

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. O.D.

EVALUACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO POSQUIRÚRGICO
EN PACIENTES CON PROSTATECTOMÍA RADICAL.

T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
E S P E C I A L I S T A E N U R O L O G Í A
P R E S E N T A
DR. ALEJANDRO GARCÍA RAMÍREZ

TUTOR: DR. FRANCISCO ANTONIO GUTIERREZ GODINEZ

MEXICO. D. F.

2006



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.

AUTOR DE TESIS
DR. ALEJANDRO GARCIA RAMIREZ
RESIDENTE DE UROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TUTOR DE TESIS
DR FRANCISCO ANTONIO GUTIERREZ GODINEZ
JEFE SALA DE URO-ONCOLOGÍA
SERVICIO DE UROLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

AGRADECIMIENTOS / DEDICATORIA

Para todos los médicos de base del servicio de urología por su enseñanza, paciencia y comprensión en especial al Dr. Francisco Antonio Gutiérrez Godínez por confiar en mí y permitirme formarme en este hospital, a los pacientes, por su nobleza, paciencia y confianza infinita ya que son lo que le dan la riqueza al hospital, al personal de enfermería y a mis compañeros residentes de generaciones anteriores y posteriores que me ofrecieron su amistad, por su apoyo y por todo lo que aprendí de cada uno.

A el Dr. Hugo A. Manzanilla García, jefe del servicio de Urología del Hospital General de México, por su enseñanza clínica y quirúrgica, además de apoyarme en el momento que se le solicitó.

A mis padres Guillermo y Dora Elia por su confianza que depositaron en mí al apoyarme incondicionalmente al estar fuera de casa, a mi hermano Guillermo ya que su integridad y su empuje siempre serán objeto de mi admiración, mi esposa Ruth por su comprensión al no compartir esos momentos juntos, a mis hijos Daniel y David que son mi motivo para vivir y a los hijos de mis hijos quien quiera que sean.

Al Dr. Octavio Amancio Chassin por su tiempo, dedicación y comprensión para la realización de esta tesis.

INDICE

INTRODUCCION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

METODOLOGÍA

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es el principal diagnóstico de cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer en varones en los Estados Unidos. (1)

A nivel mundial el cáncer de próstata es el cuarto en frecuencia en los hombres con tasas de incidencia y de mortalidad que varían ampliamente entre los diferentes países.

Desde principios de la década de 1990 los nuevos métodos de screening y la disponibilidad de mejores tratamientos se acompañaron de modificaciones notables en la incidencia, en el estadio al momento del diagnóstico y en la mortalidad de esta afección.

Estos desarrollos prometen transformar nuestra comprensión sobre la enfermedad y conducirán muy probablemente a nuevas y mejores modalidades de prevención y tratamiento del cáncer de próstata en un futuro cercano

El carcinoma de próstata es originado en la zona periférica de la glándula prostática hasta en 80% de los casos; por lo tanto, en las etapas iniciales de la enfermedad, esta no da sintomatología urinaria obstructiva, lo que provoca que hasta 60% de los casos diagnosticados por primera vez se encuentren en etapas clínicas avanzadas.

En nuestro país la prostatectomía radical se utiliza de manera rutinaria desde hace algunos años y no con cifras importantes de casos como en algunos otros países, esto quizá debido al momento de realizar el diagnóstico.

Se considera que el cáncer de próstata que se extiende más allá de los límites de la glándula prostática en la evaluación clínica corresponde a un estadio clínico T3. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con estadio clínico T3 del cáncer de próstata no se acepta en forma ampliada dada la probabilidad de efectuar una exéresis incompleta del tumor primario y la incidencia elevada de metástasis en los ganglios linfáticos .

A pesar de los resultados generales malos, algunos pacientes seleccionados con estadio clínico T3 y cáncer pequeños se podrían beneficiar con esta operación (prostatectomía radical).

El objetivo del tratamiento, sin embargo, no solo debe consistir en la prolongación de la supervivencia, sino también en el control de la progresión local del tumor con la mejoría asociada de la calidad de vida de nuestros pacientes.

En este trabajo se efectuó un análisis estadístico del nivel de APE (antígeno prostático específico) de pacientes sometidos a prostatectomía radical en pacientes con diagnóstico histopatológico de pT2 y pT3.

PREFACIO

Esta revisión e investigación se ha logrado con ayuda de el Dr. Francisco Antonio Gutiérrez Godinez (ex – jefe del servicio de urología del Hospital General de México, actual jefe de la sala de Uro-oncología del Hospital General de México), así como a el Dr. Hugo A. Manzanilla García, Jefe del Servicio de Urología del Hospital General de México.

Al Dr. Octavio Amancio Bassin (Unidad de epidemiología clínica; Diseño y evaluación de proyectos de investigación).

Esta tesis cuenta con 56 páginas, en donde se comenta de manera detallada la evolución del paciente seguido con APE de control posquirúrgico.

El contenido esta organizado en apartados siguiendo los lineamientos de un protocolo en donde se utilizan graficas, para facilitar el entendimiento y comprensión del mismo.

Como nota personal, agradezco a diferentes médicos sorprendentemente talentosos el apoyo con la intención de asegurar la buena realización de esta obra para ampliar el conocimiento médico en el campo de la urología.

El hecho real que me llevo a la decisión de iniciar la revisión de la literatura es la discrepancia de diferentes autores así como de diferentes centros hospitalarios en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado (T3). Agradezco esta oportunidad.

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de próstata es el principal diagnóstico de cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer en varones.

Cada día en los Estados Unidos de Norteamérica, más de 100 hombres mueren por cáncer de próstata, anualmente se diagnostican 184.500 nuevos casos, generando un costo aproximado en tratamiento de 5 billones de dólares.

La incidencia es variable alrededor del mundo, pero es más en países del occidente que del oriente. ⁽¹⁾

Estudios migratorios revelan que la incidencia de cáncer de próstata se iguala en gente que se dirige de alguna zona de bajo riesgo a de alto riesgo.

En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, el cáncer de próstata durante el año 2001 ocupó el 7.2% de defunciones por tumores malignos siendo la quinta causa precedida únicamente del cáncer de estómago, traquea, bronquios, pulmones, cuello uterino, hígado y vías biliares.

En México el cáncer de próstata tuvo el 7% de las muertes por tumores malignos, con tasa de 20 defunciones por 100,000 hombres de 25 y más años de edad, los casos aumentan en 2.8 veces a los 50 años, más de 4 veces a los 60 años y más de 19 veces por arriba de los 65 años de edad.

La entidad con mayor número de casos son: Distrito federal, Jalisco, Nuevo León y Veracruz. De acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias en México la notificación estadística por instituto, el sector público reportó más del 70% de los casos y el sector privado el 22.6%. ^(2,3,4)

En cuanto a la distribución regional de la mortalidad por cáncer de próstata destaca su escasa variabilidad mostrando tasas similares a la nacional en la gran mayoría de los estados y no se percibe ningún patrón específico en la distribución geográfica de aquellas entidades con alguna diferencia.

Con los que respecta a la mortalidad del cáncer de próstata, se observa una tendencia creciente más pronunciada que para otros tipos de cáncer y dada la magnitud de su frecuencia, esta neoplasia adquiere una particular relevancia.

El **cáncer de próstata** es principalmente una **enfermedad del anciano**, con 75% de los casos nuevos diagnosticados después de los 65 años de edad, sin embargo la incidencia de cáncer de próstata en hombres de 50-59 años ha aumentado considerablemente desde la década de 1970. Estas tendencias son características de un efecto de screening, por el cual aumenta la probabilidad de que los cánceres de próstata nuevos sean diagnosticados en un estadio más temprano, por lo que el cáncer de próstata se está transformando claramente en una afección de la mediana edad. (3)

A partir de la introducción de la prueba del antígeno prostático específico (APE) aumentó la incidencia de la enfermedad locorregional, mientras ha decrecido la incidencia de la enfermedad metastásica. (3)

El screening y el tratamiento intensivo son los responsables de la disminución de la mortalidad del cáncer de próstata.

ETIOLOGIA

Se conoce que la dieta juega un papel importante en el cáncer de próstata, encontrando una correlación positiva entre el alto consumo de grasa animal y la

incidencia de cáncer de próstata. **El alto consumo de grasa animal puede incrementar relativamente el riesgo de 1.6 a 1.9 veces.** (1)

Expertos sugieren para reducir la incidencia de cáncer de próstata consumir dieta baja en grasa, fibra, lo que disminuye los niveles de andrógenos.

Ciertos factores dietéticos disminuyen la incidencia de cáncer de próstata como es el selenio, licopeno, vitamina D, alfa-tocoferol, vitamina E.

La historia familiar y la genética son importantes, si existe un familiar de primer grado con cáncer de próstata se incrementa la posibilidad de presentarlo de 2.1 a 2.8 veces, si existen dos familiares de primer grado se incrementa de a 6 veces. Existe un gen, el HPC1, que se involucra en el 33% del cáncer de próstata hereditario. (1)

Los hombres con familiares mujeres que presenten cáncer de mama, tienen un incremento en el riesgo de presentar cáncer de próstata. Las mutaciones específicas de BRCA1 y BRCA2, que son genes involucrados en el cáncer de mama, parece incrementar el riesgo cáncer de próstata. (1)

INDICADORES DEL ESTADIO ANATOMOPATOLOGICO DEL CARCINOMA PROSTÁTICO Y SU USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La estadificación anatomopatológica representa el medio más fiable para predecir los resultados del tratamiento definitivo en varones con un carcinoma prostático clínicamente localizado. También es el método más objetivo y fiable para definir la evolución anatómica del tumor. Una supervivencia a largo plazo sin recidiva tras una prostatectomía radical nos indica que es posible la curación del carcinoma en determinados pacientes. Estos resultados se consiguen sobre todo cuando se confirma mediante estudio anatomopatológico de la muestra quirúrgica que el tumor esta limitado a la próstata.

En los pacientes con un carcinoma prostático, la determinación del estadio anatomopatológico tiene importantes implicaciones pronosticas y terapéuticas, en particular cuando el tumor esta clínicamente localizado, en ausencia de metástasis detectables la respuesta al tratamiento depende sobre todo del estadio anatomopatológico del tumor primario. En los casos de carcinoma de próstata clínicamente localizado, es posible confirmar el estadio anatomopatológico si se hace una prostatectomía radical como tratamiento quirúrgico definitivo.

En los varones sometidos a una prostatectomía radical, la probabilidad de supervivencia a largo plazo libre de enfermedad está en relación directa con el estadio anatomopatológico en el momento de la intervención. (4)

La presencia de invasión tumoral extracapsular detectable mediante tacto rectal (TR) antes de la intervención indica una baja probabilidad de supervivencia a largo plazo sin enfermedad.

En los varones con un carcinoma clínicamente localizado, la infiltración microscópica del tumor hasta los márgenes de la resección puede reducir de forma significativa la probabilidad de una curación completa. La importancia de tal extensión microscópica subraya el valor de la estadificación anatomopatológica para definir si la enfermedad es potencialmente curable o no.

PRESENTACION

El carcinoma prostático se diagnostica de manera invariable mediante biopsia prostática con aguja a partir de una sospecha clínica basada en un tacto rectal, con o sin elevación del APE.

Los estudios clínicos han mostrado que cuando se hace un tacto rectal y un análisis de APE en varones con síntomas de las vías urinarias inferiores una proporción importante de los carcinomas diagnosticados son de hecho incurables, esta observación indica la tendencia insidiosa que tiene la enfermedad cuando aún es curable a extenderse y la importancia de su búsqueda sistémica para descubrirla.

La detección selectiva de un grupo mediante APE más tacto rectal ofrece la oportunidad de establecer el diagnóstico de carcinoma prostático antes de que comiencen los síntomas y en un estadio en el que la mayoría de los tumores están localizados y pueden ser curados con un tratamiento definitivo.

La prevalencia de las metástasis ganglionares en varones sometidos a una prostatectomía radical ha disminuido de un 25 a 5 %.

El excelente valor de predicción que tiene el tacto rectal para definir la invasión extraprostática y la probabilidad de que se trate de una enfermedad incurable contrasta con su escaso valor y precisión a la hora de predecir por si solo el estadio histopatológico de los tumores limitados a la próstata según Partin AW y cols.

Es fácil de prever que la estadificación clínica por tacto rectal es imprecisa, debido a que se basa en una valoración subjetiva y a su dificultad para reconocer una infiltración tumoral extraprostática microscópica. Este tipo de infiltración tumoral se reconoce finalmente mediante estadificación anatomopatológica, pero solo cuando los pacientes han sido tratados con una prostatectomía radical. Casi la mitad de los casos con carcinoma prostático palpable y clínicamente localizado se descubre su extensión más allá de la próstata en el estudio histológico realizado tras una prostatectomía radical.

Entre los varones con tumores detectados por APE, en más de un tercio el carcinoma se extiende más allá de la próstata. En análisis uni y multifactoriales, el TR es un factor independiente significativo en relación con el estadio anatomopatológico definitivo.

La estadificación anatomopatológica representa el medio más fiable para predecir los resultados del tratamiento definitivo en varones con un carcinoma prostático clínicamente localizado. También es el método más objetivo y fiable para definir la evolución anatómica del tumor. (4)

ANTIGENO ESPECÍFICO DE LA PRÓSTATA

El APE está reconocido como el indicador tumoral más útil de los disponibles en la práctica clínica y su uso es muy frecuente para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento del carcinoma prostático.

La producción del APE y su presencia en suero no es específico, su concentración en la sangre guarda una estrecha relación con la probabilidad de que exista un carcinoma, así como con el volumen y el estadio histopatológico de éste. El nivel del APE en los casos de carcinoma prostático está en relación directa con su estadio anatomopatológico y la probabilidad de que el tumor esté circunscrito a la próstata disminuye de forma lineal con el mayor aumento preoperatorio de aquél. **Cerca del 75% de los varones con un APE inferior a 4.0 ng/ml tienen un carcinoma localizado, que representa cerca de 35% de los pacientes con tumor circunscrito en la pieza de prostatectomía radical.** Aunque el nivel de APE este en relación directa con la probabilidad de tumor extraprostático, no predice la penetración capsular ni la afectación de la vesícula seminal y ganglios linfáticos de manera fiable para un paciente en particular. La variable relación entre el APE en suero y el estudio anatomopatológico en hombres con carcinoma es el resultado de múltiples factores. La producción de APE varía según el grado y volumen del tumor, y también el grado de hiperplasia de la próstata. Pese a la estrecha relación entre el valor de APE y el volumen tumoral, la corrección de aquél (expresado en densidad de APE) según el volumen de la glándula no mejora de manera suficiente la predicción del estudio anatomopatológico. La producción de APE por gramo de tumor es mayor en los tumores de grado más bajo, aunque el

volumen de todo el tumor suele ser mayor en los carcinomas menos diferenciados. Hay otros factores histopatológicos que influyen en la fuga de APE hacia el suero, como la inflamación, manipulación, cambios fisiológicos como la postura y la eyaculación así como la sensibilidad de las muestras de suero a los métodos de laboratorio empleados.

La relación entre APE y el estadio anatomopatológico está también influenciada por el sitio del origen del tumor. Los tumores que surgen en la zona de transición pueden adquirir un mayor volumen que los de la zona periférica y pueden ser mejor diferenciados que los de esta zona con un volumen equivalente. Los tumores de la zona de transición pueden asociarse con niveles mucho más altos de APE de lo que se esperaría en otro caso para un tumor limitado a la próstata.

Al tratarse de una serina proteasa del suero, el APE forma parte de una familia de proteasas de calicreina humana, el APE se encuentra en varias formas moleculares en los líquidos corporales y a menudo está enlazado a inhibidores endógenos de las proteasas. Con el desarrollo de análisis selectivos se han realizado muchos estudios para tratar de comprender mejor su significado fisiológico y su importancia diagnóstica y pronóstica en varones con carcinoma prostático. El APE circulante (APE total) comprende una fracción no enlazada (APE libre) y otra ligada. El APE libre tiene una masa molecular de 30 kDa, mientras que las moléculas complejas superan los 90 kDa. El APE ligado está enlazado sobre todo a antiqumiotripsina alfa-1 y en cantidades más pequeñas no medibles a macroglobulina alfa-2. En la detección del carcinoma prostático, la medición de APE libre reduce el índice de resultados falsamente positivos asociados con la elevación de APE total a los niveles de 4.0 a 10.0 ng/ml, con

lo que disminuye potencialmente el número de biopsias negativas en este margen de 20 a 30%, sin reducir de forma significativa la detección (sensibilidad) del cáncer en general. (4)

En hombres con la velocidad de APE mayor de 2 ng/ml por año, previo a la cirugía de próstata radical, es importante marcador para presentar una enfermedad localmente avanzada. (D`Amico et al, 2005)

Existe un biomarcador EPCA para la detección del cáncer de próstata incipiente es un marcador proteico que es liberado por las células durante el desarrollo del cáncer de próstata, se realiza mediante un test de inmunohistoquímica en material de biopsia.

EPCA no se expresa en células normales (sin cáncer) tiene una sensibilidad de 84% y especificidad del 85%.

Se realizó un estudio por la Universidad de Pittsburg (2005), en donde 29 biopsias negativas tenían EPCA positivo, algunos de estos pacientes desarrollaron cáncer de próstata después de 5 años.

El EPCA no se relaciona ni con el grado ni con la etapa del cáncer de próstata. Falta hasta el momento más estudios de tipo multicéntrico para valorar este estudio diagnóstico. (5)

ESTUDIO PROSTATICO CON IMAGEN

Continúan las investigaciones para encontrar una prueba o conjunto de pruebas que permitan seleccionar a los pacientes para realizarles tratamiento quirúrgico (prostatectomía radical) con tumor localizado y elevada probabilidad de curación con ese tratamiento. Y a la inversa, quizá la finalidad de seleccionar los casos para cirugía no sea la de eliminar a aquellos con un

riesgo moderado o alto de que la curación sea incompleta solo con la intervención quirúrgica. La selección puede incluir una clasificación del riesgo para determinar en qué casos es preciso algo más que una monoterapia quirúrgica y en los que podrían ser útiles otros tratamientos complementarios.

Cuando el tumor se encuentra clínicamente localizado, se ha observado que en un porcentaje significativo (40-60%) de enfermos el estudio histopatológico detecta infiltración extracapsular del tumor tras la prostatectomía radical. Además, en cerca del 40% de los casos se produce una recidiva del tumor en los 10 años siguientes si no se hace ninguna terapia postoperatoria complementaria. (4)

TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA

La resolución de la TC no es adecuada para servir de ayuda en la estadificación local del carcinoma prostático. Con esa técnica se ha registrado una sensibilidad del 55 al 75% y una especificidad del 60 al 73% en la predicción de tumor extracapsular. De manera similar, la sensibilidad de la TC para determinar la invasión de las vesículas seminales es limitada, entre 19 al 36%.

La aplicación más frecuente de la TC es la evaluación del estado de los ganglios linfáticos en pacientes con un tumor recientemente diagnosticado; sin embargo existen dos limitaciones principales para su uso en ese sentido, en primer lugar la sensibilidad de la TC para detectar metástasis de un carcinoma prostático es escasa, los resultados falsamente negativos pueden deberse a error en la detección de pequeños ganglios o de invasión microscópica sin

engrosamiento ganglionar, o a errores de interpretación .Los resultados falsamente positivos se producen como resultado de la incapacidad de la TC para diferenciar entre los ganglios linfáticos engrosados por inflamación o por metástasis.(4)

Huncharek y Muscat revisaron 425 casos de carcinoma prostático reciente con un APE medio de 22.1 ng/ml y hallaron que el 3.6% tenía una TC positiva. En un paciente con APE por debajo de 20ng/ml, la probabilidad de que la TC fuera positiva era inferior al 1%.

Se ha demostrado que en pacientes con carcinoma prostático con APE inferior a 20 ng/ml, la TC abdominal y pélvica raras veces proporciona información diagnóstica útil y pocas veces esta indicada. Una excepción es la del paciente con una variante de carcinoma microcístico o anaplásico que a menudo presenta metástasis en la TC pese a un APE bajo.

Se podría solicitar en pacientes con APE mayor de 20 ng/ml, Gleason de 8-10 o un tumor extendido T4.

RESONANCIA MAGNÉTICA

El valor clínico de la RM de la próstata ha sido ampliamente investigado tanto con la bobina corporal estándar como con la de superficie endorrectal.

Los resultados de los estudios demuestran que las características de la RM endorrectal, precisión de del 82 al 85 % son por lo general superiores a las de la bobina corporal sola (precisión del 55 al 86% con respecto al estudio del carcinoma prostático).

La RM endorrectal proporciona el método de imagen de sección transversal de la próstata más completo posible. Es extraordinariamente preciso para la demostración de la afectación de las vesículas seminales y de la extensión capsular macroscópica, sin embargo es menos útil para demostrar en el momento de la estadificación una extensión extracapsular mínima y unos márgenes quirúrgicos positivos, cuya importancia clínica es enorme en el tratamiento del carcinoma prostático localizado, además una gran parte de la información clínica que proporciona la RM endorrectal también puede obtenerse a partir de las biopsias de aguja, por lo que su valor como componente de la modalidad combinada de estadificación ha quedado limitada a el grupo de pacientes con un APE antes del tratamiento de 10ng/ml como mínimo y de 20 ng/ml como máximo puntuación de Gleason de 7 o inferior en la biopsia y un 50% de biopsias positivas como mínimo en un muestreo en sextante. La tendencia hacia la detección del carcinoma prostático localizado que ha surgido a partir de la introducción del APE ha reducido la importancia de la RM endorrectal para la estadificación de rutina de esa neoplasia, debido a que las diferencias importantes entre los estadios de interés clínico exceden el potencial de reconocimiento macroscópico de esta técnica. (4)

PENDETIDA DE CAPROMAB MARCADA CON INDIO-111(PROSTASCINT)

Un método gammagráfico para el estudio del antígeno de membrana específico de próstata, mediante un anticuerpo monoclonal radiomarcado autorizado por la FDA denominado pendetida de capromab marcado con indio-111 puede ser

útil para el estudio clínico de enfermos propuestos para una prostatectomía radical con un alto riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos.

Estos pacientes reciben una inyección intravenosa con 5.0 mCi del anticuerpo monoclonal marcado con indio y a continuación se toman imágenes planares y de sección transversal de tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT). Se toman varias placas entre las 72 y las 120 horas siguientes a la inyección, para permitir su eliminación de las estructuras vasculares e intestinales. Los estudios clínicos han mostrado que la distribución asimétrica en vasos y médula ósea pueden llevar a una interpretación errónea de las imágenes si no se dispone de placas iniciales y retardadas. A veces áreas focales de inflamación pueden presentarse en forma localizada inespecífica. Es preciso tener experiencia para poder interpretar esas imágenes de forma adecuada, lo que hace imprescindible que el médico especialista en medicina nuclear siga un curso de interpretación.

Los criterios para su inclusión fue puntuación de Gleason de 7 o superior con APE de 20 ng/ml por lo menos, puntuación de Gleason de 8 o superior fuera cual fuese el resultado de APE, un tumor en estadio clínico de T3 con puntuación de Gleason de 6 por lo menos, un APE elevado y una TC o RM dudosa.

El análisis de regresión logística de esos datos demostró que la ProstaScint era el medio de predicción de metástasis más importante por sí solo en comparación con cualquier otro, incluidos APE y puntuación de Gleason. Sin embargo, cuando se toman el APE y la puntuación de Gleason juntos, la gammagrafía proporcionó un valor de predicción negativa superior al 90 % para un APE inferior a 40 ng/ml y Gleason inferior a 7. En pacientes con APE de 40

ng/ml o superior y Gleason de 7 o superior, el valor de predicción positiva de la radioinmunogammagrafía era superior al 80%.

La gammagrafía con pentetida de capromab con indio-111 es el método aprobado por la FDA para evaluar a los pacientes de alto riesgo con un carcinoma prostático recientemente diagnosticado. (1, 4, 6)

GAMMAGRAFÍA ÓSEA

Desde 1963 se viene utilizando la gammagrafía ósea para la estadificación del carcinoma prostático recientemente diagnosticado y para evaluar la progresión de las metástasis ya conocidas. La primera sustancia utilizada fue el estroncio-85, un análogo del calcio que se fija con avidéz al hueso. Esta sustancia no era la más adecuada por su elevada energía gamafotónica y su larga semivida (65 días), lo que implicaba la absorción de una elevada dosis de radiaciones. La era contemporánea de la gammagrafía ósea comenzó en 1971, con la introducción de polifosfato marcado con tecnecio-99m. Los radiofármacos óseos marcados con este elemento tienen una semivida física de unas 6 horas y difunden rápidamente por los líquidos extracelulares. Se fijan enseguida al hueso y su aclaramiento es sobre todo renal, a través de la filtración glomerular. A las 24 horas ya se ha excretado por la orina del 50-60% de la dosis inyectada en pacientes con una función renal normal. Actualmente la mejor sustancia disponible es el difosfonato de Tc-99m, con excelente aclaramiento de la circulación y los tejidos de sostén y con un mejor índice hueso/tejido blando. Este índice mejora por lo general con el tiempo, en la mayoría de los departamentos de medicina nuclear se considera apropiada la

toma de imágenes de 2 a 3 horas después de la administración del marcador.

(4)

En un estudio de la Clínica Mayo, para valorar la utilización de gamagrafía ósea en relación al APE, realizando gamagrama óseo en 306 pacientes con APE <20 ng/dl, solo 1 fue positivo (metástasis ósea). Cuando el APE fue < 10 ng/dl ninguno fue positivo. (1)

Las indicaciones son APE igual o mayor de 20 ng/ml, Gleason de 8 o superior independientemente del valor del APE y la presencia de APE menor de 20 ng/ml con dolor óseo.

MARCADORES MOLECULARES

Reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa

El método de la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) fue descrito en oncología clínica por primera vez en 1988, cuando fue utilizado para detectar la secuencia de ARN mensajero presente en las células de la leucemia mieloide crónica. El motivo teórico para emplear el método de RT-PCR ha sido, tanto entonces como ahora, el de identificar una secuencia de ARNm única específica de las células tumorales en sangre o en otro tejido que proporcione información sobre el estado y la evolución de la enfermedad.

En estudios de aspirado de médula ósea de la cresta ilíaca anterior de un solo lado, antes de la operación para detectar células que expresen APE mediante RT-PCR en 116 pacientes propuestos para prostatectomía radical. No se encontró ninguna correlación con el estadio anatomopatológico, pero el índice de supervivencia sin tumor a los 2 años fue del 96.9 % en los pacientes con RT-PCR negativo, frente a 77.5 % en los que era positiva. La prueba de RT-

PCR de la médula ósea en este estudio resultó ser un factor de predicción independiente de recidiva en un análisis multifactorial de APE, Gleason y estudio anatomopatológico.

Antes de que pueda utilizarse en la práctica clínica habitual habrá que demostrar que son reproducibles y conseguir que su costo-beneficio sea rentable. (4)

MARCADORES DE TEJIDO TUMORAL

No hay marcador molecular de tejido tumoral que haya sido aceptado de forma general y aprobado por la FDA para el carcinoma prostático. El empleo de marcadores moleculares para seleccionar los casos de prostatectomía radical sola o con tratamiento neo-complementario exige la obtención de material de biopsia prostática, el dilema actual con respecto al carcinoma prostático es la heterogeneidad y multifocalidad de esta neoplasia, las muestras de biopsia no siempre reflejan la biología de la enfermedad.

Los marcadores moleculares estudiados con inmunohistoquímica son: proteína del gen supresor de tumores p53, proteína oncogénica bcl-1, índice de proliferación ki-67 con anticuerpo MIB-1, valoración de la densidad microvascular y E-cadherina.

En investigaciones se han aprobado otras proteínas, pero durante algún tiempo seguirán sin estar disponibles para su uso clínico.

Ninguno de esos biomarcadores ha mostrado un valor clínico constante para la estadificación o el pronóstico antes de la prostatectomía radical. (4)

GRADACION DEL TUMOR

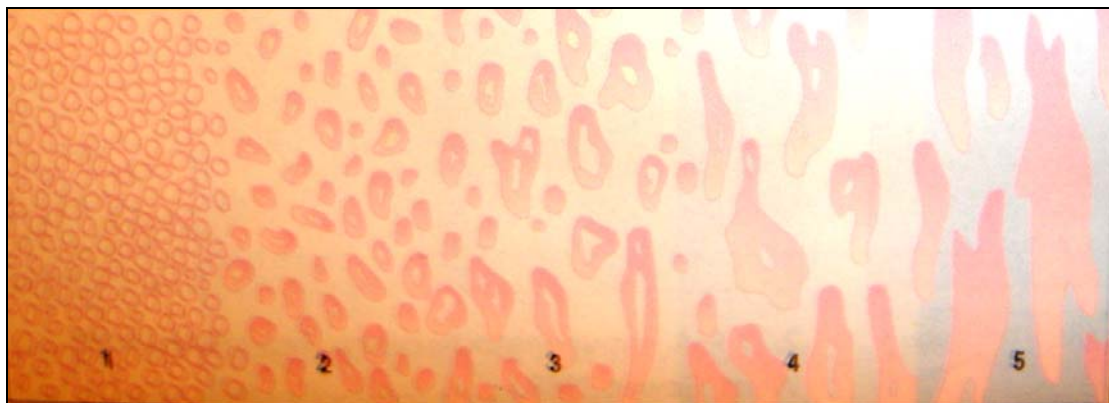
El grado de Gleason de un tumor en muestras de biopsia por aguja corresponde al estadio anatomopatológico, el riesgo de infiltración extraprostático y la probabilidad de curación.

Una puntuación más elevada de Gleason en una pieza de prostatectomía radical significa un estadio más avanzado del tumor, un mayor riesgo de recidiva y la probable presencia de metástasis. **La existencia de un tumor Gleason de 4 ó 5 en muestras biópsicas con frecuencia indica que el carcinoma se extiende más allá de la próstata, mientras que pequeños focos tumorales de grado 7, o menor, están asociados con menor probabilidad de infiltración extraprostático, invasión de las vesículas seminales o metástasis ganglionares.**

En la práctica la mayoría de los pacientes seleccionados para una prostatectomía radical tiene un tumor moderadamente diferenciado, y de ellos el grado de Gleason sólo predice el estadio anatomopatológico en menos del 15%. La gradación basada en material procedente tan sólo de una biopsia con aguja no es fiable y esta dificultad está en relación con el grado de todo el tumor y el número de cilindros examinados. **Entre los pacientes sometidos a prostatectomía radical, el grado de todo el tumor puede llegar a ser subestimado en la biopsia con aguja en cerca del 30% de los casos, y sobreestimado en 5 a 10%.** La gradación es más fiable en los tumores moderadamente diferenciados que en los pocos o bien diferenciados. El grado puede ser difícil de establecer si el tumor sólo está representado en pequeñas cantidades dentro de un solo cilindro de biopsia. (4)

La influencia del grado biopsico en la predicci3n del estado anatomopatol3gico es independiente del APE y del estadio cl3nico del tumor. **En m1s del 80% de los pacientes con una puntuaci3n de Gleason inferior a 7, un TR no sospechoso y un nivel de APE inferior a 4.0 ng/ml, el tumor esta localizado.** La probabilidad de que sea as3 disminuye con el aumento de APE y del grado de Gleason, con independencia de que el estadio cl3nico sea m1s avanzado. APE y grado biopsico pueden combinarse para proporcionar una predicci3n preoperatorio precisa sobre la probabilidad de que el tumor est3 limitado a la pr3stata en concordancia con el estadio cl3nico. Pueden combinarse los hallazgos biopsicos sistem1ticos con el nivel de APE y el grado de la biopsia en un modelo multifactorial para la predicci3n del estadio anatomopatol3gico.

GLEASON



Grados de Gleason del 1 al 5. (Estructura Glandular)

EXTENSIÓN EXTRAPROSTATICA DEL TUMOR EN LA BIOPSIA

La invasión de las vesículas seminales aumenta de manera significativa la probabilidad de recidiva tumoral tras una prostatectomía radical, incluso en ausencia de metástasis ganglionar. Aunque la afectación de las vesículas seminales aumenta la probabilidad de metástasis ganglionar éstas no pueden ser excluidas en el caso de una linfadenectomía de estadificación negativa.

Estudios recientes indican que la biopsia de las vesículas seminales no merece la pena en la práctica clínica de rutina. Se ha visto que lo más útil es el empleo de los parámetros clínicos disponibles antes de la operación para predecir de forma definitiva la infiltración de las vesículas seminales, es decir, la combinación de APE , puntuación de Gleason y porcentaje de tumor en las muestras biópsicas o número de biopsias positivas.

La invasión perineural en las muestras de prostatectomía radical no posee ningún valor pronóstico independiente. (4) En las muestras biópsicas su presencia no contribuye a la predicción de tumor extraprostático en un modelo multifactorial, sin embargo su presencia en cilindros biópsicos se asocia a menudo con APE elevado, alto grado de la biopsia según la puntuación de Gleason, afectación de múltiples cilindros y estadio anatomopatológico más elevado, incluida metástasis ganglionares. En un estudio en el que más de 75% de los pacientes con invasión perineural en la prostatectomía radical tenía extensión del tumor más allá de la próstata, la penetración capsular estaba limitada a la región del fascículo neurovascular del mismo lado en menos del 20%.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La zona periférica es el sitio de inicio de cerca del 75% de los adenocarcinomas de próstata, por lo que se incluyen numerosas muestras de ella en la mayoría de las estrategias biópsicas de rutina.

Los tumores localizados que surgen en la zona de transición pueden alcanzar tamaños mucho mayores que los de la zona periférica y pueden asociarse con niveles considerablemente más elevados de APE. Aunque esos tumores pueden detectarse con biopsias dirigidas hacia delante, sólo un pequeño número de cánceres pasara inadvertidos si no se incorpora esa zona. Hay un mayor número de tumores que no se detectan si las biopsias no incluyen la zona periférica más externa. En particular hacia el vértice, y pocos son los cánceres que se diagnostican con biopsias exclusivamente.

Algunos estudios sugieren que el estadio anatomopatológico esta en relación con la localización del tumor primario. En muestras de biopsia la localización vértice-base del tumor puede ofrecer una información independiente en cuanto a predicción del estudio, pero en los análisis multifactoriales su contribución es escasa si se toma en consideración otras variables clínicas. De forma similar, la localización de las biopsias positivas no aporta un mapa fiable del lugar y la distribución del tumor, debido a la impresión inherente a las muestras individuales. En consecuencia, **un tercio de los pacientes con una biopsia unilateral positiva puede presentar invasión extraprostática en el lado contrario.**

La afectación de las vesículas seminales y los ganglios linfáticos tienden asociarse con el carcinoma de la base de la próstata.

El riesgo de metástasis ganglionares aumentaba de forma sustancial en varones con biopsia basal positiva, cuando el APE era mayor de 10ng/ml o el estudio clínico era T3. De forma similar, **la biopsia de la vesícula seminal puede tener algún valor cuando las biopsias basales son positivas; en otro caso, raras veces descubren una invasión de estos órganos.** (4)

VOLUMEN TUMORAL

Se ha visto que la combinación de APE, puntuación de Gleason y volumen de la próstata por ultrasonido mejora la capacidad de predicción de la invasión extraprostática del tumor y el contrario el hallazgo de un cáncer localizado en la biopsia con aguja en combinación con la densidad del APE puede contribuir a predecir un tumor no significativo. **Se define el cáncer localizado como el de grado inferior al alto en un solo cilindro de hasta 3 mm de longitud y una densidad del APE inferior a 0.15, o inferior al grado alto en dos cilindros con menos del 50% infiltrado y una densidad del APE inferior a 0.10.** (4)

Se ha utilizado el logaritmo del APE, junto con la longitud del cilindro infiltrado en un algoritmo para intentar discriminar antes de la operación un cáncer no significativo y han podido predecir de forma correcta el 75% de los tumores no significativos y el 88% de los que si lo son. Como el tumor suele ser multifocal y los conceptos relacionados con su volumen difíciles de definir en tumores clínicamente significativos, el estudio anatomopatológico representa un criterio

de valoración mejor definido para las predicciones basadas en la evaluación clínica que son útiles en varones sometidos a un tratamiento definitivo.

CLASIFICACION DE TNM (UICC 2002)

TX	TUMOR QUE NO ES CLASIFICABLE
T0	NO EVIDENCIA DE TUMOR
T1	NO PALPABLE, NO VISIBLE CON ESTUDIOS
T1a	TUMOR QUE SE ENCUENTRA EN < 5% DEL TEJIDO RESECADO
T1b	TUMOR QUE SE ENCUENTRA EN > 5% DEL TEJIDO RESECADO
T1c	TUMOR QUE SE IDENTIFICA CON ELEVACION DE APE O BIOPSIA
T2	TUMOR CONFINADO A LA PROSTATA
T2a	TUMOR QUE INVOLUCRA A UN LÓBULO
T2b	TUMOR MÁS DE UN LÓBULO PERO NO A LOS DOS LÓBULOS
T2c	TUMOR QUE AFECTA A LOS DOS LÓBULOS
T3	TUMOR QUE SE ENCUENTRA EXTRAPROSTATICO
T3a	EXTRACAPSULAR (UNILATERAL O BILATERAL)
T3b	TUMOR QUE INVADE VÉSCICULA SEMINAL(ES)
T4	INVADE CUELLO VESICAL, RECTO, PARED PELVIS, ESFINTER EXTERNO, MÚSCULO ELEVADOR

NX	NO CLASIFICABLE
NO	NO EXISTE
N1	METÁSTASIS EN GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

MX	NO VALORABLE
M0	NO EXISTE
M1	METÁSTASIS A DISTANCIA
M1a	GANGLIOS LINFÁTICOS NO REGIONALES
M1b	HUESO
M1c	OTROS SITIOS

GRADO HISTOPATOLOGICO

GX	NO VALORABLE
G1	BIEN DIFERENCIADO
G2	MODERADAMENTE DIFERENCIADO
G3-4	MAL DIFERENCIADO O INDIFERENCIADO

ETAPA CLINICA AJCC

ETAPA I

T1a	N0	M0	G1
-----	----	----	----

ETAPA II

T1a	N0	M0	G2,3-4
T1b	N0	M0	CUALQUIER G
T1c	N0	M0	CUALQUIER G
T1	N0	M0	CUALQUIER G
T2	N0	M0	CUALQUIER G

ETAPA III

T3	N0	M0	CUALQUIER G
----	----	----	-------------

ETAPA IV

T4	N0	M0	CUALQUIER G
CUALQUIER T	N1	M0	CUALQUIER G
CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1	CUALQUIER G

CÁNCER ÓRGANO CONFINADO (T1-T2)

PRONÓSTICO

Después de la prostatectomía radical, los niveles séricos de APE, medidos con pruebas clínicas convencionales, deben disminuir hasta valores indetectables. Aunque se han documentados recurrencias del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical en pacientes con un valor indetectables de APE. Por lo tanto, se pueden evaluar los resultados terapéuticos y el control del cáncer principalmente mediante monitoreo posoperatorio de los niveles séricos de APE.

Después de tratar un cáncer, se puede calcular el riesgo de recurrencia del tumor durante cada año de seguimiento (tasa de riesgo). Cuando existe una tasa de riesgo elevada tempranamente después del tratamiento definitivo de un cáncer localizado, en gran parte puede deberse a la subestadificación, mientras una tasa de riesgo alta o en aumento varios años después del tratamiento sugiere que no se erradicó el tumor local y que este continúa produciendo metástasis.

En estudios realizados la tasa de recurrencia es máxima durante el primer año de seguimiento y luego disminuyó en forma constante después de los cinco años, lo cual indica que el fracaso tras la prostatectomía radical se debe en gran medida a la subestadificación.

FACTORES CLÍNICOS PRONÓSTICOS

La falta de progresión después de la prostatectomía radical se relaciona con varios factores clínicos bien establecidos que influyen sobre el pronóstico y que corresponden al estado clínico, el puntaje de Gleason en la muestra de la biopsia y los niveles séricos de APE.

A medida que progresa el estado clínico se incrementa el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

A medida que el tumor se vuelve menos diferenciado, la probabilidad de recurrencia de la enfermedad aumenta

En un estudio realizado (Catalona et al) se evaluaron los grados de Gleason en las biopsias de 995 hombres. De estos, 111 tenían cánceres bien

diferenciados (grados de Gleason de 2,3 y 4), mientras que 38 tenían tumores poco diferenciados (grados de Gleason de 8,9 y 10), el resto de los pacientes tenían grado de Gleason 5 o 6 (617) o 7 (229). Observaron que se producía una disminución notable de la probabilidad de no progresar en los cánceres menos diferenciados. Hay que destacar que los pacientes con grado de Gleason 5 o 6 evolucionaron bien, mientras que los pacientes con grado de 7 de Gleason se comportaron como los de grado entre 8 y 9 de Gleason.

ESTADO ANATOMOPATOLÓGICOS PRONÓSTICOS

Si se consideran todos los factores clínicos y anatomopatológicos en un análisis multivariado, el factor pronóstico aislado más importante es el estadio anatomopatológico del cáncer. (4)

En un análisis de 174 pacientes cuyos tumores tenían puntaje de Gleason de 7 a 10 en la muestra de biopsia con aguja. En el 32% de los casos, el cáncer estaba limitado a la próstata en la anatomía patológica y solo en un paciente hubo progresión, con un seguimiento de 1 a 8 años. Sin embargo si el cáncer se había extendido fuera de la próstata, la progresión se producía rápidamente.

En pacientes con cáncer limitado a la glándula en la anatomía patológica, la tasa sin recurrencia a 5 años, determinada por la medición del nivel sérico de APE es excelente (mayor de 90%).

Se han comunicado otros parámetros que predicen las evoluciones, como el índice de proliferación, medido a través del Ki67, el p53, la E-cadherina, la densidad de la microvasculatura, la expresión de KAI1 y la determinación de la redondez nuclear relativa. En este momento ninguno de los anteriores debe ser

considerado una parte necesaria de la evolución clínica de un paciente con enfermedad localizada.

La técnica quirúrgica influye sobre los resultados a largo plazo después de la prostatectomía radical. Para que una operación tenga éxito, se debe resear el cáncer en su totalidad. Si el cáncer se extiende hasta los márgenes de la resección, la probabilidad de recurrencia es entre 2 y 4 veces mayor cada año de seguimiento (Hull et al, 2002).

CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO (T3)

En 1904, Young, introdujo la prostatectomía perineal.

En 1947, Millin introdujo la prostatectomía retropúbica

La prostatectomía radical, es bien tolerada y con una baja morbilidad, la complicación transoperatoria más común fue la hemorragia, la que a disminuido por la mayor experiencia en esta técnica, teniendo un promedio de 200 a 3000 cc de sangrado transoperatorio, con un 2% aproximado de transfusiones durante o posterior al evento quirúrgico.

La frecuencia de lesiones transoperatorios o tardíos, son lesión intestinal, incontinencia total, embolismo pulmonar, estenosis uretral o de la unión uretrovesical es de 0.6, 0, 0.8, 0.6 y de 8.7 % respectivamente.

La incontinencia urinaria se presenta en un 5%, algunos autores mencionan una incidencia de menos de 1%. (1)

Un factor para incrementar la morbilidad corresponde a la obesidad, un estudio realizado por el M.D Anderson Cancer Center (2005) en donde mencionan que la obesidad es un factor de riesgo para la recurrencia de cáncer de próstata

posterior a la prostatectomía, reportando que el IMC >35 Kg/m² se asocia con un alto riesgo de falla, algunas de las posibles explicaciones es diagnóstico tardío de la enfermedad, que la obesidad induce cambios hormonales y la dificultad para la realización de la cirugía. (7)

La disfunción eréctil seguido de la prostatectomía radical, es resultado de varios factores, incluidos antes de la cirugía, edad, presencia de disfunción eréctil antes de la cirugía, tamaño de tumor, localización del mismo, así como la preservación de los paquetes neurovasculares, **existe hasta un 68% aproximadamente de conservación de la función eréctil cuando se conservan los dos paquetes neurovasculares y de 13 a 47% cuando se conserva un paquete neurovascular.** (1)

Se define cáncer de próstata T3, cuando existe infiltración capsular o a las vesículas seminales, o bien, la presencia de márgenes positivos en reporte histopatológico de la prostatectomía radical.

El éxito de la prostatectomía radical para el estadio T3 del cáncer de próstata depende de la resección de todo el tejido local que contiene tumor. Como la mayoría de los cánceres de próstata palpables se originan en la zona periférica, es más probable que se extiendan dentro del tejido blando posteroexterno y rectal periprostático. En consecuencia, generalmente se resecan en forma amplia los haces neurovasculares del lado donde se asienta el cáncer, el plano posterior de la resección debe ser suficientemente profundo, hasta la fascia de Denonvillers, para reducir el riesgo de que los márgenes quirúrgicos sean positivos. De esta manera se resecan por completo ambas capas de la fascia de Denonvillers junto con la próstata. (8)

Se estudio a 1090 pacientes que se le realizó prostatectomía radical en estadio T3 que tenían los siguientes criterios: 1) expectativa de vida de más de 10 años, 2) documentación histológica de cáncer de próstata, 3) no afectación de vejiga por cistoscopia y 4) ausencia de enfermedad metastásica. Encontrando, 26% de los pacientes tenían una enfermedad órgano confinada en el reporte histopatológico definitivo, el 30% presentaba ganglios linfáticos pelvianos positivos, en el 28% se inicio tratamiento hormonal adyuvante. La ausencia de progresión de la enfermedad sistémica y local ocurrió en el 67% de los casos a los 10 años y en el 61% a los 15 años. Por tanto, los pacientes con enfermedad en estadio T3 pueden ser tratados con una morbilidad operatoria mínima. (8)

En un estudio realizado por la Clínica Mayo, encontraron que el 43% de los pacientes con una enfermedad clínica T3, fue en el histopatológico de la pieza de prostatectomía radical pT3. con metástasis ganglionar en el 31%. En esta serie de 870 pacientes 43% recibieron hormonoterapia adyuvante, 7% radiación externa adyuvante y 9% recibieron ambos tratamientos. La supervivencia a 5, 10 y 15 años fue de 89%, 70%, 50% respectivamente.

En un estudio alemán presentado en la American Society of Clinical Oncology (2005) pacientes con prostatectomía radical presentaron una supervivencia a 3 años de 81% con radioterapia adyuvante y del 60% sin manejo con radioterapia adyuvante. (9)

Otros estudios realizados por la Clínica Mayo, en pacientes operados de prostatectomía radical pT3, presentaron una supervivencia a los 15 años de casi el 80%. (2005).

Dada la falta de consenso para el manejo de cáncer de próstata T3 Hsu et al,(EUA 2006) realizó un estudio retrospectivo en 127 pacientes (media 61.7 años) con tratamiento a base de Prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica entre 1997 y 2003, no hubo mortalidad, no se presentaron lesiones vasculares ni ureterales, no necesitó ninguna reintervención, sin embargo se presentó lesión rectal y al nervio obturador en el 1.6%, linfocèle en el 2.4% estenosis de la anastomosis en el 3.1%. A 12 meses los pacientes fueron totalmente continentes, mientras que la erección se recuperó en el 3.4%, se presentó márgenes positivos en el 15%. Concluye que **la Prostatectomía radical es técnicamente posible y la morbilidad es comparable al T2.** (12)

Según el Dr. Horst Zincke (urólogo Clínica Mayo) los pacientes tienen una mayor posibilidad de curación con la cirugía radical que con radioterapia en estadio T3. Menciona además que los tumores de próstata que son de alto grado no tienen una buena respuesta con la radioterapia. (13)

Desde el reporte inicial de Huggins y Hodges la terapia de bloqueo androgénico ha sido importante para el tratamiento del cáncer de próstata, principalmente con enfermedad metastásica. Casi la mitad de los pacientes en algún momento recibe bloqueo androgénico durante algún momento de su tratamiento.

La terapia con cirugía o radioterapia sola puede ser inadecuada en muchos pacientes, presentando persistencia de la enfermedad o recurrencia de la misma.

En una serie de 1107 pacientes tratados con prostatectomía radical T3a/T3b, con un seguimiento de 9 años, se encontraron libres de enfermedad el 93%

(con terapia hormonal adyuvante), 89% (con radioterapia adyuvante) y 85% sin tratamiento adyuvante. (1)

A pesar de la importancia para esta patología, no existe un consenso en su manejo (T3) según la EUA (París, Francia 2006), Italia, Austria, realizan prostatectomía radical seguido de tratamiento adyuvante, radioterapia, hormonoterapia o ambos, en Francia realizan radioterapia conformacional más hormonoterapia. (10) Una de las primeras publicaciones fue en 1997 por Bolla et al, de la Organización Europea para el tratamiento del cáncer de próstata, ellos observaron una mayor supervivencia en 3 años de estudio con hormonoterapia más radioterapia que la monoterapia, ellos incluyeron a pacientes en etapas T3/T4 N0-N2 con APE mayor de 10 ng/ml y Gleason mayor de 6. D'Amico et al recientemente notó una mayor supervivencia al utilizar solo 3 meses de bloqueo androgénico y radioterapia conformacional, **el cáncer de próstata T3 es una garantía de tratamiento multimodal, realizando cirugía por la posibilidad de presentar un cáncer T2, de ser T3 se realizara algún tratamiento adyuvante. (Von Poppel, EUA, París, Francia 2006).** (10)

Los cánceres T3 pueden ser extirpados quirúrgicamente sin mayor riesgo de complicaciones perioperatorias o de incontinencia urinaria que los cánceres en estadio T1 ó T2.

TERAPIA NEOADYUVANTE

La supresión androgénica neoadyuvante no afecta la tasa de recurrencia a largo plazo en pacientes con cáncer de próstata en estadio T3 tratados mediante prostatectomía radical.

La terapia hormonal neoadyuvante causa a menudo fibrosis periprostática, que entorpece la identificación de los planos titulares normales y contrae la masa tumoral, lo cual dificulta la palpación durante la operación. El cirujano se encuentra con escasos reparos como guía de la extensión de la disección y la magnitud de la resección de los haces neurovasculares.

La terapia hormonal neoadyuvante representa un costo adicional significativo, podría retrasar el tratamiento definitivo, causa fibrosis periprostático que dificulta la disección de los planos titulares y podría disminuir la probabilidad de recuperar la función eréctil después de la cirugía. Los márgenes quirúrgicos positivos pueden quedar enmascarados y esto haría que el paciente pierda la oportunidad de recibir radioterapia adyuvante posquirúrgica inmediata. **La hormonoterapia no hace que la operación sea más sencilla ni reduce la pérdida de sangre o el riesgo de transfusiones.** (8)

TERAPIA ADYUVANTE

El tratamiento óptimo de estos casos sigue siendo controvertido en cuanto a si se debe iniciar la hormonoterapia inmediatamente o monitorear la evolución de la enfermedad hasta que el nivel de APE comience a aumentar o se documente una recurrencia clínica. No se sabe cuándo se debe de iniciar la hormonoterapia porque no se conoce con certeza si la terapia inmediata prolonga la supervivencia. En estudios **(Walsh et al, 2000) no existen diferencias en la supervivencia de los pacientes con enfermedad ganglionar tratados en forma inmediata o tardía con un esquema de supresión androgénica.** Gracias a la detección temprana de la progresión de la enfermedad provista por la prueba del APE parece haber pocas razones para

instituir un tratamiento hormonal inmediato en lugar de esperar un aumento inequívoco del nivel sérico del APE.

CANCER DE PROSTATA HORMONO REFRACTARIO

Es importante mencionar a los pacientes con cáncer de próstata hormono refractario que se define como la progresión del tumor a pesar de bloqueo androgénico adecuado (testosterona por debajo de 50 ng/ml), tradicionalmente se presentan síntomas de progresión como es el dolor óseo, sin embargo el APE nos ayuda a diagnosticar estos casos sin que haya aparecido síntomas de progresión.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Durante años se debatieron los beneficios de la radioterapia adyuvante inmediata para los pacientes con un riesgo aumentado de padecer recurrencias locales (extensión extracapsular, márgenes positivos, invasión de las vesículas seminales), en algunos estudios, el riesgo de recurrencia local posterior disminuyó notablemente, pero no se observaron efectos sobre las metástasis a distancia o sobre la supervivencia específica por el cáncer.

Es importante mencionar que los pacientes con invasión de las vesículas seminales tienen típicamente recurrencias con metástasis a distancia y no con cánceres localizados.

La radioterapia adyuvante (en los que presentan niveles séricos indetectables de APE) parece más apropiada para los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos sin invasión de las vesículas seminales ni metástasis en los ganglios

linfáticos, por que pueden quedado células neoplásicas dentro del campo de irradiación, no obstante, solo entre el 40-50% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos que no reciben radioterapia inmediata desarrolla un nivel elevado de APE durante los primeros 5 años.

En los pacientes con un margen quirúrgico positivo que no recibieron hormonoterapia o radioterapia adyuvante, se registraron tasas de supervivencia libre de progresión del 42 y del 37% a los 5 y 10 años respectivamente.

Si bien los márgenes quirúrgicos positivos son un factor de riesgo importante de recurrencia, no significa que el cáncer recurra invariablemente o que haya quedado tumor en la zona. (8)

TRATAMIENTO POSTERIOR A LA PROSTATECTOMÍA RADICAL AL PRESENTAR UN AUMENTO DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO.

Los niveles de APE deben ser indetectables posterior a la prostatectomía radical.

Una definición conservadora de la progresión del APE es un nivel igual o mayor de 0.2 ng/ml y en aumento por lo menos en dos ocasiones posteriores.

El cáncer causa un incremento del APE continuo y estable.

El tratamiento de un valor sérico de APE en aumento posterior a la prostatectomía radical depende de si la recurrencia es local o a distancia.

Después de la prostatectomía radical, la probabilidad de obtener un gammagrama positivo es inferior al 5% hasta que el nivel de APE aumenta a 40 ng/ml.

La TC tiene una utilidad limitada para evaluar las recurrencias locales mayores o iguales a 2 gramos, no es necesaria emplearla de rutina cuando se evalúa una recurrencia del APE después de la prostatectomía radical.

Es más probable que la recurrencia local se produzca en los pacientes que tienen ganglio linfático y vesículas seminales con histología normal, puntaje de Gleason de 7 o menos, primer nivel de APE detectable más de un año después de la cirugía y un tiempo de duplicación superior a los 10 meses. Es más probable que aparezca enfermedad a distancia en pacientes con compromiso de los ganglios linfáticos o de las vesículas seminales, un puntaje de Gleason mayor de 7, un fracaso bioquímico antes de los 6 meses posteriores a la cirugía y un tiempo de duplicación del APE menor de 6 meses.

La radioterapia es la única modalidad conocida que elimina el cáncer en forma permanente en pacientes con un nivel sérico de APE en aumento después de la prostatectomía radical.

Los hallazgos clínicos asociados con una respuesta mejor a la radioterapia de rescate son un estadio anatomopatológico bajo, un menor grado tumoral, el inicio de la radioterapia antes de que el nivel sérico de APE exceda los 2 ng/ml y la administración de una dosis de radiación mayor de 64 Gy.

En los pacientes con estadios anatomopatológicos, grados de la enfermedad y una velocidad de aumento del nivel de APE que apuntan a la existencia de recurrencias a distancia, la hormonoterapia es más apropiada que la radioterapia. **La supresión androgénica se puede iniciar inmediatamente o se puede postergar hasta que la recurrencia sintomática sea inminente.** (8)

DESARROLLO DEL ESTUDIO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento se sabe que la indicación para la prostatectomía radical es en pacientes con cáncer de próstata órgano confinado (T2), siendo controversial en cáncer de próstata localmente avanzado, analizaremos los niveles de APE de control posquirúrgico, en dos grupos de pacientes con base a el reporte histopatológico de pT2 y pT3 y estos a su vez los subdividiremos a los que involucra cápsula prostática y los que presentan afección de vesículas seminales para de esta manera observar en quienes se presenta falla bioquímica y nos ayude determinar en que pacientes es apropiada la realización de prostatectomía radical como primera modalidad terapéutica en pacientes con cáncer de próstata.

JUSTIFICACIÓN

Es importante analizar los niveles de APE en pacientes sometidos a prostatectomía radical en donde el reporte histopatológico lo clasifique en estadio pT3, para establecer si el tratamiento utilizado en este tipo de pacientes, resuelve de manera eficaz el problema neoplásico; ya que la evidencia señala que la prostatectomía radical en estadios avanzados no es un procedimiento totalmente aceptado o existe poca información. De ahí la importancia de analizar a los pacientes sometidos este procedimiento quirúrgico como primera modalidad terapéutica.

OBJETIVOS

- 1- Evaluar los niveles de APE en pacientes sometidos a prostatectomía radical con diagnóstico definitivo de cáncer de próstata según el reporte histopatológico y de esta manera agruparlos en tres, grupo 1 (pT2) y grupo 2 (pT3 con afección de cápsula prostática) y grupo 3 (pT3 con involucro de vesículas seminales)
- 2- Evaluar el Gleason de la Biopsia y el Gleason del reporte histopatológico de la pieza quirúrgica para definir si en los expedientes clínicos de pacientes estudiados existe correlación entre ellos.

METODOLOGIA

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y comparativo.

A todos los expedientes clínicos de pacientes estudiados se les diagnóstico y corrobore cáncer de próstata en estadio T1 ó T2, se les propuso ser sometidos a prostatectomía radical como modalidad terapéutica, se corrobore que todos los expedientes revisados presentaran el diagnóstico de cáncer de próstata mediante reporte histopatológico y a su vez se agrupo en pT2 , pT3 y estos se subdividieron en los que presentaron afección de la cápsula prostática y los que presentaron involucro de vesícula seminal, en todos los expedientes seleccionados se estudio el APE solicitado cada 4 meses y se analizó en cada grupo por separado.

El sistema de estadificación fue TNM UICC (2002).

MATERIAL Y METODOS

1- Población y muestra

Se revisaron un total de 92 expedientes clínicos de pacientes sometidos a prostatectomía radical desde el año 2002 hasta el 2006, según el reporte histopatológico se dividieron en 2 grupos, de los cuales 51 expedientes clínicos de pacientes presentaron estadio patológico T2 de los que se tomaron 20 expedientes por encontrarse completos.

Se revisaron de igual manera 41 expedientes con diagnóstico de pT3, se seleccionaron 20 expedientes clínicos completos de los cuales 13 tenían afección de la cápsula prostática y 7 presentaron involucro de vesículas seminales.

2- Criterios

2.1) Inclusión

- a)** Expedientes clínicos de pacientes completos, que incluyeron APE total previo a la cirugía y posterior a la misma con intervalos de 4 meses.
- b)** Expedientes clínicos de pacientes con prostatectomía radical.
- c)** Diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica.

2.2) Exclusión

- a) Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que no fueron sometidos a prostatectomía radical.
- b) Expedientes clínicos de pacientes con prostatectomía radical que no se encontraron completos para su evaluación.

3) procedimiento

Se mencionó ya en Metodología.

Se utilizaron para el estudio las siguientes pruebas estadísticas.

- 1- prueba T – Test
- 2- Test de Mann- Whitney.

RESULTADOS

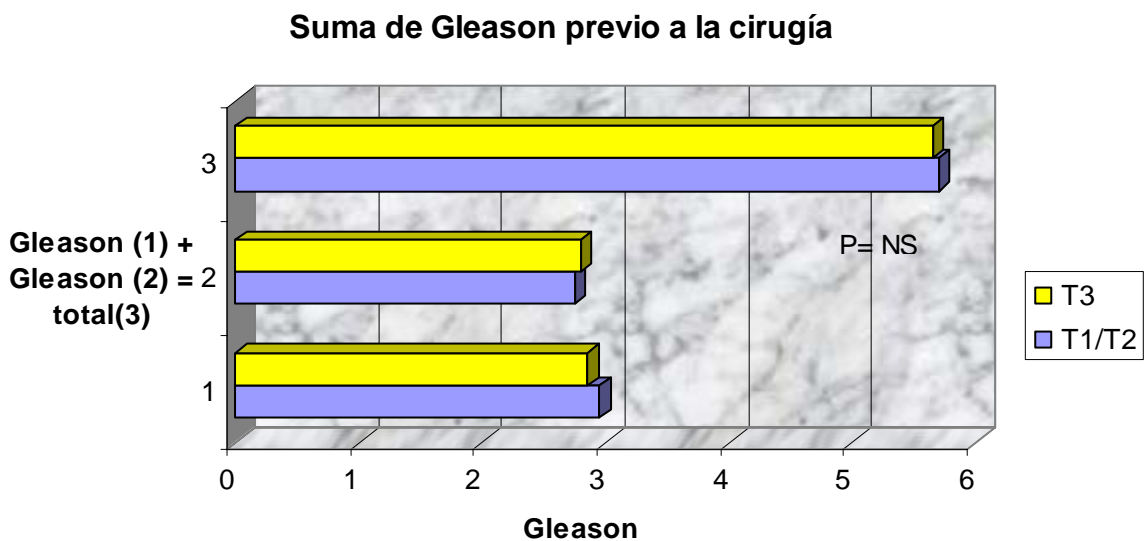
La edad promedio del grupo 1 (pT2) fue de 65.7 años (± 1.1 años) y encontramos que en los pacientes con reporte histopatológico de pT3 no fue significativo comparado con el grupo 1 ya que la edad promedio fue de 62.6 años (± 1.6 años), (P=NS)

El APE promedio previo a la cirugía que se pudo constatar en el grupo 1 fue de 10.59 ng/mL (± 1.2 ng/mL) y en los pacientes con etapa patológica pT3 fue de 10.6ng/mL (± 1.0 ng/mL) (P=NS). Se analizó de igual manera las cifras de APE solicitada cada 4 meses posterior a la cirugía radical en ambos grupos de expedientes clínicos de pacientes, en donde subdividimos el grupo pT3 en los que presentaron afección de cápsula prostática y los que presentaron involucro de vesículas seminales.

De igual manera se realizó el análisis estadístico del resultado del Gleason por aguja en ambos grupos, donde obtuvimos el siguiente resultado, Grupo 1, con promedio de suma de Gleason de 5.7 (± 0.206) y en el grupo de los pacientes en pT3 encontramos un promedio de suma de Gleason de 5.65 (± 0.209) (P=NS).

El resultado del promedio de la suma de Gleason del reporte histopatológico de la pieza quirúrgica fue en el grupo 1(pT2) de 5.9 (± 0.16) y en el grupo con pT3 fue 6.4 (± 0.169).

Se puede apreciar en el comparativo entre la biopsia con aguja y el reporte histopatológico de la pieza en el grupo 1 no es significativo y en el grupo de los pacientes con pT3 el promedio de la suma de Gleason es mayor en el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica de 0.75 (P = 0.007) (Figura.2 y Figura.3)



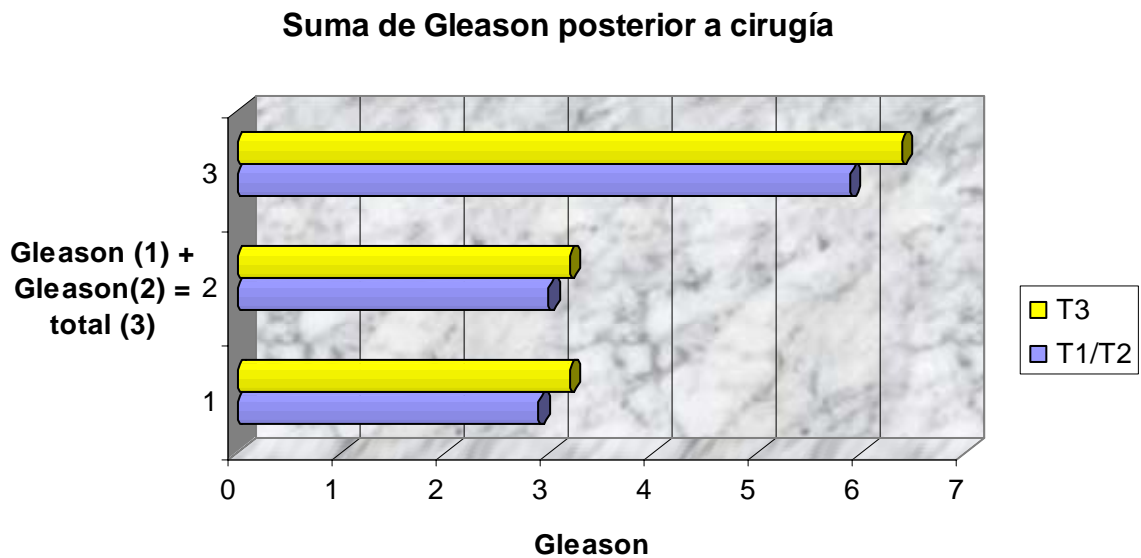


Figura 2 y 3

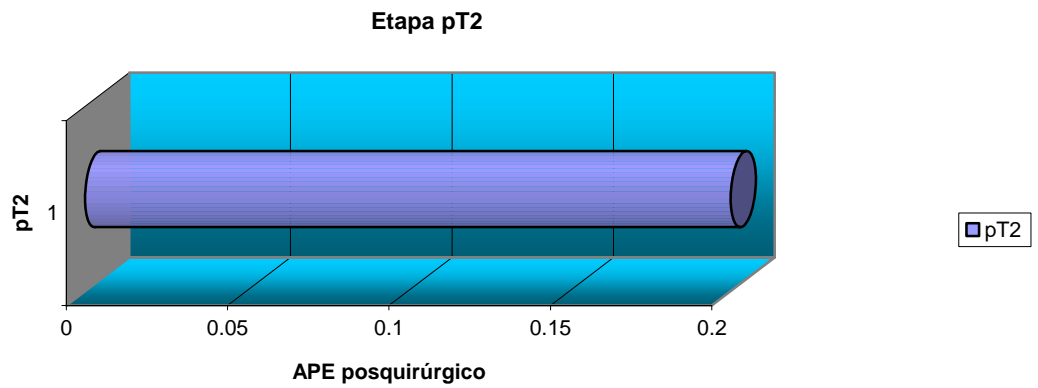
Encontramos en los expedientes clínicos de pacientes en donde el reporte histopatológico fue de pT2 un paciente presentó falla bioquímica, representado con elevación del APE (2.1 ng/mL) a los 2 años de la cirugía, tratado con bloqueo androgénico total (tratamiento adyuvante).

En el grupo en donde se reporta los pacientes en pT3, según los reportes contenidos en los expedientes clínicos 6 pacientes (35%) presentaron falla bioquímica con un promedio de 1 año de seguimiento,

(3 valores de APE) 2 pacientes en etapa pT3 con afección de cápsula prostática y 4 con pT3 involucrando vesículas seminales.

Es de mencionar que el promedio de APE posquirúrgico en el grupo 1 fue de 0.2 ng/mL (Figura 4).

Figura. 4



En el grupo de pacientes en estadio patológico pT3 los subdividimos para su análisis del APE posquirúrgico en afección de cápsula prostática e involucro de vesículas seminales como se muestra en la figura 5.

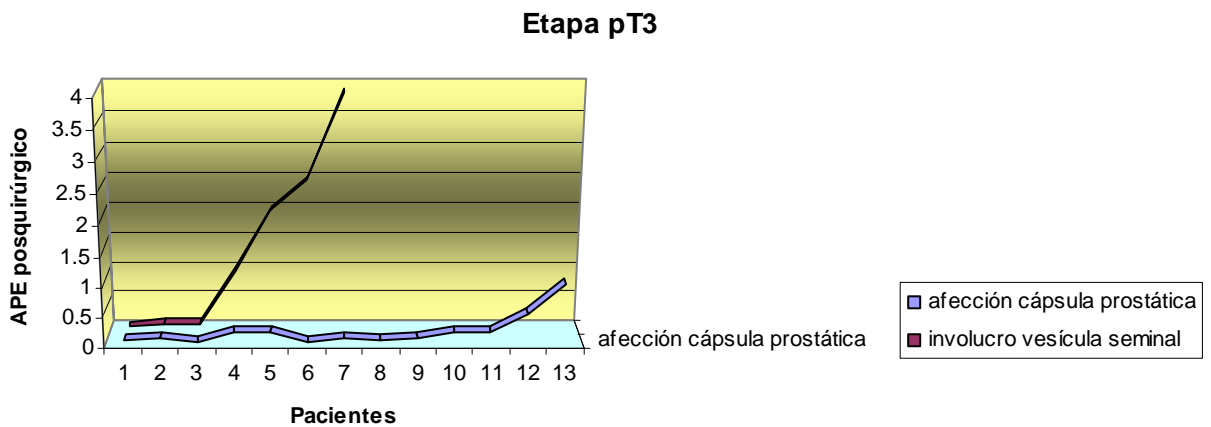


Figura 5

El valor promedio de APE en el grupo de pT3 con afección de cápsula prostática fue de 0.22 ng/mL y en aquellos pacientes con afección de las vesículas seminales el valor de APE promedio fue de 1.37ng/mL.

Los niveles de APE por arriba de 0.2 ng/mL reportados en aquellos pacientes con afección de la cápsula prostática fueron 2 uno con 0.5 y otro con 1 ng/mL. Y en aquellos pacientes en donde se presentó involucro de las vesículas seminales fueron 4; 1, 3.9, 2.5 y 2 ng/mL.

DISCUSION

El cáncer de próstata es el principal diagnóstico de cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer en varones.

La prostatectomía radical es una de las principales opciones terapéuticas para los estadios localizados del carcinoma de próstata.

En el Servicio de Urología del Hospital General de México, se comenzó a emplear este procedimiento en 1992 y se ha implementado como opción terapéutica para las etapas localizadas del carcinoma de próstata. (14)

La prostatectomía radical puede ser efectuada por vía retropúbica, perineal y laparoscópico, la elección depende de la experiencia del cirujano, en nuestro hospital se realiza por vía retropúbica.

En nuestro país, debido a la falta de información recibida por la mayoría de la población masculina, además de la falta de sintomatología dada por el padecimiento en sus etapas iniciales, un gran porcentaje de los casos se encuentran en etapas clínicas avanzadas al momento del diagnóstico.

La estadificación anatomopatológica representa el medio más fiable para predecir los resultados del tratamiento definitivo en varones con un carcinoma prostático clínicamente localizado. También es el método más objetivo y fiable para definir la evolución anatómica del tumor.

Entre los pacientes sometidos a prostatectomía radical, el grado de todo el tumor puede llegar a ser subestimado en la biopsia con aguja en cerca del 30% de los casos, y sobreestimado en 5 a 10% (4).

En nuestro estudio se aprecia en el comparativo entre la biopsia con aguja y el reporte histopatológico de la pieza en el grupo 1 no es significativo en donde ambos tanto la biopsia como el reporte de la pieza quirúrgica tienen correlación y en el grupo 2 el promedio de la suma de Gleason es mayor el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica ($P = 0.007$) pero ambos tanto el reporte de biopsia como el reporte de la pieza se catalogan como moderadamente diferenciados. Por lo anterior se puede mencionar que a pesar de que ambos grupos presentan un Gleason moderadamente diferenciados, la etapa patológica es diferente, por lo que necesitamos de diferentes factores además del Gleason para conocer el posible pronóstico y evolución de nuestros pacientes.

En este estudio en ningún paciente se realizó biopsia de las vesículas seminales, en estudios recientes indican que la biopsia de las vesículas seminales no merece la pena en la práctica clínica de rutina. Se ha visto que lo más útil es el empleo de los parámetros clínicos disponibles antes de la operación para predecir de forma definitiva la infiltración de las vesículas seminales, es decir, la combinación de APE, puntuación de Gleason y porcentaje de tumor en las muestras biópsicas o número de biopsias positivas (4).

En el estudio no se valoró la estadificación clínica debido a que es un análisis retrospectivo, esto por la gran cantidad de exploradores al realizar el tacto

rectal, a la diversidad de experiencia entre los mismos, además de ser subjetivo y a la dificultad para reconocer una infiltración tumoral extraprostática microscópica.

Los expedientes clínicos de pacientes revisados en este estudio fueron seguidos con APE, que es hasta este momento el indicador tumoral más útil de los disponibles en la práctica clínica y su uso es muy frecuente para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento del carcinoma prostático⁽⁴⁾.

Se encontró que un paciente (5%) en estadio patológico T2 presentó elevación del APE (2.1 ng/mL), a los 2 años de la cirugía, controlado con RT más hormonoterapia. En los 95% de pacientes restantes en donde el tumor fue removido en su totalidad presentaron una disminución inmediata del APE. En pacientes con cáncer limitado a la glándula en la anatomía patológica, la tasa sin recurrencia a 5 años, determinada por la medición del nivel sérico de APE es excelente (mayor de 90%).

En estudios realizados la tasa de recurrencia es máxima durante el primer año de seguimiento y luego disminuyó en forma constante después de los cinco años, lo cual indica que el fracaso tras la prostatectomía radical se debe en gran medida a la subestadificación.

Para que una operación tenga éxito, se debe resear el cáncer en su totalidad. Si el cáncer se extiende hasta los márgenes de la resección, la probabilidad de recurrencia es entre 2 y 4 veces mayor cada año de seguimiento según Hull.

Dada la falta de consenso para el manejo de cáncer de próstata T3 según Hsu en la EUA 2006 realizó un estudio retrospectivo en 127 pacientes (media 61.7 años) con tratamiento a base de prostatectomía radical más linfadenectomía

pélvica entre 1997 y 2003, en donde concluye que la prostatectomía radical es técnicamente posible y la morbilidad es comparable al T2. (12)

CONCLUSION

1- Realizando el análisis del APE de control posquirúrgico, en el grupo 1 solo un paciente que corresponde en nuestro estudio al 5% presentó falla bioquímica lo que se traduce que la prostatectomía radical en pacientes con enfermedad órgano confinada es excelente para el manejo en este grupo de pacientes.

En el grupo de los pacientes en pT3 35% de los pacientes estudiados presentaron falla bioquímica. Lo anterior demuestra que en 65% de los pacientes estudiados no han presentado falla bioquímica dentro del primer año de seguimiento (promedio).

Se subdivide posteriormente a los pacientes pT3 en dos subgrupos de pacientes uno con afección de la cápsula prostática encontrando en ellos una elevación del APE promedio por arriba del nadir siendo de 0.22 ng/mL, es decir, en estos pacientes ya se presenta falla bioquímica y en los pacientes con involucro de las vesículas seminales el APE promedio es de 1.37 ng/mL, de igual manera se presenta falla bioquímica pero esta es más pronunciada.

Por lo que es necesario efectuar estudios con mayor seguimiento y con una población mayor para demostrar el éxito a largo plazo de este procedimiento en la modalidad de primer tratamiento en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3). Pero en los resultados obtenidos se puede apreciar que el realizar prostatectomía radical en pacientes con diagnóstico de cáncer

de próstata localmente avanzado no es curativa principalmente en pacientes con involucro de vesículas seminales.

El reporte de la suma de Gleason (promedio) de la biopsia y el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica tanto en el grupo 1 como en el grupo 2 fueron catalogadas en promedio como moderadamente diferenciados,

Por lo anterior se puede mencionar que a pesar de que ambos grupos presentan un Gleason moderadamente diferenciados, la etapa patológica es diferente, por lo que necesitamos de diferentes factores además del Gleason para conocer el posible pronóstico y evolución de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Reza Ghavamian MD, Horst Zincke MD, PhD. Prostate cancer: radical retropubic prostatectomy. E medicine (series en Internet) (citado feb 2006) aproximadamente 22 p. Disponible en:[http:// www. Emedicine.com/med/Tepic 3054.htm](http://www.Emedicine.com/med/Tepic3054.htm)
2. Dirección General de Epidemiología. SSA. Sistema epidemiológico y estadístico de las defunciones. 2001(Base de datos preliminar).
3. Dirección General de Epidemiología.SSA. Compendio de cáncer 2001.
4. Programa de acción contra el cáncer de próstata. SSA. Primera edición 2001.
5. Robert E. Reiter, Jean B. deKernion. Epidemiología, Etiología y Prevención del cáncer de próstata. Campbell Urología. 8 edición, 2002 Editorial. Panamericana
6. Clínicas Urológicas de Norteamérica. Prostatectomía radical, McGraw-Hill Interamericana. 2001
7. Uetsuki H, Tsunemori H, Rikiya T, et al. Expression of novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate , Journal of Urology. 2005 ; 174: 514-518.
8. Lange PH : PROSTASCINT scan for staging prostate cancer. Urology 2001 Mar; 57(3): 4.
9. Strom SS. Wang X, Pettaway CA, et al. Obesity. Weight gain and risk of biochemical failure among prostate cancer patients following prostatectomy. Clinical Cancer Research. 2005; 11: 6889-6894

10. Meter T. Scardino, James A. Eastham. Prostatectomía radical. Campbell Urología. 8 edición, 2002. editorial Panamericana.
11. Researchers of Southwest Oncology Group : Adjuvant radiation therapy effective for T3 prostate cancer . (series en internet) (citado octubre 2005) aproximadamente 3 p. Disponible en: [http// professional . cancerconsultants.com/oncology_prostate_cancer_news.aspx?id=35276](http://professional.cancerconsultants.com/oncology_prostate_cancer_news.aspx?id=35276)
12. Dr. Bedir. Is RP a useful method for clinically localized prostate cancers with a Gleason score of 8 or greater ?. EUA(París, Francia. Abril 2006) oral session 11 Surgery for T3 / advanced disease.
13. Dr. Markus Hack. RP after neoadjuvant hormonal therapy until PSA nadir in initially unresectable prostate cancer. EUA(Paris, Francia. Abril 2006) Oral session 11 Surgery for T3 / advanced disease.
14. Dr. Chao- Yu Hsu. Treatment of clinical stage T3 prostate cancer: A surgical disease?. EUA(Paris, Francia. Abril 2006) Oral session 11 surgery for T3 / advanced disease.
15. Horst Zincke MD, Ph.D. Mayo Clinic study shows advanced prostate cancer previously considered inoperable May Be Operable, Curable. Mayo Clinic Rochester, Minn, news. April 2005.
16. Manzanilla-García HA et al. Prostatectomía radical retropúbica en cáncer de próstata. Rev Med Hosp. Gen. Mex. 2000; 63(2): 91-97.
17. Thomas J. Guzzo, Anthony D'amico, Alan J Wein, Bruce Malkowicz. Preoperative parameters, including percent positive biopsy, in predicting

seminal vesicle Involvement in patients with prostate Cancer. Journal of Urology. Feb 2006. Vol 175, 518-522.