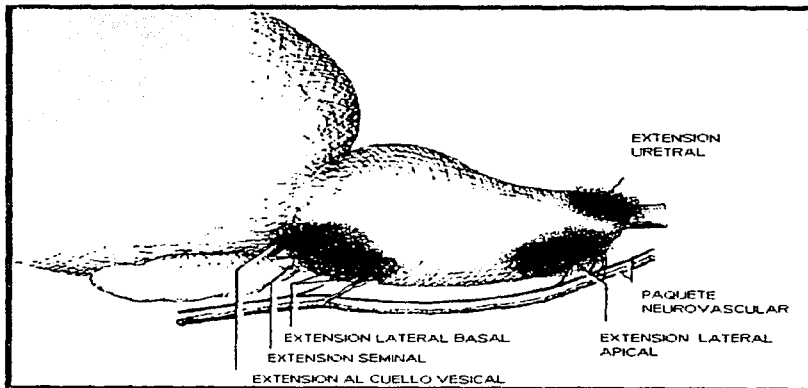


enfermedad<sub>(58-61)</sub>, en el carcinoma de Próstata la expresión de la proteína p53 se considera como marcador pronóstico de supervivencia sin datos de enfermedad tumoral.<sub>(59)</sub> De manera anecdótica en estudios con adenovirus transgénicos con un p53 natural, al ser inyectado en el tejido Prostático se llega a observar una destrucción celular masiva.<sub>(62)</sub>

## Patrones de diseminación

### Extensión local

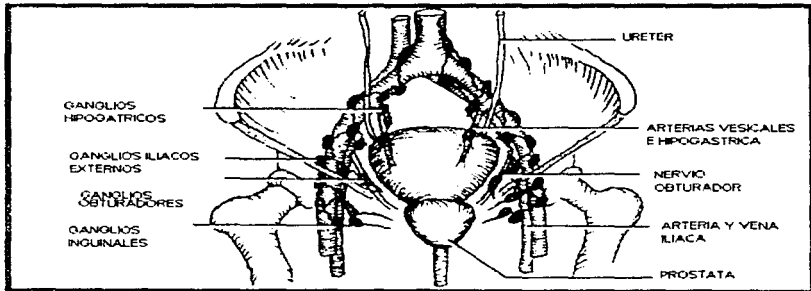
El Cáncer de Próstata puede tener varios métodos para su expansión, ésta, puede ser localizada, linfática o hematogena. La extensión local tiende a invadir la cápsula prostática, la vejiga, y las glándulas seminales, siendo menos común la invasión uretral y al



recto, ya que en el último caso la fascia de Denonvilliers ayuda a mantener lejanos a la Próstata y al recto. Los tumores que se presentan en las regiones del ápex y la base prostática tienen mayor posibilidad de extensión extracapsular debido a la debilidad de las fascias de estas zonas.(70)

### Diseminación linfática

La metástasis es más frecuente a la región de los ganglios linfáticos del obturador, seguidas por las metástasis sacras, presacras, preciaóticas y a los nódulos ilíacos. La diseminación supradiafragmática es poco común.(63)



### Diseminación Hematológica

Generalmente, los tumores son de la misma histología que donde se encuentra el punto primario. Los sitios más frecuentes de metástasis de Cáncer de Próstata son huesos, hígado, pulmón y el espacio epidural. Las metástasis a hueso son observadas en más

TESIS CON  
FALLA DE CALIDAD

del 80% de los pacientes que fallecen por neoplasia de Próstata con resultado de la diseminación hematológica.<sup>(64)</sup> Las lesiones óseas son predominantemente osteoblásticas, pero pueden coexistir con lesiones osteoclásticas en la mayoría de los casos.<sup>(65,66)</sup>

La región vertebral es la zona más frecuentemente afectada, seguida por el fémur, la pelvis, la caja torácica y el cráneo.

### **Estatificación**

La clasificación de TNM (tumor, nódulos, metástasis) es la más usada en el mundo.

El sistema de TNM incluye la normatividad de que algunos diagnósticos de Cáncer se realizan con un APE anormal, y se coloca como T1C. Esta clasificación permite la posibilidad de planear un plan terapéutico. <sup>(67)</sup>

La clasificación se establece: Tumor, Nódulo, Metástasis (TNM), en donde la evaluación inicial consiste en determinar el estadio local del tumor, ya sea, enfermedad intra capsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4); tiene un impacto importante en la toma de decisiones para el tratamiento.

Más del 95% de todos los carcinomas Prostáticos son adenocarcinomas y desde el punto de vista anatomopatológico, el 97% de los tumores se originan en la periferia.

La histología del Cáncer de Próstata es muy importante; se ha visto que un 95% son adenocarcinomas acinares originados en la porción glandular de la Próstata y sólo un 4% es transicional, escamoso o endometroide, estos derivan de los conductos y por lo tanto son hormono-independiente, solo el 1% son sarcomas. Es importante que en el informe que se recibe del patólogo se establezca la escala de Gleason, que es una clasificación basada en la diferenciación



celular y la relación estroma-glándula del Cáncer (no mide anaplasia), para esto se le asigna un puntaje de 1 a 5 a la zona más "cruenta" del Cáncer y otro a la más "normal" y se suman. La escala de Gleason va del 2 al 10, siendo el 2 el Cáncer más benigno. En general los Cánceres con Gleason del 2 al 4 tienen buen pronóstico, del 5 al 7 son de pronóstico intermedio y del 8 al 10, son los de peor pronóstico. El Gleason es importante porque determina el pronóstico y evolución. También se utilizan la clasificación clínica según el grado de invasión local y metástasis es el TNM del Cáncer de Próstata:

*TNM I o A:* Es un Cáncer descubierto incidentalmente. Regularmente es un paciente con Hipertrofia benigna que se opera y en el informe del patólogo aparece el Cáncer de Próstata.

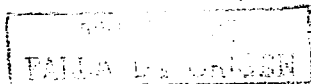
*TNM II o B:* Se detecta al tacto, mediante la palpación de un adenoma que además presenta pequeños nódulos duros en su interior. B 1 ó 2 depende del tamaño y de si está en los dos lóbulos de la Próstata o no.

*TNM III o C:* Es una Próstata que al tacto está dura y fija por que el Cáncer se extiende más allá de la cápsula.

*TNM IV:* Es el Cáncer que ya tiene metástasis a distancia al hacer el diagnóstico. Entonces, según el Gleason se establece el pronóstico y el TNM se plantea el tratamiento. También se puede realizar una citometría de flujo, los Cánceres diploides son benignos y los aneploides y tetraploides son los más malignos.

### **Detección Temprana por Tamizaje**

El tamizaje se refiere a la aplicación general de un estudio a la población general. La detección temprana hace referencia a la aplicación de la prueba en la población seleccionada que solicita



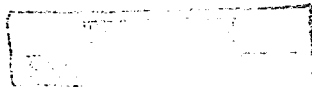
auxilio médico. Para el tamizaje se debe de cumplir los siguientes puntos:

1. La enfermedad debe de tener un problema de salud pública.
2. Debe de ser tratable en estadios tempranos.
3. El tratamiento de la enfermedad debe de ser más benéfico en estadios tempranos que en estadios tardíos.
4. Las pruebas de tamizado deben de ser aceptables, tolerables y convenientes para el paciente.
5. Se debe de contar con el Equipo adecuado para el tratamiento de la enfermedad.
6. El tamizado debe de ser aceptado por la sociedad.

La sociedad Americana de Cáncer y la Asociación Urológica en conjunto con el Colegio Americano de Radiología recomiendan la prueba de APE y tacto rectal en todo paciente mayor de 50 años y más recomendado en afroamericacnos de 40 años. (68,69) En contraste en los Estados Unidos los servicio de Task Force y el Task Force Canadiense no recomiendan en tamizaje.

### **Historia Clínica**

Los signos y síntomas de las neoplasias de Próstata varia según la localización de la neoplasia. La gran mayoría al emerger de las zonas periféricas no produciendo síntomas en estadios tempranos. Aquellos que crecen pueden aprisionar la uretra generando síntomas de obstrucción urinaria, alterando la estática vesical y por lo tanto produciendo tenesmo vesical, disuria polaquiuria, goteo terminal y nicturia, siendo indistinguible de los síntomas de la hipertrofia prostática. Al avanzar la enfermedad puede invadir las



vesículas seminales, generando hematospermia. La invasión de las ramas nerviosas puede generar impotencia. La presencia de metástasis se puede manifestar como dolor óseo, sobre todo del esqueleto axial. Es raro encontrar patologías de tipo hematológicas acompañantes, salvo en los casos que las metástasis ya estén invadiendo a la médula ósea. (70 71)

La exploración física se limita al tacto rectal, teniendo especial cuidado en la búsqueda de zonas induradas, y en su caso tratar de determinar si hay extensión a la pared lateral de la vejiga.

### **Factores de Riesgo**

Existe poca relación entre Cáncer Prostático y carcinógenos industriales, tabaquismo, uso de alcohol, patrón de enfermedades, circuncisión, peso, estatura, grupo sanguíneo o distribución de pelo corporal; en forma similar, no se ha demostrado relación entre la aparición de hiperplasia prostática benigna y Cáncer Prostático.

Se han postulado factores genéticos, las razas negras y los escandinavos tienen una alta incidencia, mientras que los japoneses tienen la más baja. También existiría una predisposición familiar, pariente en primer grado de caso índice tiene un riesgo 10% mayor de tener Cáncer Prostático.

Otros factores implicados son la alimentación y el ambiente, se ha visto que el aceite de soya es un protector ya que se transforma en un estrógeno débil; que los habitantes de zonas rurales tienen una mayor incidencia atribuida a los insecticidas agrícolas; las prostatitis vírales por citomegalovirus o virus herpes a repetición también aumentarían las posibilidades de desarrollar un Cáncer de Próstata. Un factor clave es el factor hormonal, se relaciona claramente con la presencia de testículos funcionales. La presencia de receptores



esteroides en las células tumorales y la respuesta positiva a la supresión de los andrógenos así como los altos niveles de Dihidrotestosterona en las células Cáncerosas, apoyan la hipótesis hormonal. (18)

Existe una diferencia notable en la incidencia del Cáncer entre el mundo Oriental y Occidental, atribuibles entre otros factores a la ingesta de grasas en la dieta. Un ejemplo lo constituyen los chinos, que de una incidencia de 0.8 por 100 000 habitantes en su vida nativa, pasan a tener tasas de 18.6 cuando se integran a la civilización occidental, pero no llegan al 44.5 de la población caucásica. La raza negra en Estados Unidos tiene la mayor tasa de incidencia con 100.2 por 100 000 habitantes.

Otro factor de riesgo alimenticio son: la vitamina A, oligoelementos como el Zinc, Cadmio y Selenio que se han considerado como carcinogénicos en estudios experimentales. (14)

### **Diagnóstico**

La alta sospecha clínica se obtiene de un tacto rectal anormal o un Antígeno Prostático elevado, y se corroborará con biopsia transrectal por aguja fina dirigida por ultrasonido. Es importante señalar que los pacientes que son sometidos a tacto rectal, y tienen anomalías en éste, solo en del 25 al 50% se les detecta Cáncer. Es claro que también que existen personas con tacto rectal normal que tiene Cáncer. El APE se ha considerado útil para las personas con tacto rectal negativo y sospecha de Cáncer.



## **Herramientas de Diagnóstico.**

### **Ultrasonido tranrectal USGTR**

El USGTR se ha usado en como una modalidad de tamizado, diagnóstico y estadificación. Las imágenes de alta resolución que genera de la periferia de la glándula, donde se desarrolla preferentemente el Cáncer se usa un transductor de 7mhz

La mayoría de las neoplasias aparecen como imágenes hipocóicas, y la zona más difícil de evaluar con este método es la zona transicional, donde se originan 15% de estas neoplasias. Todas las imágenes hipocóicas de la Próstata deben de ser biopsiadas, por el alto riesgo de que esta sea una neoplasia.

### **Imagenología no Invasiva**

La tomografía no se recomienda como prueba de diagnóstico para la lesión intra prostática. La RMN (Resonancia Magnética) tiene su utilidad en T1 para la valoración de la grasa peri prostática, perivascular, invasión vascular, y médula ósea. En su fase T2 es más útil para demostrar la pérdida de la arquitectura prostática y las vesículas seminales.<sup>(72,73)</sup>

La RMN no está recomendada para el diagnóstico de Cáncer de Próstata.

### **Eco tomografía Transrectal**

Es útil para identificar la etapa en que se encuentra el Cáncer de Próstata ya que permite ver claramente su grado de infiltración, por ejemplo si sobrepasa o no la cápsula, compromete las vesículas seminales. Permite una muy buena visión de la Próstata, se distingue la zona periférica de la transicional. El Cáncer se observa como nódulos negros hipogénicos.





### **Gammagrama Óseo**

Se realiza para la búsqueda de metástasis, es importante realizarla porque permite la detección de una metástasis ósea 6 meses antes que una radiografía. Se considera positiva cuando se ve un 30% o más de reemplazo óseo en un área mayor que 5 cm.

### **Eco tomografía Pelviana**

Se utiliza para identificar ganglios afectados.

### **Marcadores Tumorales**

#### **Antígeno Prostático Específico**

El marcador tumoral de elección para el diagnóstico temprano, seguimiento y estadificación de Cáncer de Próstata es el Antígeno Prostático. Tiene una gran especificidad, sensibilidad, y valor predictivo positivo para distinguir a los pacientes con hipertrofia benigna de Próstata (HBP) de aquellos que tienen Cáncer. El APE reúne muchas de lo criterio para ser una prueba de suma importancia para ser un marcador ideal de tamizaje.<sup>(74)</sup>

Es una glicoproteína de cadena sencilla con un peso molecular (PM) de 34 Kd<sup>(74)</sup> se compone de 237 aminoácidos y cuatro cadenas laterales de carbohidratos.<sup>(75)</sup> Es producido por las células epiteliales de los acinos y en los ductos Prostáticos, bajo condiciones normales este es producido y excretado al lumen de los ductos Prostáticos y se puede obtener gran elevación de este en el líquido seminal. Es un factor similar a la kallicreina es decir, una proteasa de serina, y es sabido que participa en la licuefacción del coagulo seminal.<sup>(76,77)</sup> El gen que lo produce se encuentra el cromosoma 19<sup>(78)</sup> y su descripción original se realizó en 1971<sup>(79)</sup>, Pero no fue hasta los 80s






cuando se documentó su presencia en tejido Prostático, impactando en la práctica diaria del clínico. En la actualidad se comercializa para su uso como un inmuno-ensayo con anticuerpos monoclonales que identifican epítopes de la molécula de APE. En Estados Unidos y México se comercializa en APE Tandem R y el Tandem E, pero el más usado es el APE IMx de Abbott.

El APE, como su nombre lo indica es Específico para Próstata, pero no es Específico para el Cáncer de Próstata. Existen estado patológicas que lo pueden elevar como la hipertrofia benigna de Próstata, la manipulación prostática, las infecciones de la glándula, entre otros.

Los niveles de APE después de 10 ng se relacionan bien con el Cáncer de Próstata, lo anterior debido a que en enfermedades donde no hay destrucción y proliferación exagerada de células, el Antígeno Prostático tiende a mantenerse dentro de los ductos Prostáticos, no así en el Cáncer, en que la destrucción celular, y la ruptura de barreras fisiológicas, promueven en paso del APE a la circulación, haciendo más posible detectar niveles altos de éste<sup>(80)</sup>.

El APE existe en una forma compleja de unión a otras alfa-1- quimotripsinas (ACT, PM 58 Kd), o a alfa-2-microglobulina (AG, PM 752 Kd)<sup>(81,82)</sup> y otra porción aparece libre sin unión ninguna otra proteína. La ACT y AG son las dos inhibidoras de proteasas que se conocen como serpinas <sup>(81)</sup>. El complejo APE-ACT hace inactiva ala enzima, pero los estudios de inmuno ensayos para la detección del APE logran detectarlo, ya los epítopes que se buscan no están cubiertos. Lo contrario sucede con la unión a alfa 2 microglobulina (APE-MG), haciendo imposible su detección con los estudios monoclonales habituales.



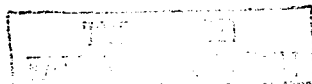
FORMAS DEL APE EN SUERO			
FORMA			INMUNO REACTIVIDAD
APE LIBRE		30kD	SI
APE - ACP		100kD	SI
APE-MG		~780kD	No

### Otros Marcadores

Muchos marcadores tumorales no son Específicos a un tipo particular de Cáncer; el nivel de un marcador tumoral puede aumentar como consecuencia de más de un tipo de Cáncer. En la actualidad, el uso principal de los marcadores tumorales es evaluar la reacción del Cáncer al tratamiento y controlar la recaída. Los científicos continúan estudiando el uso de estos marcadores tumorales, así como su papel potencial en la detección y diagnóstico temprano del Cáncer. El médico puede explicarle al paciente el papel que juegan los marcadores tumorales en la detección, diagnóstico o tratamiento para un individuo en particular.

### Fosfatasa Ácida Prostática

La Fosfatasa Ácida Prostática (FAP) normalmente sólo se presenta en cantidades pequeñas en la sangre, pero puede encontrarse en niveles más altos en algunos pacientes con Cáncer de la Próstata, sobre todo si el Cáncer se ha extendido más allá de ésta. Sin embargo, los niveles de la FAP en la sangre también pueden



elevarse en pacientes que tienen ciertas enfermedades benignas de la Próstata o cuyo Cáncer está en la fase temprana.

### **CA 15-3**

Los niveles CA 15-3 se usan primordialmente para seguir el curso del tratamiento en las mujeres diagnosticadas con Cáncer de mama, especialmente en su forma avanzada. Raramente los niveles de CA 15-3 se elevan en las mujeres con Cáncer de mama en su fase temprana.

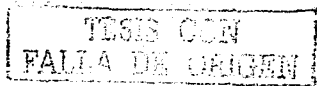
Los Cánceres del ovario, pulmón y la Próstata también pueden elevar los niveles de CA 15-3. Estos niveles elevados de CA 15-3 pueden estar relacionados con trastornos no cancerosos tales como, enfermedades benignas del seno o el ovario, endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria y la hepatitis. El embarazo y la lactancia también pueden causar aumento en los niveles de CA 15-3.

### **Fosfatasa alcalina**

Se altera en metástasis óseas importantes y es muy inespecífica.

### **Programa Nacional de Cáncer de Próstata.**

El Programa de Acción para la Prevención y Control del Cáncer de Próstata se integra en el Programa Nacional de Salud 2001-2006, en la estrategia: "Enfrentar los problemas emergentes mediante la definición explícita de prioridades", en la cuál se considera promover estilos de vida sanos y la prevención de riesgos Específicos entre los sectores de la población más expuesta, así como la detección oportuna de los casos y la atención temprana de los enfermos.



El desarrollo de nuestro país y el aumento en la esperanza de vida han traído consigo el envejecimiento de la población y el concurrente incremento de enfermedades crónico-degenerativas; entre ellas destacan por su frecuencia los tumores malignos, que desde 1989 ocupan en México el segundo lugar como causa de muerte.

Entre las neoplasias malignas, el 90% de los Cánceres de pulmón se atribuye al tabaquismo, mientras que los Cánceres de colon y Próstata se relacionan al grado de desarrollo y de envejecimiento de un país, contrario al de estómago, que está vinculado con los hábitos nutricionales.

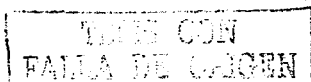
Los tumores malignos se ubican en el segundo lugar de la tabla de mortalidad general. El Cáncer de Próstata es una de las neoplasias malignas más frecuente en los hombres y se incrementa conforme aumenta la edad. El 87.6% de las defunciones se registraron en la población mayor de 65 años.

Durante 2001, dentro de los tumores malignos, el Cáncer de Próstata se ubicó en segundo lugar en el grupo de edad post-productiva, con una tasa de 71.7 por 100 mil habitantes.

En las primeras etapas de la enfermedad, el Cáncer se limita a la Próstata y no suele ser mortal; las acciones de detección oportuna son una herramienta que permite incorporar al paciente al tratamiento radical a tiempo, e impide la progresión de la enfermedad.

El examen de detección requiere una exploración física completa y un análisis de sangre para encontrar el Antígeno Prostático Específico, y demostrar su elevación en muestras pareadas.

Entre las acciones más importantes de este programa están las de promoción de la salud, dirigidas a vencer la resistencia de los



hombres a realizarse reconocimientos médicos periódicos que incluyan un examen completo, ya que ésta es la mejor protección contra la enfermedad.

Las intervenciones dirigidas a su combate deben encaminarse a promoción de estilos de vida más sanos, la prevención de riesgos Específicos entre los sectores de la población más expuestos, la detección oportuna de casos y la atención temprana de los enfermos.



## JUSTIFICACIÓN

El actuar médico en los últimos años ha sido el de la prevención y la detección oportuna de problemas de salud con alta mortalidad y potencialmente curables en etapas tempranas. Esto permite ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes y evitar gastos importantes que se generan en los pacientes de Cáncer en estadios avanzados.

El Cáncer de Próstata es la segunda causa neoplasias en los varones de nuestro país, solo por debajo de las neoplasias de la piel, según Reporte Histopatológico de neoplasias del año 1999, detectándose 5132 casos de Cáncer de Próstata (CIE 61) durante ese año.<sup>(12)</sup>

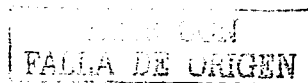
El Programa Nacional de detección de Cáncer de Próstata, no es Específico al respecto del uso del APE como prueba de tamizaje, ya que le da un lugar muy importante, pero no establece con exactitud el tiempo o frecuencia en que a una persona se le deba de realizar.

Los programas de detección en los Estado Unidos establecen la detección desde los 40 años a quienes que tengan factores de riesgo y a todos los mayores de 50 años una vez por año.

En tanto, en nuestro país, se recomienda la toma de este estudio una o dos veces por año sin ser Específicos en este contexto.

El Antígeno Prostático es una prueba que ha demostrado especificidad y sensibilidad adecuada en la experiencia internacional, sin embargo se carece suficientes estudios que confirmen esta experiencia en el capítulo mexicano. De hecho es de llamar la atención que dentro del programa de Cáncer de Próstata de la Secretaría de Salud, ningún artículo de referencia es de origen nacional, a excepción de los reportes epidemiológicos.

A pesar de los resultados obtenidos en el ámbito internacional, los métodos de cribado y de uso del Antígeno son variables de un país



a otro, lo que hace necesaria la obtención de datos en paciente mexicanos para racionalizar su uso como tamiz oportuno de Cáncer de Próstata en estadios tempranos.

Para determina una prueba de cribado en necesario que cumpla con los conceptos ya comentados en paginas previas y es necesario realizar un estudio de sensibilidad y especificidad, a fin, de lograr determinar el poder de un estudio de laboratorio para detectar a los pacientes con la enfermedad en cuestión.

Debido por tanto a su alta frecuencia, siendo un problema de Salud Publica y a que no existe una experiencia reportada en México que evalué la detección en nuestra población aunque sea parte de una práctica cotidiana, fue la intención de este trabajo el conocer si es eficaz la detección oportuna del Cáncer de Próstata y que sensibilidad y especificidad alcanza en nuestro medio el estándar reconocido internacionalmente para su detección que es la determinación del APE.





## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La detección oportuna se realiza predominantemente en pacientes mayores de 50 años sin sintomatología prostática mediante la detección del APE. Herramienta que ha resultado por estudios comprobados con eficacia superior al estudio clínico, ultrasonido o biopsia ciega, siendo solo superado por la integración de estos estudios instrumentados en orden por un cuadro clínico ya referido y la detección de niveles que señalen la sospecha de Cáncer mediante el APE.

El APE ha demostrado ser un buen marcador tumoral, sin embargo se carece de amplia información en cuanto al uso en nuestra población. En algunos centros de salud se utiliza más el tacto rectal como método de tamizado, sin embargo se ha demostrado que en tumores muy pequeños es posible que la prueba sea normal.

Debido a que el Cáncer de Próstata es la segunda neoplasia más frecuente en México, es necesario normar los criterios para el tamizado en busca de los estadios tempranos de la enfermedad. Reconocer si en nuestra población específicamente de derechohabientes a PEMEX existe una adecuada detección temprana del Cáncer, Evaluar en nuestro medio la sensibilidad y especificidad de la determinación del APE reconociendo las causas de falsos positivos y falsos negativos, confrontado esta prueba en un periodo determinado con el estándar de oro que es la detección histopatológica del Cáncer de Próstata, son parte principal del planteamiento que tuvo este protocolo.

TRABAJOS CON  
FALLA DE ORIGEN

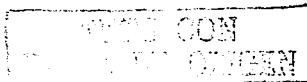
## **OBJETIVOS.**

### **Principal**

- Evaluar la prueba de Antígeno Prostático Específico (APE) para la detección de Cáncer Próstata en la población adscrita al Hospital Central Norte de PEMEX, calculando la sensibilidad y la especificidad.

### **Secundarios:**

- Determinar la incidencia de Cáncer de Próstata en la población Adscrita al Hospital central Norte.
- Evaluar la detección oportuna del Cáncer de Próstata y sugerir lineamientos que promuevan un uso más racional de estas pruebas de tamizaje.
- Establecer los valores Predictivos Negativo y Positivo del Antígeno Prostático.



## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se analiza durante el periodo de un año la incidencia de Cáncer de Próstata y el patrón de uso del Antígeno Prostático Específico para su detección.

Se uso un modelo de cribado en la población sometida a la aplicación de Antígeno Prostático, en la población masculina obteniéndose por base de datos todos los estudios realizados de APE y se comparo con los resultados positivos por histopatológica para neoplasia de Próstata.

Se clasificaron los resultados de APE en un punto de corte a los 4 ng, comparándolos mediante una tabla de 2 por 2 con el resultado de la biopsia (positivo a neoplasia o negativo a neoplasia). En donde:

- *Un verdadero positivo es:* Aquel individuo con nivel de APE mayor de 4 ng, y con histología positiva para Cáncer de Próstata.
- *Un verdadero negativo es:* Aquel individuo con nivel de APE menor de 4 ng y con histología Negativa a Cáncer de Próstata.
- *Un falso positivo es:* Aquel individuo con nivel de APE mayor de 4 ng y con histología negativa a Cáncer de Próstata.
- *Un falso negativo es:* Aquel individuo con valor de APE menor a 4 ng y con histología positiva a Cáncer de Próstata.

La determinación de la incidencia de Cáncer en las poblaciones ya comentadas se obtuvo mediante los reportes histopatológicos de Cáncer de Próstata que emitió en ese periodo el departamento de patología y que anexo al expediente clínico de los pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se realiza estadística descriptiva para analizar las variables de las poblacionales. Y con estadística inferencial para determinar los valores de especificidad, valores predictivos del APE.

Se tomo la comparación por medio de la prueba de t de student para comparar los resultados del Antígenos Prostático de los pacientes con biopsia positiva para Cáncer de Próstata y aquellos con hipertrofia benigna de Próstata con resultado de biopsia.

#### **Criterios de Inclusión.**

- Todos los sujetos a la toma de Antígeno Prostático Específico en el periodo de Mayo de 2001 a mayo del 2002.

#### **Criterios de Exclusión.**

- Todos los individuos con diagnóstico previo a la toma del Antígeno Prostático Específico de Cáncer de Próstata estén o no recibiendo manejo médico.
- Los sujetos con Antígeno Prostático Específico que estén en estudio por sospecha Cáncer de Próstata.
- Los casos de individuos con diagnóstico nuevo de Cáncer de Próstata, que a pesar de ser derecho habientes del Hospital Central Norte, hallan sido tratados o detectados fuera de la institución.
- Pacientes en seguimiento con Antígeno Prostático con Cáncer de Próstata.
- Individuos sometidos a prostatectomía previa a la toma de Antígeno Prostático.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Para la evaluación la detección oportuna de Cáncer de Próstata se revisaron en el presente estudio, todas las muestras de APE realizadas en el Laboratorio del Hospital Central Norte; Los resultados histopatológicos de biopsias de tejido Prostático realizadas en el Hospital central norte y la correlación clínica correspondiente en los expedientes clínicos. Se obtuvo un total de 4258 muestras de APE total, así como 81 biopsias de tejido Prostático realizadas en los servicios de Urología e Imagenología, en pacientes adscritos al Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de Mayo de 2001 a Mayo de 2002.

Los pacientes incluidos tuvieron un rango de edad de 26 años a 102 años, con promedio 59.97 años, mediana calculada de 59 años y moda de 60 años.

Se detectaron 14 casos de Cáncer de Próstata en el periodo mencionado 13 casos de adenocarcinoma y un caso de células transicionales. Observando Gleason según gráfica 10, Solo en dos de los casos según expedientes clínicos mostraron enfermedad metastásica.

La tasa de incidencia de Cáncer de Próstata para la población masculina (15932 derecho-habientes) del Hospital Central Norte fue de 87 casos nuevos por cada 100,000 derecho-habientes masculinos, es decir un caso por cada 1,138 derechohabientes masculinos.

El resultado de la incidencia de Cáncer de Próstata en el grupo de hombres mayores de 40 años fue de 277 casos de Cáncer de Próstata por cada 100 000 hombres mayores de 40 años, es decir, un caso de Cáncer por cada 360.2 hombres mayores de 40 años. Cabe señalar que no se incluyeron los casos de detectados en

ELABORADO POR  
FALLA DE PROCESO

unidades diferentes al Hospital Central Norte. No se encontró ningún caso de Cáncer de Próstata en la población Menor de 59 años en el año de estudio.

Para su evaluación la población se dividió en grupos etarios, encontrando la siguiente distribución: menores de 40 años (117), de 41 a 50 años (931), de 51 a 60 años (1263), de 61 a 70 años (1132), de 71 a 80 años (627) más de 81 años (188). (Gráfica 1)

Se calculó una sensibilidad del APE en la población masculina estudiada de 88.8% con intervalo de confianza (IC) 95% 0.719-0.961; Especificidad de 89% con IC 95% de 0.892-0.901; Valor Predictivo Positivo de 0.050 e intervalo de confianza (95%) de 0.034 a 0.073; Valor Predictivo Negativo de 0.998 e IC 95% de 0.980 a 0.999. (Tabla 1)

Población Total	Con Cáncer de Próstata	Sin Cáncer de Próstata
APE Mayor de 4	24	460
APE Menor de 4	3	3771

**Tabla 1.** Relación en tabla de 2 x 2 de Antígeno Prostático contra Cáncer de Próstata en la población total estudiada.

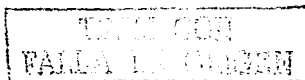
La gráfica de tendencia central se muestra en la gráfica 2. Los valores de APE se muestran incrementados según avanza la edad, siguiendo una pendiente en la línea de tendencia de 0.0008, colocándose la mayor parte de las muestras por debajo de la línea de 4 ng.

TIENE CON  
FALLA DE ORDEN

Para el grupo de menores de 40 años no se detectó caso alguno de Cáncer, solo 4 muestras de Antígeno Prostático Específico de por encima de 4 ng; ningún caso superó los 10 ng. Promedio de edad 38.52 años, mediana de 39 años y Moda de 40 años. Promedio de APE 0.84 ng, mediana de 0.65 ng y moda de 0.72 ng. Rangos de 0.17 a 5.7 ng. Se corroboró en los expedientes el diagnóstico de hipertrofia benigna de Próstata en las cuatro muestras que superaron en nivel de 4 ng. (Gráfico 3) Llamó la atención la toma de APE en pacientes menores de 30 años en tres casos, y menores de 40 años en 64 casos.

En el grupo de 41 años a 50 años se detectaron 19 muestras mayores de 4 ng, y de ellas 3 por encima de 10 ng, dos de ellos con biopsia en la que se reporta hipertrofia benigna de Próstata, y uno más en vigilancia y monitoreo continuo. No se detectó ningún caso de Cáncer en este grupo de edad. Se Promediaron edades en 47.14, mediana de 46 años y moda de 50. Para el Antígeno Prostático se obtuvo un promedio de 0.87 ng, mediana de 0.65 ng, y moda de 0.65 ng. Rangos de 0.04 ng a 7.97 ng. (gráfica 4)

En el grupo de 51 a 60 años se obtuvieron un total de 1263 de las que 103 muestras de APE mayor de 4 ng, dentro de los que 16 muestras superaban los 10 ng de APE; de las dos muestras de Cáncer de Próstata, ambos estuvieron por encima de 4 ng, sin embargo ninguno por encima de 10 ng, en los dos casos mencionados se detectó carcinoma de células transicionales. Se calculó una sensibilidad de 83% (IC 95% 0.31-91), especificidad de 99% (IC 95% 0.996-0.999), Valor predictivo positivo de 0.883 (IC 95% 0.310-0.982), Valor Predictivo Negativo (IC 95% 0.998-0.999). (gráfica 5)



Grupo de 51 a 60 años	Con Cáncer de Próstata	Sin Cáncer de Próstata
APE Mayor de 4	2	101
APE Menor de 4	0	1162

**Tabla 2.** Relación en tabla de 2 x 2 de Antígeno Prostático contra Cáncer de Próstata en la población de 51 a 60 años.

En el Grupo de 61 a 70 años se promediaron 65.46 años de edad, moda de 65, mediana 65. Promedio de Antígeno Prostático 3.85, mediana 1.2. Se acumularon 8 muestras de pacientes con Cáncer de Próstata de los cuales los 8 mostraron niveles mayores a 4 ng y 4 de ellos por encima de 10 ng; Con 154 valores superiores a 4 ng, los rangos de Antígeno Prostático variaron desde 0 a 510 ng. Se calculó sensibilidad de 94.4 % (IC 95% 0.629-0.994), Especificidad 86.6 % (IC 0.842-0.882), Valor Predictivo Positivo 0.052 (IC 95% 0.027-0.098), Valor Predictivo Negativo 0.999 (IC 95% 0.995-0.999). (Gráfica 6)

Grupo de 61 a 70 años	Con Cáncer de Próstata	Sin Cáncer de Próstata
APE Mayor de 4	8	154
APE Menor de 4	0	978

**Tabla 3.** Relación en tabla de 2 x 2 de Antígeno Prostático contra Cáncer de Próstata en la población de 61 a 70 años.





En el grupo de 71 a 80 años promedio una edad de 75.07 años, mediana de 75 y moda de 74 años. El Antígeno Prostático se promedió en 8.6 ng, mediana de 1.55 ng y moda de 0. Con rangos de 0 a 708 ng. Se detectaron 12 muestras de paciente con Cáncer de Próstata, solo un caso no rebasó los 4 ng, y en 6 casos resultado mayor a 10 ng. Se calculo sensibilidad de 91.7% (IC 95% 0.646-0.996), Especificidad de 82.6 (IC 95% 0.795-0.853). Valor Predictivo Positivo 0.089 (IC 95% 0.051-0.153), Valor Predictivo Negativo de 0.998 (IC 95% 0.989-0.999). (Gráfica 7)

En el grupo de mayores de 80 años se promediaron los 85.4 años, media de 85 y moda de 81. El Antígeno Prostático promedió 6.63 ng, mediana 1.72 ng y moda de 0 ng. Se detectaron 3 muestras de APE que rebasaron la línea de 4 ng en pacientes con Cáncer de Próstata, dos de ellas mayores a 10 ng, y solo 2 casos menor a 4 ng. La sensibilidad se calculó en 0.667, (IC 95% 0.208-0.93), Especificidad de 60 (IC 95% 0.231-0.882), Valor Predictivo Positivo de 0.050 (0.017-0.137), Valor Predictivo Negativo 0.984 (IC 95% 0.945-0.996). (tabla 5) (Gráfica 8)

Se revisaron los expedientes de pacientes con APE elevado, revisando el las características de pacientes, corroborando el diagnóstico histopatológico de la biopsia de Próstata.

Grupo de 71 a 80 años	Con Cáncer de Próstata	Sin Cáncer de Próstata
APE Mayor de 4	11	110
APE Menor de 4	1	531

**Tabla 4.** Relación en tabla de 2 x 2 de Antígeno Prostático contra Cáncer de Próstata en la población de 71 a 80 años.

TRABAJE CON  
FALLA DE DIAGNÓSTICO

Mayores de 80 años.	Con Cáncer de Próstata	Sin Cáncer de Próstata
APE Mayor de 4	11	110
APE Menor de 4	1	531

**Tabla 5.** Relación en tabla de 2 x 2 de Antígeno Prostático contra Cáncer de Próstata en la población mayor de 80 años.

Las gráficas de dispersión al calcular una curva de tendencia de APE en la población general que resultó con una  $R^2$  de  $2E-5$ , población de menos de 40 años con  $R^2=0.003$ ;  $R^2=0.0003$  para la población de 41 a 50 años;  $R^2=4 E-5$  para la población de 51 a 60 años, pero con un promedio de APE significativamente mayor; para el grupo de 61 a 70 años, se encontró  $R^2=0.0005$ ; para el grupo de 71 a 80 la línea de tendencia se encuentra con de APE se calculó en  $R^2=0.0081$ , con una importante diferencia en la incidencia de APE elevado. Para el grupo de mayores de 81 años  $R^2=0.006$ . (Ver Gráficas 1-8)

La gráfica de dispersión se muestra en la gráfica 9, con una  $R^2=0.0819$  de los 62 años a los 72 años.

Se realizó una gráfica para confrontar el APE de los pacientes de Cáncer de Próstata y el estado de Gleason que se detectó en las biopsias, con una  $R^2=0.0213$ . (gráfica 10)

La gráfica de dispersión de APE en la población General, se muestra en la gráfica con punto de intersección en 3.5 en eje de y 62 en eje de x. Además se aplicó una prueba de t de student para la valoración de los Antígenos Prostáticos de los pacientes con



Hiperplasia benigna de Próstata y aquellos con Cáncer de Próstata,  
obteniendo  $p=0.0107$ .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DISCUSIÓN**

El Cáncer de Próstata es una importante causa de morbi-mortalidad en nuestro país, Actualmente su detección forma parte de las acciones establecidas en el Programa Nacional de Salud. Desafortunadamente el programa Nacional Para la Prevención del Cáncer de Próstata no es Específico en el tiempo que debe de realizarse la prueba de tamizado.

Se debe de señalar que a pesar de las ventajas del tamizaje por tacto rectal, este esta sometido a varios sesgos, inicialmente que es poco sensible para tumores pequeños, la pericia del explorador, y la poca aceptación que tiene en la población masculina. Contrastando con la ventaja de su fácil aplicación y la gran ventaja económica que esto conlleva.

La exploración con estudios paraclínicos tiene la ventaja del tamizaje uniforme, pero se requiere de un equipo muy costoso, personal con capacitación especial, y no es accesible a poblaciones como comunidades rurales.

Lo anterior hace al APE como un medio ideal para el tamizaje de neoplasias de Próstata siendo relativamente económico, mejor aceptado y con la posibilidad de aplicarse con facilidad. Teniendo en cuenta que no implica la abolición de la practica de la exploración rectal.

Aunque se tiene un programa Nacional de detección de Cáncer de Próstata, éste, solo emite recomendaciones y dentro de su bibliografía no hay publicaciones Nacionales que informen de la evaluación, utilidad, sensibilidad y especificidad de pruebas de Tamiz como el APE.

TEMAS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el servicio Medico de PEMEX se encuentra una derecho-habiciencia de 676 245 individuos, de los que solo cerca de 30000 están adscritos directamente al Hospital Central Norte.

Dentro de los esfuerzos realizados, el Hospital Central Norte se han detectado las neoplasias prostáticas en estadios tempranos, ya que en el año estudiado, solo dos de las neoplasias detectadas eran Metastásicas. Se encontró una incidencia anual de Cáncer de Próstata para la población general masculina del Hospital Central Norte de 87 casos nuevos por cada 100,000 derechohabientes masculinos en el año 2001-2002, es decir, un caso por cada 1,138 derechohabientes masculinos. El resultado de la incidencia de Cáncer de Próstata en el grupo de hombres mayores de 40 años fue de 277 casos de Cáncer de Próstata por cada 100 000 hombres mayores de 40 años, es decir, un caso de Cáncer por cada 360.2 hombres mayores de 40 años. Esta cifra es mayor a la incidencia reportada en el registro Nacional de Neoplasias establecida en 71.7 por cada 100 mil personas, pero no por ello estadísticamente significativa.

Por lo que corresponde a las características del muestreo, se encontraron algunas cuestiones que se mencionarán a continuación. La población por grupo de edad que se abarcó, corresponde a individuos desde los 26 años a los 102 años. Acumulando 64 muestras en pacientes de 26 a 39 años, en ninguno de estos casos se encontraron alteraciones en los niveles de APE, que sugiriese Hipertrofia benigna de Próstata ni Cáncer de Próstata. Cabe señalar que los APE que se detectaron elevados en el grupo de menores de 40 años correspondieron a prostatitis e hipertrofia benigna de Próstata en los pacientes de 40 años. Por lo que según las curvas de tendencia de aparición de Cáncer de Próstata, no hay indicaciones



para el tamizado con APE en pacientes menores a 40 años, y este solo deberá de hacerse cuando la clínica que acompaña al padecimiento sea muy sugestiva y además existan los factores de riesgo asociados. Por otro lado, la repetición del estudio es alta, realizándose hasta 3 o 4 pruebas en un mismo paciente en menos de un año, cuestión, que aunque no es específica en el Programa Nacional de Cáncer de Próstata, si se indica que se realice una vez por año. Esta practica genera, además de aumento en los costos del tamizado, que el beneficio del cribaje sea solo parcial a una alto costo. Es sabido que el Cáncer de la Próstata es un tumor de crecimiento lento, por lo que la aplicación de esta prueba se podría espaciar hasta cada 3 años en población menor de 55 años, obviamente con la valoración clínica y de factores de riesgo. Y según el comportamiento del Cáncer de Próstata que se observó durante este año, la toma de APE por año a partir de los 56 años, sería una medida útil, aunque se debe señalar que esto tendría que ser valorado en otro estudio, que se incluya en comportamiento del Cáncer en más años, costo-beneficio de esta estrategia.

De este modo, aunque las normas, aun en los países más desarrollados son poco concluyentes, como se señalo para los Task Force Americano y Canadiense, se tendrían datos basados en la experiencia Mexicana. El entusiasmo de la detección temprana de Cáncer de Próstata surge del hecho que al ser un tumor de crecimiento lento y esta confinados al órgano. Por lo que la detección temprana puede se curado mediante la prostatectomía radical. En contraste que en los que el tumor esta fuera del órgano que en cuyo caso esta fuera de tratamiento curativo.

Los casos de Cáncer de Próstata están siendo detectados a tiempo, ya que solo dos de los casos detectados de Cáncer de Próstata eran

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

metastásicos. Uno de ellos con metástasis a órganos vecinos y otro con metástasis óseas. Cabe señalar que estos paciente cursaron con APE significativamente mayor a los tenían tumores confinados a la Próstata.

Como es evidente, el comportamiento del Cáncer de Próstata se relacionó directamente con los niveles de Antígenos Prostático, siendo significativamente mayor para Cáncer de Próstata ( $p=0.0107$ ) en comparación con aquellos en que se diagnosticó hipertrofia benigna de Próstata. Igualmente, el comportamiento de los niveles de Antígeno Prostático se relacionó de manera directamente proporcional a la clasificación de Gleason que se obtuvo de las biopsias de los pacientes con Cáncer de Próstata. (ver sección gráficas)

Dentro del comportamiento del Antígeno Prostático por grupo de edad, la tendencia calculada por gráficas de dispersión y líneas de tendencia fue a mantenerse por debajo de la línea de los 4 nanogramos, hasta el grupo de edad de 71 a 80 años, en donde sufre un aumento en la pendiente de la línea de tendencia, coincidiendo con la aparición de casos de Cáncer. El punto de intersección de la línea de APE y de Cáncer se detecto en 3.5 ng a la edad de 62 años. Por lo que al menos en nuestra población la potencialidad de Cáncer de Próstata es más posible en el grupo de edad de 60 a 80 años, con APE mayor a 3.5.

Cabe señalar, que la adición de fracción libre para pacientes con APE mayor de 3.5 y clínica compatible, o APE de 6 o más aumentaría la sensibilidad del estudio para detectar Cáncer de Próstata. Por otro lado, la mayor parte de los falsos negativos se presente en el grupo de edad de mayores de 80 años, por lo que la palpación prostática y la aplicación de APE libre deberá de valorar



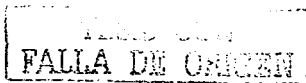
se en futuros estudios. Que incluso pueda evaluar la pregunta, que si con menos Antígenos Prostáticos se pueden detectar el mismo numero de pacientes con Cáncer (beneficio) con un menor costo.

FALLA DE ORIGEN



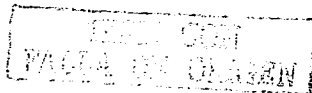
## CONCLUSIONES

- El APE es una prueba sensible y específica para detección de Cáncer de Próstata.
- Se normará la toma de APE para evitar la repetición del mismo, ahorrando pruebas que se pueden hacer llegar a mayor número de personas.
- Es justificado realizar hasta dos pruebas al año en pacientes mayores de 75 años con factores de riesgo o con sospecha clínica.
- La detección de casos de Cáncer de Próstata se puede considerar adecuada en el Hospital Central Norte.
- El grupo de edad más afectado por Cáncer de Próstata es aquel que se encuentra entre los 60 y los 75 años de edad, por lo que en este grupo se deberá de tener especial consideración en la detección de Cáncer de Próstata.
- Los valores de APE en la población menor de 59 años tuvo un comportamiento de tendencia por debajo de los 4 ng y en ningún caso se detectó Cáncer de Próstata. Por lo que el cribado será flexible, considerando que un paciente menor de 40 años y sin factores de riesgo bien puede no requerir la prueba de tamizado.
- Los pacientes de 40 a 55 años se realizaran la prueba cada 3 años, con la excepción a que el individuo tenga factor de riesgo o alta sospecha clínica.
- Con una fuerte sospecha clínica, pese a un APE bajo será conveniente descartar el diagnóstico de Cáncer con pruebas invasivas, como Tomografía, ultrasonido o Biopsia prostática.
- Los niveles de APE de los pacientes de Cáncer son estadísticamente más elevados que los pacientes con lo que se



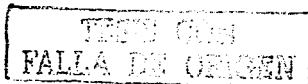
tiene diagnostico de Hipertrofia benigna de Próstata comprobada por Histopatológica.

- Un individuo con Cáncer de Próstata tiene la posibilidad de 99% de tener el APE mayor a 4 ng.
- Un individuo que tiene el APE elevado tiene 5% de posibilidades de tener Cáncer de Próstata.



## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Gutman AB, Gutman EB: An Acid Phosfatase occuring in the serum of patients with metastasing carcinoma of the protatic gland. 1938. J Clin Invs 17: 473.
2. Lam KW, Lee P, Eastlan T, Et Al: Antigenic and molecular relationship of human protatic acid Phosphatase isoenzimes. 1980. Invest Urol 18: 209.
3. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of human prostate specific antigen. 1977: Invest Urol 17: 159.
4. vonEschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al: American Cancer Society guidelines for early detection of prostate Cancer. Update June 10, 1997; Cancer 80: 1805-1807.
5. Mettilin C, Jones G, Averatte A, et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for Cancer related Check-up: Protate and endometrial Cancers. 1993; CA Cancer J Clin 43: 42-46.
6. Freighter JW. The early detection and treatment of prostate Cancer: The Task Force on the periodic Health Examination. 1997; J Urol 152: 1682-1684.
7. McCormick RT, Rittenhouse HG, Finley JA, et al. Molecular forms of prostatic especific antigen and the human Kallikrein gene family: A new era. 1996; Urology 45: 729-42.



8. Brawer MK, Chetenk MB, Beati J et al. Screening for prostatic carcinoma with specific prostate antigen. 1992; Urology 147: 841-845.

9. Catalona WJ, Ratliff TL. Detection of organ confined prostate Cancer is increased through prostate specific antigen based screening. 1993 JAMA 27: 184.

10. Nieleesen C, Lang SR. Pricíples of screening. The Cleveland clinic Fundation 1999: Cleveland clinics.

11. SSA Dirección General de Estadística e Informática. Anuarios Estadísticos 1995-99.

12. SSA. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Mortalidad. Tendencias 1999.

13. Screening for prostate Cancer: IN: Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the US Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore. Williams & Wilkins, 1996. 119-34.

14. SSA. Programa Nacional de Salud. Capitulo sobre atención de Cáncer Próstata 2001.

15. Smith RA, von Eschemback AC, Wender R et al. American Cancer Society. Guidelines of the early detection of Cancer: update of early detection. Guidelines for prostate, colorectal and endometrial Cancers. CA Cancer J Clin. 2001; 51: 38-75.

TRABAJOS CON  
FALLA DE ORIGEN

16. Hristova L, Hakama M: Effect of screening for Cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017. 1997 Acta Oncol 36(suppl 9):1-60.

17. Chadwick DJ, Cobby M, Goddard P, et al: Comparison of transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in the staging of prostate Cancer. 1999 Br J Urol 67:616.

18. Baldwin KC;Ginsberg PC;Roehrborn CG;Harkaway RC:Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia.Urology.,2001 Aug,58(2):203-9.

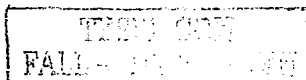
19. Ballentine Carter H, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate Cancer. J Urol 1990;143:742.

20. Ware JL. Growth factors and their receptors as determinants in the proliferation and metastasis of human prostate Cancer. Cancer Metastasis Rev 1993;12:287.

21. Ebert T, Schmitz-Drager BJ, Burrig KF, et al: Accuracy of imaging modalities in staging the local extent of prostate Cancer. 1991 Urol Clin North Am 18:453.

22. Moore RA. Benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. Surgery 1944;16:152.

23. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150:379.



24. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, et al. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol 1993;24:298.

25. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo 1994;8:439.

26. Brawn PN. The dedifferentiation of prostate carcinoma. Cancer 1983;52:246.

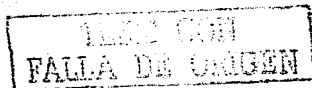
27. Mohler JL, Partin AW, Epstein JI, et al. Prediction of prognosis in untreated stage A2 prostatic carcinoma. Cancer 1992;69:511.

28. Doyle GM, Mohler JL. Prediction of metastatic potential of aspirated cells from the Dunning R-3327 prostatic adenocarcinoma model. J Urol 1992;147:756.

29. Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. Am J Pathol 1993.

30. Bigler SA, Brawer MK, Deering RE. A quantitative morphometric analysis of the microcirculation in prostate carcinoma. Hum Pathol 1993.

31. Siegel JA, Yu E, Brawer MB. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. Cancer 1995;75:2545.



32. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate Cancer. Hum Pathol 1992;23:211.

33. Thompson IM, Chodak GW. The natural history of adenocarcinoma of the prostate. J Cell Biochem 1992;16H:20.

34. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al. The association of benign prostatic hyperplasia and Cancer of the prostate. Cancer 1992;70:291. 39.

35. Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh P, Retik A, Stamey T, et al, eds. Campbell's urology, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1159.

36. Tetu B, Ro J, Ayala A, et al. Small cell carcinoma of the prostate. I. A clinicopathologic study of 20 cases. Cancer 1987;59:1803.

37. o JY, Tetu B, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. Cancer 1987;59:977.

38. Bodner DR, Cohen JK, Resnick MI. Primary transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol 1986;92:121.

39. Ginesin Y, Bolkien M, Moskovitz B, et al. Carcinosarcoma of prostate. Eur Urol 1986;12:441.

40. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 1966;50:125.

41. Gleason DF. Histologic grading of prostate Cancer: a perspective. Hum Pathol 1992;23:273.



42. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. Cancer 1992;70:235.

43. Gaeta JF, Asiwartham JE, Miller G, et al. Histologic grading of primary prostatic Cancer: a new approach to an old problem. J Urol 1980;123:689

44. Bocking A, Kiehn J, Heinzl-Wach M: Combined histologic grading of prostatic carcinoma. Cancer 1982;50:288.

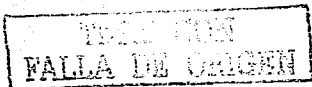
45. Crawn PM, Ayaia AG, von Eschenbach AC, et al. Histological grading of prostate adenocarcinoma: the development of a new system and comparison with other methods. Cancer 1982;49:525.

46. Cheng KD, Loeb LA. Genomic instability and tumor progression: mechanistic considerations. Adv Cancer Res 1993;60:121.

47. Crabb JW, Armes LG, Johnson CM, et al. Characterization of multiple forms of prostatropin (prostate epithelial cell growth factor) from bovine brain. Biochem Biophys Res Commun 1986;136:1155.

48. Isaacs JT. Cellular factors in the development of resistance to hormonal therapy. In: Bruchovsky N, Goldie J, eds. Drug and Hormone Resistance in Neoplasia. I. Boca Raton: CRC Press, 1981:139.

49. Tistry TD. Normal diploid human and rodent cells lack a detectable frequency of gene amplification. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:3231.





50. Isaacs WB, Carter BS. Genetic changes associated with prostate Cancer in humans. Cancer Surveys 1993;11:15.

51. Kallioniemi O-P, Visakorpi T. Genetic basis and clonal evolution of human prostate Cancer. Adv Cancer Res 1996;68:225.

52. Isaacs WB, Bova GS, Morton RA, et al. Molecular biology of prostate Cancer. Semin Oncol 1994;21:514.

53. Trapman J, Klaassen P, Kuiper GGJM, et al. Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. Biochem Biophys Res Commun 1988;153:241.

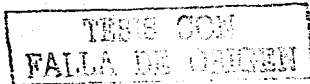
54. Carter BS, Epstein JI, Isaacs WB. ras gene mutations in human prostate Cancer. Cancer Res 1990;50:6830.

55. Heidenberg HB, Sesterhenn IA, Gaddipati JP, et al. Alteration of the tumor suppressor gene p53 in a high fraction of hormone refractory prostate Cancer. J Urol 1995;154:414.

56. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofki FK, et al. p53 nuclear protein expression in an independent prognostic marker in clinically localized prostate Cancer patients undergoing radical prostatectomy. Clin Cancer Res 1996.

57. Zhang Z-F, Aprikian A, Sarkis AS, et al. Factors associated with p53 nuclear accumulation in prostatic adenocarcinoma. Int J Oncol 1994;4:897.

58. Visakorpi T, Kallioniemi O-P, Heikkinen A, et al. Small subgroup of aggressive, highly proliferative prostatic carcinomas defined by p53 accumulation. J Natl Cancer Inst 1993;83:883.



59. Srivastava S, Katayose D, Tong YA, et al. Recombinant adenovirus vector expressing wild-type p53 is a potent inhibitor of prostate Cancer cell proliferation. Urology 1995;46:843.

60. Cho KR, Epstein JI. Metastatic prostate carcinoma to supradiaphragmatic lymph nodes: A clinicopathologic and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 1987;11:457.

61. Clinton K. Mortality rates by stage-at-diagnosis. Semin Surg Oncol 1994;10:7.

62. Scher HI, Chung LWK. Bone metastases: improving the therapeutic index. Semin Oncol 1994;21:630.

63. Jacobs SC. Spread of prostatic carcinoma to bone. Urology 1983;21:337.

64. Feinstein AR, Sossin DM, Wells CR. The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in Cancer. N Engl J Med 1985;312:1604.

65. Mettlin C, Jones G, Averette H, et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the Cancer-related checklist: prostate and endometrial Cancers. CA 1993;43:42.

66. American Urological Association. Early detection of prostate Cancer and use of transrectal ultrasound. American Urological Association 1992 Policy Statement Book. 1992;4:20.

67. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. Urology 1995;46:617.



68. Scardino PT, Shinohara K, Wheeler TM, et al. Staging of prostate Cancer: value of ultrasonography. Urol Clin North Am 1989;16:713.

69. McCarthy P, Pollack HM. Imaging of patients with stage prostatic carcinoma. Urol Clin North Am 1991;18:35.

70. Pollack HM, Schnall MD. Magnetic resonance imaging in carcinoma of the prostate. Prostate 1992;4:17.

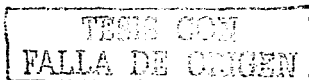
71. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, et al. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979;17:159.

72. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76:1899.

73. Price A, Attwood SE, Grant JB, et al. Measurement of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase concentrations in serum before and 1-42 days after transurethral resection of the prostate and orchidectomy. Clin Chem 1991;37:859. Schellhammer PF, Wright GL. Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. Urol Clin North Am 1993;20:597.

74. Li T, Beling C. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. Fertil Steril 1973;24:134.

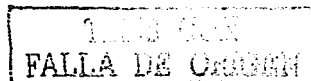
75. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, et al. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. Jpn J Legal Med 1971;25:322.



76. Neal D Jr, Clejan S, Sarma D, et al. Prostate specific antigen and prostatitis: Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. Prostate 1992;148:83.

77. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur J Biochem 1990;194:755.

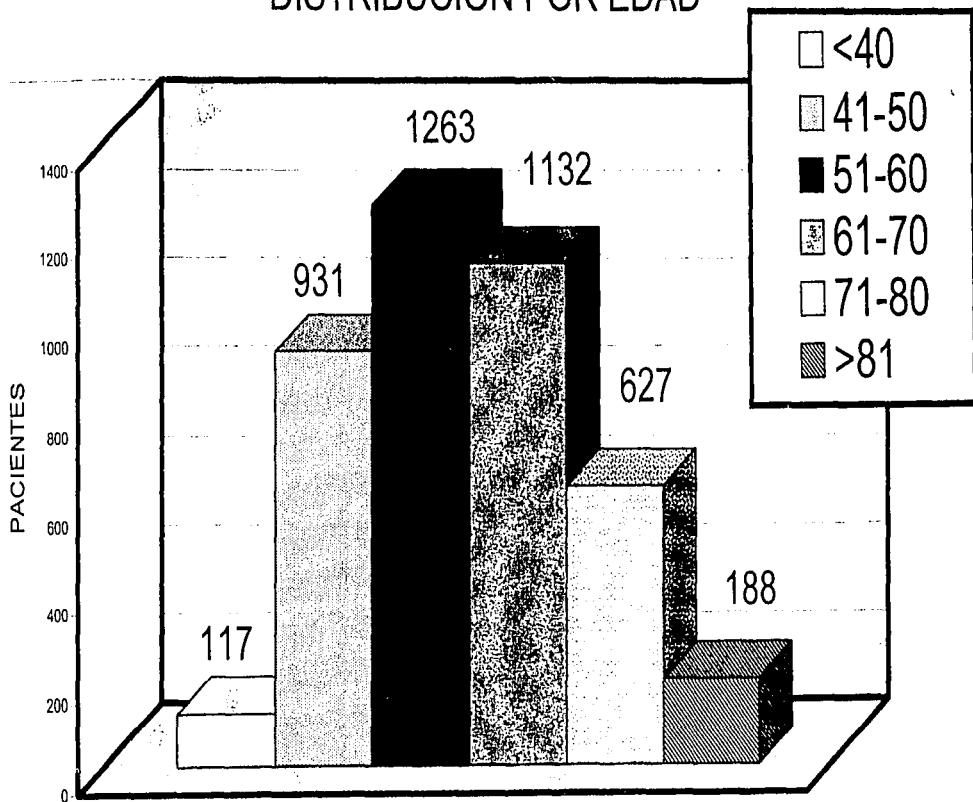
78. Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA: the free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha 1-antichymotrypsin. Urol Clin North Am 1993;20:681.



ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

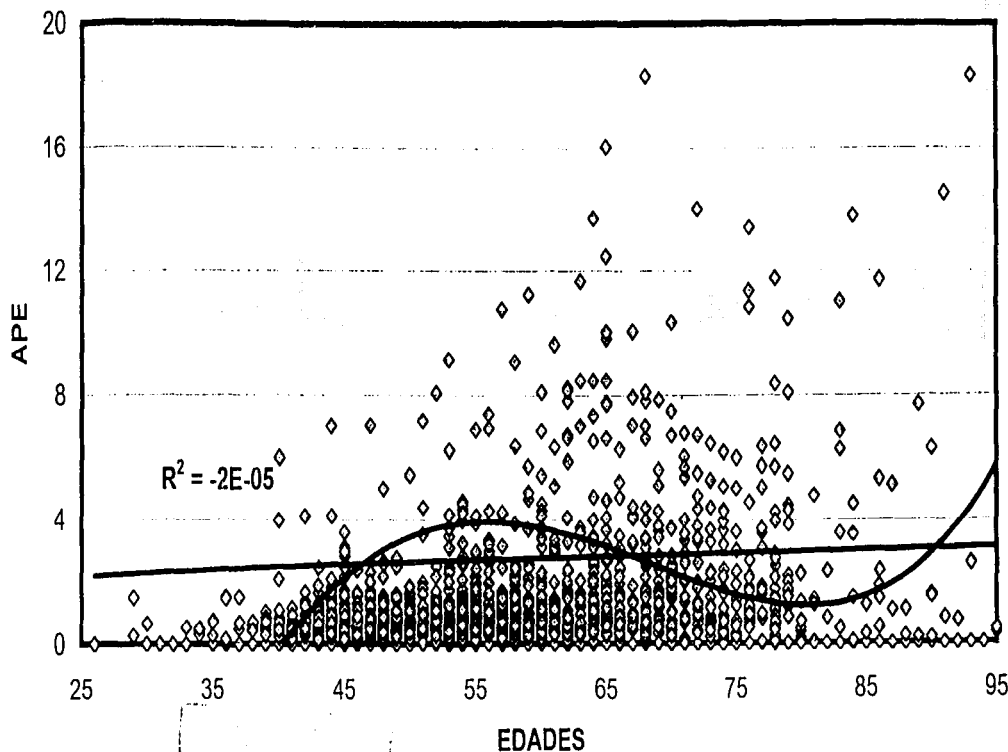
GRÁFICO 1

# DISTRIBUCIÓN POR EDAD



# DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE APE POR EDADES (GENERAL)

GRÁFICA 2

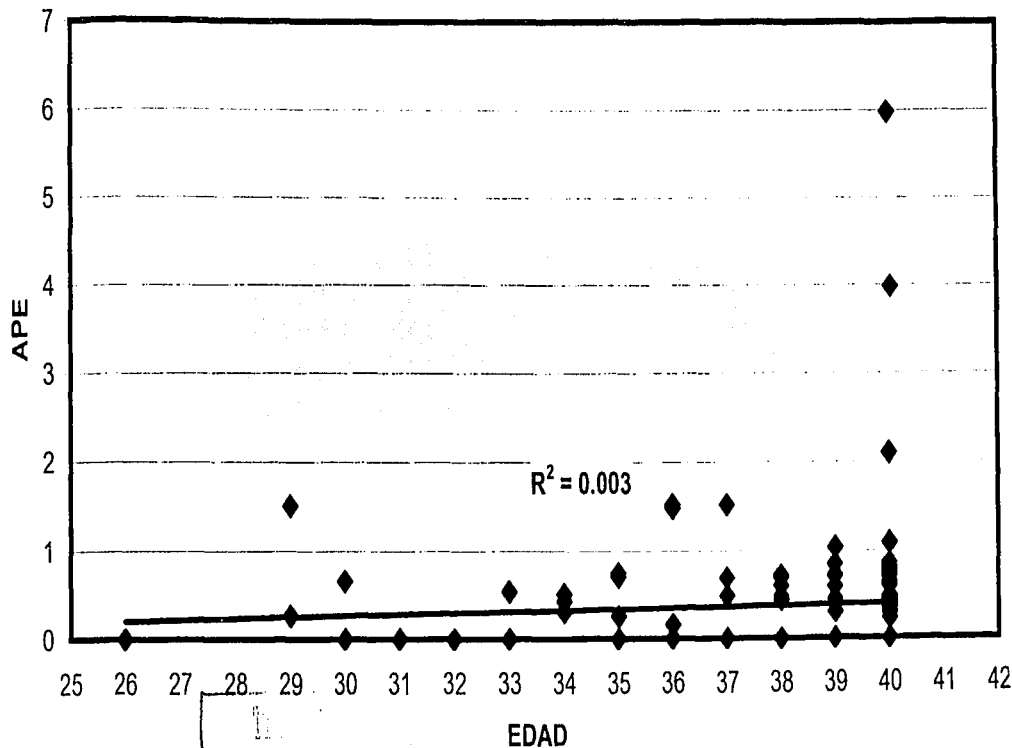


12

VALIA DE VERDAD

# DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE APE EN EL GRUPO DE MENORES DE 40 AÑOS

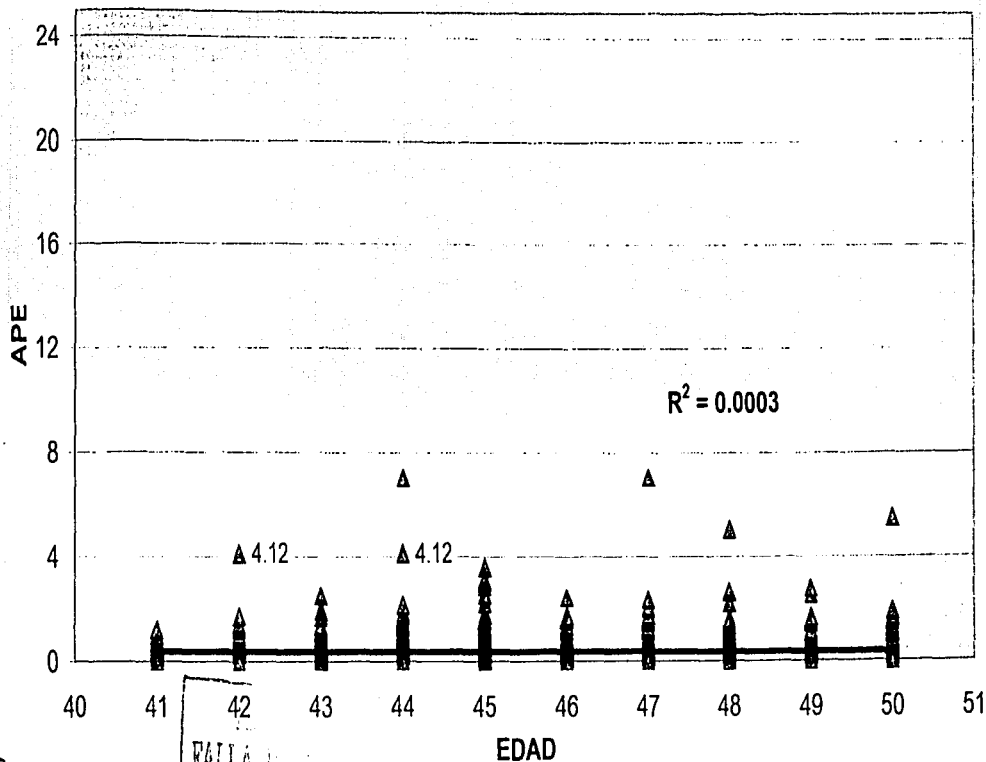
GRÁFICA 3



FALLA DE ...

# DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE APE EN EL GRUPO DE EDAD DE 41 A 50 AÑOS

GRÁFICO 4

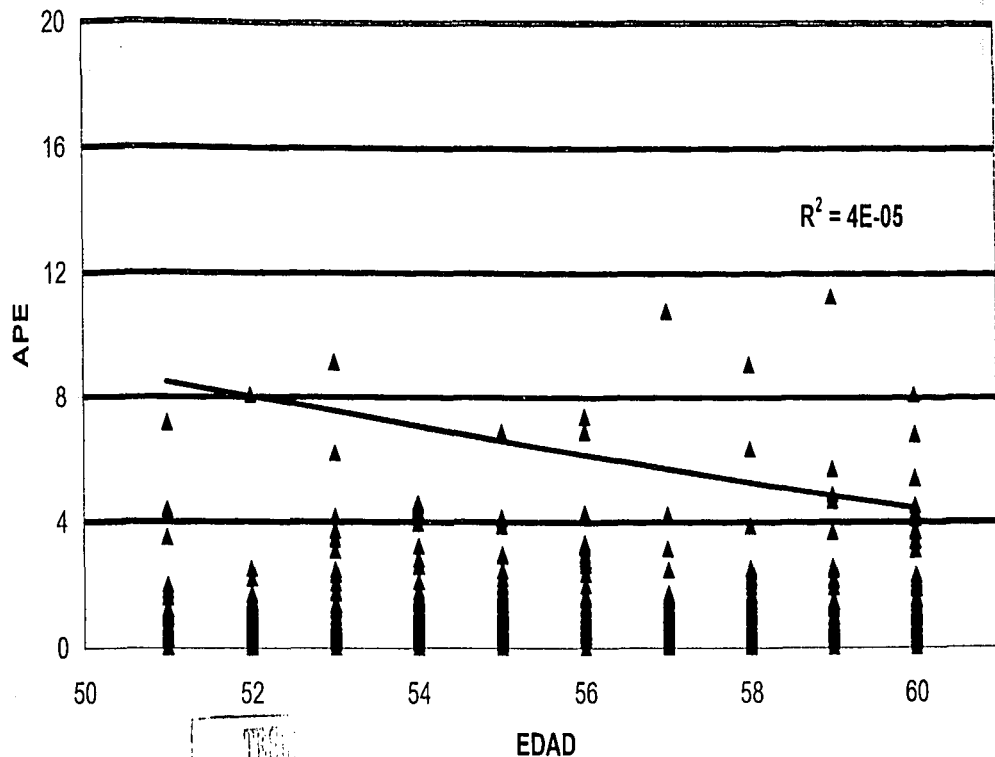


FALLA



# DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE APE EN EL GRUPO DE EDAD DE 51 A 60 AÑOS

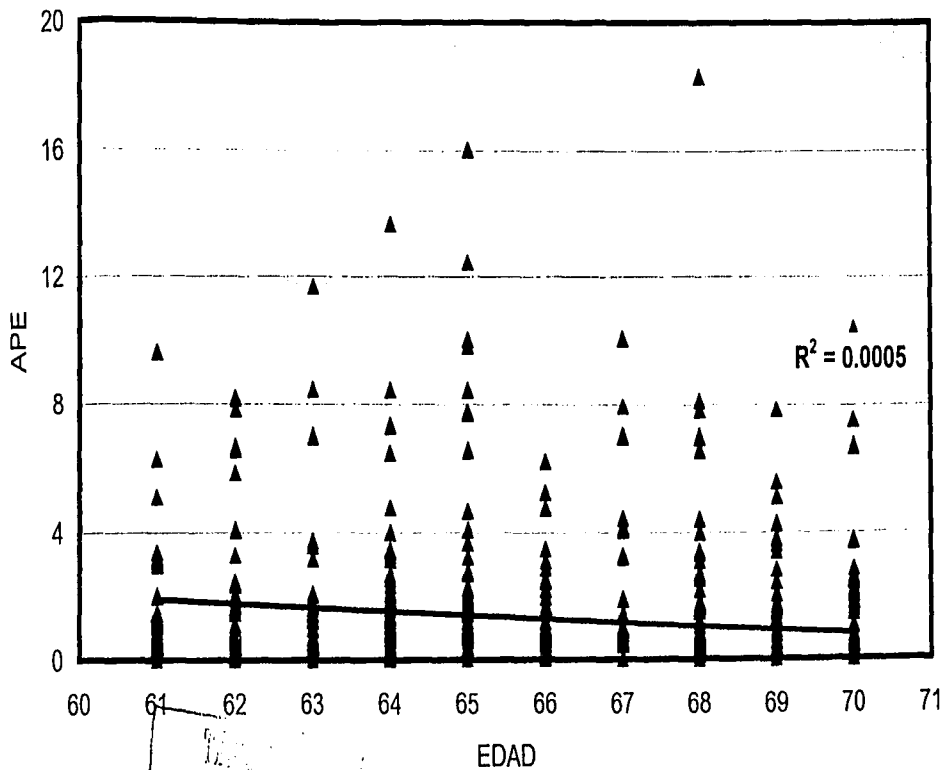
GRÁFICA 5



TEC  
UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA

# DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE APE EN EL GRUPO DE EDAD DE 61 A 70 AÑOS

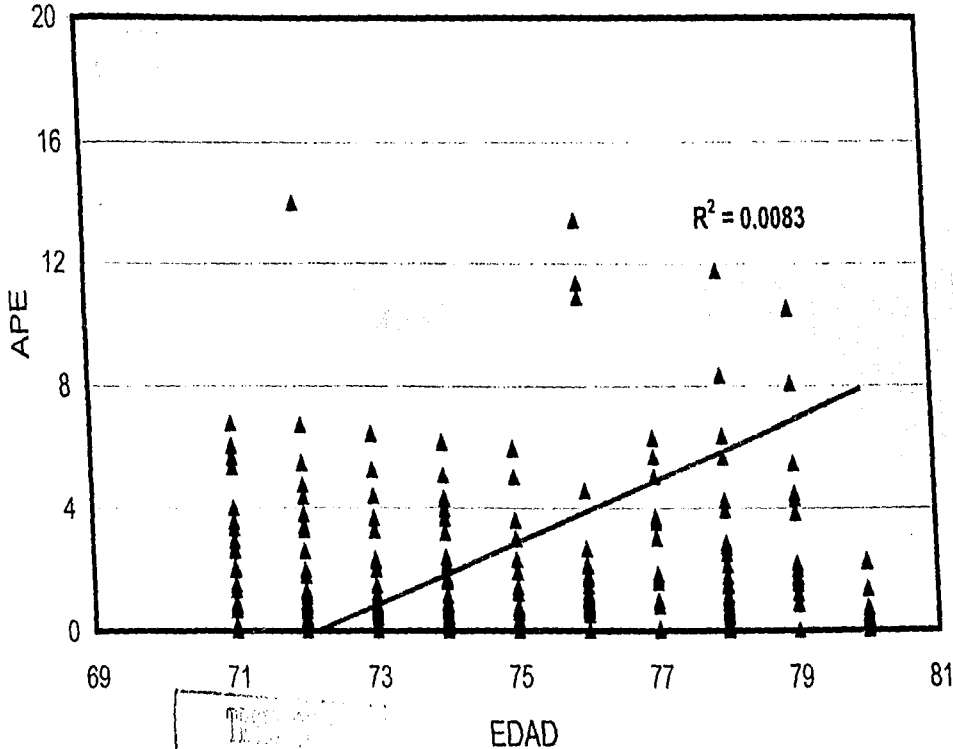
GRÁFICA 6



59  
 T...  
 FALLA D...

# DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE APE EN EL GRUPO DE EDAD DE 71 A 80 AÑOS

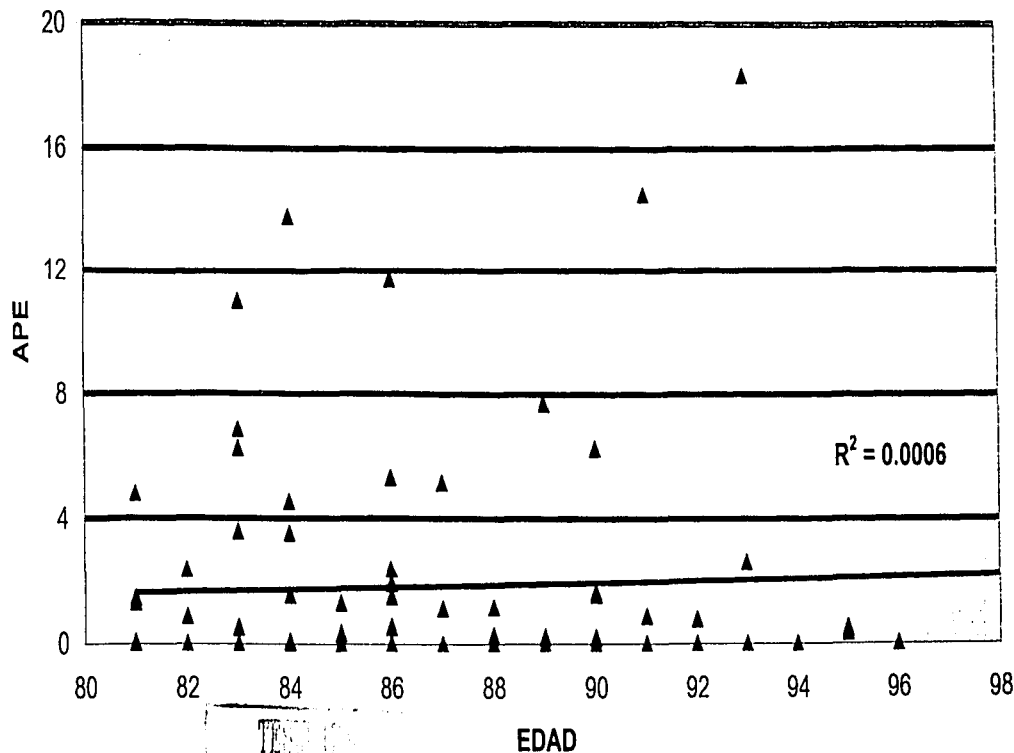
GRÁFICA 7



TRABAJO DE GRADUACIÓN  
FALLA EN LA ENTREGA

# DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE APE EN EL GRUPO DE EDAD DE MAS DE 90 AÑOS

GRÁFICO 8

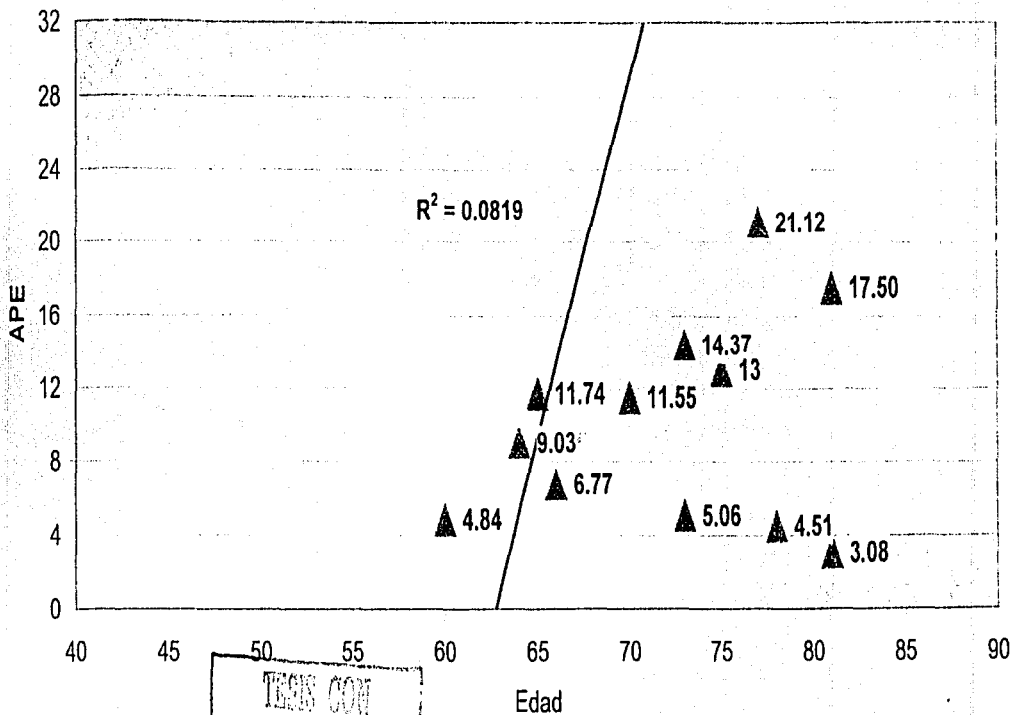


TECNOLOGIA DE LA EDUCACION

29

# DISTRIBUCIÓN DE VALOR DE APE Y EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA

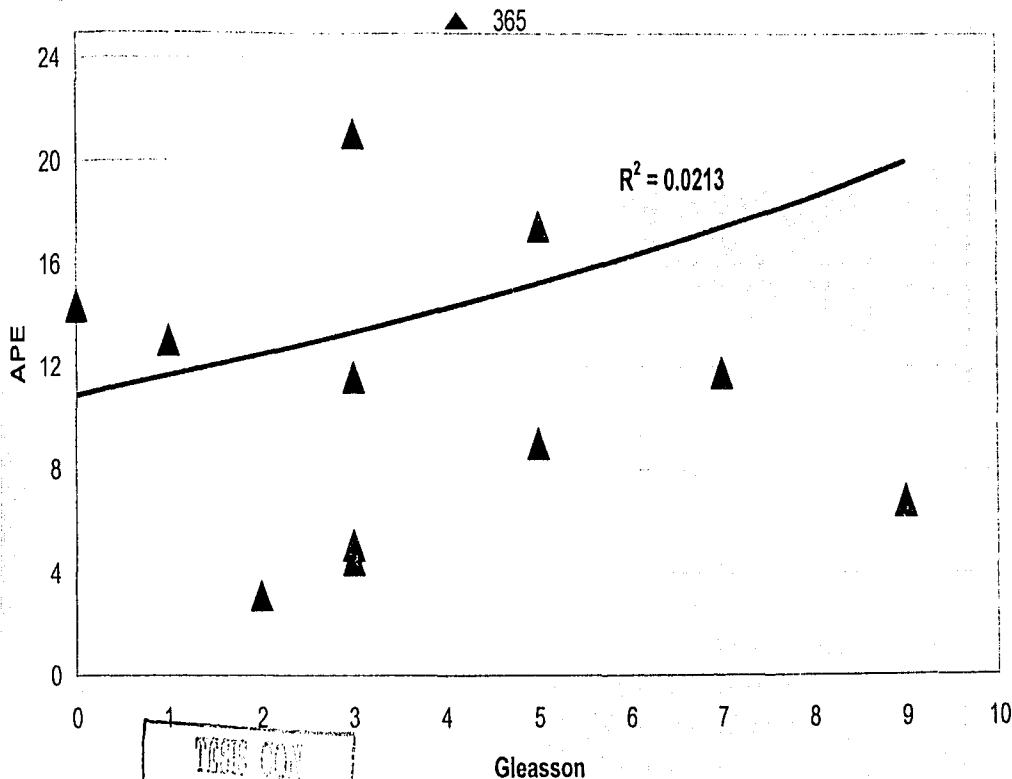
GRÁFICA 9



TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACIÓN

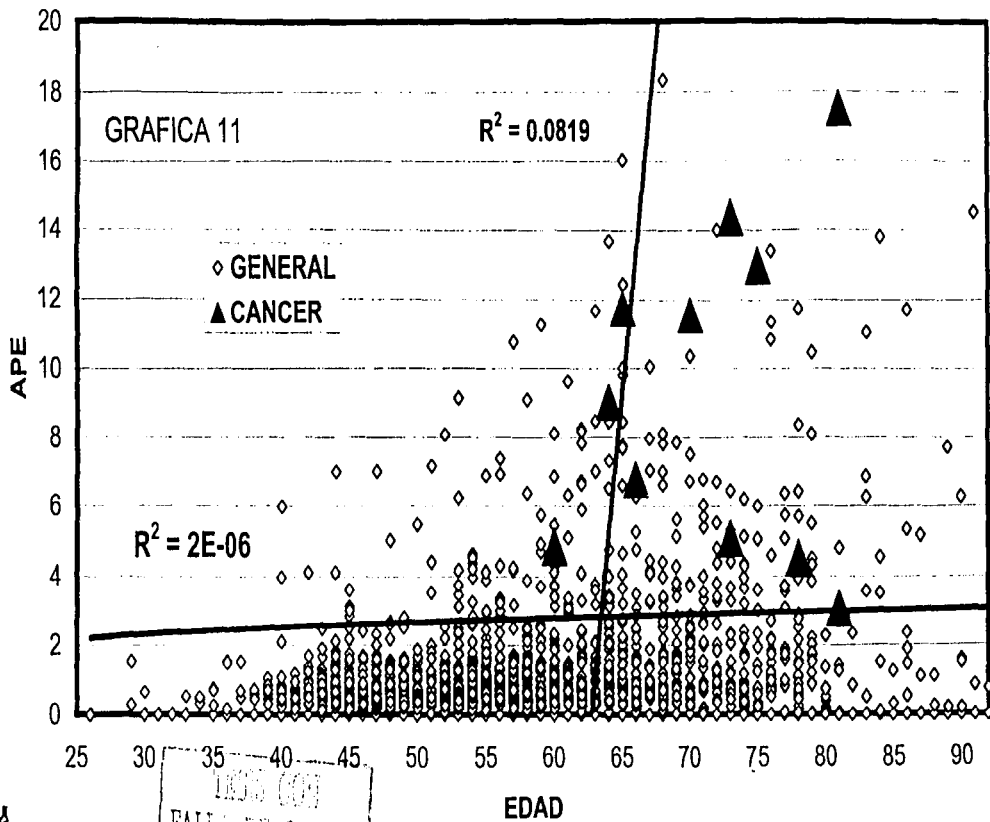
# RELACIÓN DE APE Y ESCALA DE GLEASON

GRÁFICA 10



TRABAJOS COM  
FALLA DE

# RELACIÓN DE APE EN LA POBLACIÓN CON LOS CASOS DE CANCER DE PRÓSTATA



LIBRO CON  
FALLA DE ORIGEN