

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO. S.S.A.

*ASOCIACIÓN ENTRE DENSIDAD DE ANTIGENO PROSTATICO Y SUS
ISOFORMAS, CON RESULTADOS DE BIOPSIA PROSTATICA, EN PACIENTES
DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO*

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

UROLOGIA

DR. MARCO ANTONIO HERNANDEZ MERINO

ASESOR DE TESIS: DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACION EN UROLOGIA



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.

AGRADECIMIENTOS

Gracias Padre y Señor por las múltiples bendiciones no merecidas.

A Mama por estar apoyando siempre incansablemente en cada tramo del camino, gracias a ti lo he logrado.

A Judith, por la paciencia y el amor, que le da paz a mi vida y me permite desarrollar mi profesión y alcanzar sueños compartidos

A Jimenita, que has sido inspiración de mi esfuerzo aun muchos años antes de nacer, y que me das la ilusión de seguir adelante, por ti, bebe todo vale la pena.

A mis médicos de base, verdaderos maestros: Dr. Carlos Viveros, Dr. Juan Lugo, Dr. Jesús Torres, Dr. Alberto Bazan, Dr. Martín Sánchez, Dr. Rodrigo Arellano, Dr. Ricardo Romero.

A mis compañero y hermanos de éste camino Dr. Paul Montero, Dr. Hector Olguín y Dr. Aldo Lopez

A toda la familia por su apoyo

INDICE

1. INTRODUCCION

- 1.1 Aspectos generales de la enfermedad, y los auxiliares para su diagnóstico
- 1.2 Justificación
- 1.3 Planteamiento del problema

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 2.1 Objetivo primario
- 2.2 Objetivos secundarios

3. HIPOTESIS

- 3.1 Hipótesis nula
- 3.2 Hipótesis alterna

4. TIPO DE ESTUDIO

- 4.1 Universo de trabajo
- 4.2 Diseño del estudio

5. VARIABLES

- 5.1 Variables dependientes
- 5.2 Variables independientes

6. DURACION DEL ESTUDIO

7. POBLACION DE ESTUDIO

- 7.1 Número de pacientes

8. CRITERIOS DE INCLUSION

- 8.1 Criterios de exclusión

9. PRESENTACION

10. REVISION DEL COMITE ETICO Y CONSCENTIMIENTO INFORMADO

- 10.1 Revisión de las consideraciones éticas del estudio
- 10.2 Consentimiento informado

11. EVALUACION DEL ESTUDIO

12. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

13. CRONOGRAMA

14. RESULTADOS

15. CONCLUSIONES

16. ANEXO I: Tablas de Referencia y Gráficas

17. ANEXO II: Bibliografía

INTRODUCCION

Consideraciones Epidemiológicas

En México, el cáncer de próstata constituye una de las primeras 15 causas de muerte en varones, registrándose 4 mil 218 decesos por esta causa en el año 2002⁽¹⁾. Si se compara con los reportes de 1999, donde fue la segunda neoplasia más frecuente, en el hombre en edad post-productiva, con 3766 defunciones y tasa de 71.7 por 100 mil en el grupo de 65 años y más; nos daremos cuenta de una tendencia a la alza en su comportamiento. ⁽¹⁾

Específicamente en el Hospital Juárez de México se tiene el reporte ocupa el sexto lugar general de frecuencia de neoplasias malignas en un estudio de revisión de 1990 a 2005. ⁽²⁾ (TABLA 1). Y en el año de 2002 se registraron 35 casos nuevos. Además en dicha revisión, se documenta predominio del adenocarcinoma moderadamente diferenciado. (Gleason 6-7). ⁽²⁾

La herencia es un factor de importancia para el desarrollo de esta patología, pero existen otros factores relacionados como la obesidad, el consumo excesivo de carnes rojas y la prostatitis infecciosa aguda.

Cerca del 95 % de los cánceres de próstata son adenocarcinomas, dentro del otro 5%; 90% son carcinomas de células transicionales, y el resto son carcinomas neuroendocrinos ("células pequeñas") o sarcomas.

Presentación clínica y evolución del Cáncer de Próstata (CP)

La mayoría de los pacientes con Cáncer Prostático (CP) en etapa inicial son asintomáticos. La aparición de síntomas, con frecuencia sugiere avance local o enfermedad metastásica. El malestar obstructivo o irritativo puede resultar por crecimiento local del tumor hacia la uretra o cuello vesical, o por su extensión directa al trigono de la vejiga.

Una vez que aparecen los síntomas, suelen ser de tipo obstructivo al flujo de la orina, y alrededor de 43% de los casos diagnosticados progresan a una retención aguda en un lapso de 18 a 20 meses.

En los pacientes no tratados la enfermedad se desarrolla hacia su fase aguda en un periodo de 5 años; 50% de ellos enfrenta diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo y 75% habrá fallecido en un lapso de 10 años.

El 85% de los pacientes con cáncer avanzado presenta progresión de la enfermedad o desarrolla diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo al cabo de 5 años, y la mayoría de ellos muere en los 3 años posteriores al diagnóstico.

La enfermedad metastásica a huesos puede causar dolor óseo. La enfermedad metastásica a huesos de la columna vertebral, que abarca la médula espinal, puede vincularse con síntomas de compresión medular, incluyendo parestesias y debilidad de las extremidades inferiores, así como incontinencia urinaria o fecal.

DIAGNOSTICO DE CANCER DE PROSTATA

El abordaje diagnóstico para este problema debe ser integral, al correlacionar los antecedentes, exploración física y estudios paraclínicos. A continuación un resumen de las características de los dos últimos.

Examen Digital Rectal. (EDR)

Tradicionalmente el examen digital ha sido el medio para diagnóstico de la enfermedad prostática. Sin embargo, el descubrimiento de una malignidad mediante EDR, en la mayoría de las veces ha escapado de la cura potencial por cualquiera de los métodos terapéuticos disponibles.

La induración prostática, si se detecta; debe alertar al médico hacia la posibilidad de cáncer y la necesidad de evaluación complementaria con Antígeno Prostático Específico (APE) y ultrasonido transrectal (USTR) y biopsia.

Cuando el EDR es realizado por un médico con experiencia, puede ser confiable, pero aun tiene limitaciones al considerar con certeza la detección, localización y extensión de un foco pequeño de cáncer prostático palpable. Las cifras de detección del cáncer prostático por EDR indicado solo por la edad del pacientes son de 1.3 a 1.7% ⁽³⁾

Las guías de la Sociedad Americana para el Cáncer, y la Asociación Americana de Urología recomiendan un EDR anual y Antígeno Prostático Específico (APE) empezando desde los 50 años para una detección temprana del cáncer prostático, y a los 40 años en hombres con factores de riesgo. ⁽⁴⁾

DATOS DE LABORATORIO

Marcadores Tumorales:

Antígeno Prostático específico (APE)

El APE ha revolucionado la habilidad para detectar Cáncer prostático. Aunque es sabido que el APE no es específico para ésta enfermedad, dado que factores coexistente como la hiperplasia prostática benigna, la instrumentación, y la infección, pueden causar elevación del APE; sigue siendo una excelente herramienta diagnóstica, cuando es indicada e interpretada cautelosamente.

Se recomienda indicarlo en hombres que llegan a la evaluación inicial con una expectativa de vida superior a 10 años y en quienes el diagnóstico de cáncer de próstata cambiaría los planes terapéuticos. ⁽⁵⁾

Se han explorado numerosas estrategias enfocadas a refinar los resultados de APE para la detección de cáncer. El objetivo es disminuir los resultados falsos positivos de la prueba. Esto podría aumentar la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba y llevar a menos biopsias innecesarias, bajar los costos y reducir la morbilidad de la detección del cáncer de próstata. ⁽⁶⁾

Los intentos por refinar el APE incluyen:

- a) APE total,
- b) Velocidad de APE,
- c) *Densidad del APE*,
- d) Rangos de referencia de APE para la edad,
- e) *Isoformas moleculares de APE*.

El nivel sérico de APE y el EDR deben ser la piedra angular en la detección oportuna del cáncer de próstata; el ultrasonido transrectal y la toma de biopsias deben ser reservados para aquellos hombres con sospecha clínica sobre la base de las pruebas anteriores. Es decir son estudios complementarios entre ellos. Así pues el EDR por sí solo, pasa por alto 40% de los tumores mientras; que el APE solo, no detecta un 23%. Sin embargo al combinarlos se detectan más del 78% de los tumores confinados a la glándula.

APE total

De acuerdo con el programa de acción para el cáncer de próstata de la Secretaría de Salud (Subsecretaría de prevención y protección de la salud), el APE se determina como normal (menos de 4 ng/ml), intermedio (4-10 ng/ml) y altamente sospechoso por arriba de 10 ng/ml. Y recomienda que estos dos últimos requieran de biopsia, ya que las 2 terceras partes de cáncer prostático se ubican en personas con resultados de 10ng/ml o más. Es importante saber que un gramo de adenoma prostático produce 0.3ng/ml de antígeno, mientras que un gramo de cáncer produce 3 ng/ml. En la clínica es importante, además de reconocer el valor absoluto anormalmente alto, pedir exámenes seriados para cuantificar la velocidad de crecimiento anual. ⁽⁷⁾

Se ha determinado que en hombres con examen rectal normal y de acuerdo con los niveles de APE, la posibilidad de presentar cáncer es de 12 a 23% con APE de 2.5 – 4 ng/ml; 25% con APE de 4.1- 10 ng/ml; y mayor de 50% con APE mayor a 10 ng/ml. De acuerdo con estos datos, se debe informar correctamente al paciente debido a que si presenta un APE mayor a 4 y biopsia negativa, puede conducir a un estado de ansiedad crónica. ⁽⁷⁾

Velocidad del APE

Dado que se considera anormal un aumento de más de 1 ng/ml/año por año es imperioso estudiar a fondo estos casos. ⁽⁸⁾

Densidad del APE

La mayoría de hombres con elevaciones de APE (más del 80 %) tiene niveles séricos en rango de 4 a 10 ng/ml. ⁽⁹⁾ En estos hombres, la razón más probable de esta elevación del APE es el crecimiento prostático, no el cáncer prostático, debido a la alta prevalencia de hiperplasia prostática benigna (HPB) en la población.

Benson y colaboradores ⁽¹⁰⁾ sugirieron que el ajuste del APE a el tamaño prostático determinado por ultrasonograma y mediante el cálculo del cociente de APE y volumen prostático podría ayudar a distinguir entre elevación del APE causada por HPB y aquella causada por cáncer prostático. La relación directa entre densidad del APE y posibilidad de cáncer prostático ya ha sido documentada ^(11, 12, 13) y una densidad de APE de 0.15 o mayor ha sido propuesta como el umbral recomendado para realizar biopsia en hombres con niveles de APE entre 4 y 10 ng/ml y sin sospecha de cáncer en el EDR o en USG TR .

La utilidad de la densidad de APE en la detección de cáncer de próstata no ha sido confirmada en todos los estudios. Catalona y colegas encontró que la mitad de cánceres detectados en hombres con niveles de APE entre 4 y 10 ng/ml y EDR o USG TR normal pudieron haber sido no detectados usando densidad de APE de 0.15 como umbral para solicitar biopsia.

Brawer ⁽¹⁴⁾ y colaboradores encontraron que la densidad del APE no realza la capacidad del nivel de APE aislado para predecir la presencia de cáncer en hombres con valores de APE de 4 a 10 ng/ml y EDR normal. El hallazgo de altas densidades de APE entre grupos de hombres con biopsias positivas (cuando se comparan con hombres con biopsias negativas), puede ser porque el cáncer de próstata es más probable de ser encontrado cuando un número constante de biopsias es tomado en un hombre con próstata de pequeño volumen, comparado con los hombres con próstata de mayor volumen. ⁽¹⁵⁾

El conflicto con los resultados con densidad de APE para predecir la presencia de cáncer ha sido tratado por Cooner. ⁽¹⁶⁾ Hay variación en la cantidad total de epitelio (productor o fuente del APE) entre próstata de tamaño similar, pero no existe algún método no invasivo que determine cuanto epitelio contribuye al total del APE.

Además existe variabilidad en la forma de los límites de la próstata usados de forma común para calcular el volumen prostático por USG. Si bien la densidad de APE es un predictor imperfecto de cáncer, es un método adicional de valoración del riesgo con utilidad potencial para apoyo psicológico de hombres con niveles de APE intermedio (4 a 10 ng/ml) con respecto a la necesidad de biopsia de próstata o de repetir la biopsia si el APE es persistentemente elevado. ⁽¹⁷⁾

La determinante más importante del APE sérico en un hombre sin cáncer es el epitelio de la zona de transición, y no el epitelio de la zona periférica de la próstata. Dado que la HPB representa un agrandamiento de la zona de transición (y los niveles de APE sérico son primordialmente reflejo de la zona histológica de transición en un hombre con HPB), el ajuste del APE para el volumen de la zona de transición (APE-ZT) podría ayudar a distinguir entre HPB y cáncer de próstata. ⁽¹⁸⁾

APE para la edad

Se sugieren determinaciones anuales de APE, pero debido al crecimiento lento del cáncer de próstata, podría hacerse hasta cada 2 años. Presenta beneficios solo cuando se realiza desde los 40-45 años de edad y hasta los 75, o hasta los 65 años si presentó determinación persistentemente bajas (entre 0.5 y 1 ng/ml). Por lo tanto la medición de APE en pacientes mayores de 75 años no tiene utilidad. ⁽¹⁹⁾ TABLA 2

Antígeno prostático libre

Se ha demostrado que el hombre con cáncer de próstata tienen una fracción mayor de antígeno prostático sérico unido a α_1 antitripsina (por lo tanto un menor porcentaje de APE total se encuentra libre) ⁽²⁰⁾, comparado con hombres sin cáncer. La diferencia en la relación del antígeno libre del total es (porcentaje de APE libre) es mayor cuando comparan hombres sin cáncer quienes tienen crecimiento prostático (HPB) con aquellos con cáncer prostático sin crecimiento prostático. Esta diferencia podría deberse a la expresión diferencial de isoformas de APE dado en la zona de

transmisión (zona de origen de HPB) comparado con la zona periférica (zona donde la mayoría de los cánceres inician)

Christensson y colaboradores ⁽²¹⁾ calcularon que la fracción del APE libre en hombres con cáncer en 18% aumentaba significativamente la probabilidad de distinguir entre sujetos con cáncer y sin cáncer comparado con el uso de APE total de forma aislada. En el rango intermedio de APE entre 4 y 10 ng /mL, Catalana y colegas encontraron que el porcentaje de APE libre proveyó independientemente información predictiva para la presencia o ausencia de cáncer, por encima de los índices clínicos que incluyen edad, APE total, resultado de Examen Digital Rectal y tamaño prostático.

Un estudio demostró que el porcentaje de APE libre de 25% podría llevar a detección del 95% de los cánceres de próstata tanto en hombres afro americanos como en caucásicos, sugiriendo que la raza podría no ser importante cuando se usa la fracción libre de APE en detección de cáncer.

Oesterling y colaboradores en un estudio multicéntrico con 413 pacientes con APE entre 2.0 y 20.0 ng/ml encontraron 225 (54%) con cáncer de los cuales 188 (46%) con cáncer localizado a la glándula. Empleando el porcentaje de la fracción libre de APE demostraron que tiene mayor utilidad en pacientes entre 3 y 10 ng/ml, para distinguir entre PIB cáncer de próstata; **así mismo establecieron como un valor de referencia 0.15** con lo que se tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 48%, incrementando el diagnóstico por biopsia a 73% y la probabilidad de tener cáncer en pacientes por arriba de este valor que no son sometidos a biopsias sextantes es de 16%.

FRACCION PROSTATICA DE FOSFATASA ACIDA

Esta fosfatasa solo se produce en la próstata, pero se eleva en etapas tardías del cáncer, cuando ya hay metástasis es positivo en el 80% de los casos. No sirve en la detección. Además tiene el inconveniente de tener falsos negativos y también falsos positivos en cáncer de páncreas, óseo, mama y en trombo embolismo

FOSFATASA ALCALINA

Se altera en metástasis ósea importante, es muy inespecífica.

BIOPSIA DE PROSTATA

Por lo general las biopsias prostáticas se obtienen bajo guía de ultrasonido transrectal en sextantes (el ápex, sección media y base de cada lóbulo). Aunque en casos de nódulo palpable prostático podría tomarse solo guiado por el tacto aunque con menos efectividad.

Su utilidad es en la detección del cáncer y no así para su estadiación.

Recientemente con el uso del APE en la detección temprana del cáncer prostático, muchos pacientes con EDR negativo y sin lesiones sospechosas por US TR son sometidos a series de biopsias sextantes, con un alto índice de falsas negativas y que requieren de dos o más sesiones de biopsia antes de hacer el diagnóstico patológico de cáncer. Con el fin de aumentar el índice de diagnóstico y disminuir el número de sesiones de biopsias, Osterling propone que el número de biopsias tomadas en cada sesión no debe ser únicamente de 6, sino el número ajustado de acuerdo a la edad del paciente o bien de acuerdo al tamaño glandular y el volumen de la lesión medida.

Las complicaciones son similares a las encontradas en las biopsias transrectales dirigidas digitalmente. El riesgo de infección del tracto urinario y sepsis, el cual es mayor con el abordaje transrectal, reduce con el uso de antibióticos profilácticos y agujas más finas.

JUSTIFICACION

Reconocer cuales son los criterios por los que se esta indicando una biopsia transrrectal de próstata, con fines de diagnóstico de cáncer prostático, puede llevarnos a esclarecer, si en la práctica clínica del Hospital Juárez de México, estamos siguiendo las recomendaciones sugeridas por los grupos de expertos. Y más identificar si esas recomendaciones son aplicables a nuestro medio.

Al asociar distintas formas de utilizar el Antígeno Prostático Especifico con los resultados de las biopsias, estableceremos la experiencia local, que servirá para normar la conducta ante casos similares en un futuro.

Si se logra limitar el número de biopsias transrrectales, a los casos que reúnen los criterios epidemiológicos, clínicos y paraclínicos, contribuiremos a disminuir morbilidad agregada y los gastos inherentes a la biopsia transrrectal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué modalidad de valoración de antígeno prostático específico esta asociada con mayor número de biopsias prostáticas positivas para cáncer prostático en los pacientes el Hospital Juárez de México?

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1 Objetivo primario

Determinar la proporción de biopsias prostáticas transrectales positivas para cáncer, tomando en cuenta la densidad del antígeno prostático y la relación entre sus isoformas y compararlos.

2.2 Objetivos secundarios

Identificar los servicios involucrados que hacen solicitud de biopsia transrectal por sospecha de cáncer de próstata.

Determinar si las biopsias transrectales realizadas en los pacientes del Hospital Juárez de México, están siendo indicadas con apego a los criterios de comités de expertos.

Y cuales han sido los resultados de estas biopsias

Identificar cuales han sido los criterios mas frecuentemente utilizados para solicitar biopsia transrectal en el Hospital Juárez de México

3. HIPOTESIS

La densidad del antígeno prostático mayor de 20 ng/cc esta asociado a mayor número de biopsias prostáticas transrrectales positivas para cáncer

3.1 Hipótesis alterna

La relación de de antígeno prostático libre menor de 0.15 está asociada a mayor número de biopsias prostáticas transrrectales positivas para cáncer

4. TIPO DE ESTUDIO

4.1 Universo de trabajo

Pacientes con expediente registrado en el Hospital Juárez de Mexico y que hayan sido sometidos a una biopsia transrectal guiada por ultrasonido

4.2 Diseño del estudio

Observacional, retrospectivo, descriptivo, de casos y controles

5. VARIABLES

5.1 Variables dependientes

Resultado de Biopsia transrectal: se refiere a la descripción microscópica de biopsia prostática emitida por el servicio de anatomía patológica, calificándose como POSITIVA: cuando se designe adenocarcinoma prostático independientemente del grado (Gleason)

NEGATIVA: cuando se designe cualquier otro diagnóstico que no sea adenocarcinoma prostático

5.2 Variables independientes

Densidad de antígeno prostático específico: se refiere al resultado de dividir el valor de antígeno prostático específico total, entre el volumen prostático valorado mediante medición de sus dimensiones y cálculo correspondiente durante el ultrasonido transrectal.

Proporción de antígeno prostático libre: se refiere a la proporción de antígeno prostático reportado como libre, con respecto al antígeno prostático total.

6. DURACION DEL ESTUDIO

Tres meses

7. POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes sometidos a biopsia transrectal por el servicio de Radiología e imagen el Hospital Juárez de Mexico

7.1 Número de pacientes

Cincuenta pacientes

8. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con expediente en el Hospital Juárez de México
Pacientes sometidos a biopsia transrectal para diagnóstico de cáncer prostático en quienes se haya determinado densidad del antígeno prostático y la relación de sus isoformas.

8.1 Criterios de exclusión

Pacientes que no hayan tenido valoración del antígeno libre
Pacientes en quienes no se haya reportado ultrasonido transrectal con medición de volumen prostático
Pacientes que no cuenten con resultado histopatológico de la biopsia

9. PRESENTACION

Al término del estudio, será presentado como trabajo de investigación en el Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Urología y en los foros pertinentes dentro del Hospital Juárez de México y publicación en la revista de la institución.

10. REVISION DEL COMITÉ ETICO Y CONSCENTIMIENTO INFORMADO

10.1 Revisión de las consideraciones éticas del estudio

Por ser estudio observacional y retrospectivo no se realizara ninguna interacción directa con los pacientes, ni ninguna acción intervencionista.

10.2 Consentimiento informado

No requiere por ser estudio observacional

11. EVALUACION DEL ESTUDIO

Por tratarse de variables cuantitativas en proporciones se aplicara Prueba de Chi cuadrada para establecer la significación estadística; y la razón de momios para establecer la relevancia clínica de los resultados

12. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

Cuidado y revisión de los expedientes clínicos solicitados
Evaluación estadística de los resultados
Publicación de los resultados

14. RESULTADOS

Se revisaron en el estudio a 66 tomas de biopsia, realizadas en 60 pacientes, dado que a 3 pacientes se les realizaron biopsias repetidas en cada caso 2, 3 y 4 sesiones respectivamente (siendo indicadas todas estas sesiones por Antígeno Prostático Específico -APE- total persistentemente elevado, y resultando todas estas sesiones negativas para cáncer prostático) TABLA 3

Solo dos pacientes no contaron con medición de APE previo a la realización de la biopsia, resultando en ambos casos negativa para cáncer. En un caso por metástasis hepática y otro por adenopatía retroperitoneal, ambos en protocolo de identificación de tumor primario y fueron estudiados por servicios diferente al de urología. Estos pacientes se excluyeron del estudio.

Los pacientes tuvieron un promedio de edad de 67.83 con rango de 35 a 90 años.

Se indicaron 44 biopsias tomando en cuenta de forma aislada elevación del APE total (13 fueron positivos para Carcinoma Prostático -CP-); en 14 pacientes, las biopsias fueron indicadas por encontrar tacto rectal sospechoso y APE elevado (5 fueron positivos para CP); en 2 por encontrar tacto rectal sospechosos y APE normal (1 fue positivo CP); se indico a 2 pacientes que ya tenían diagnóstico previo por Resección Transuretral Prostática de adenocarcinoma prostático (1 fue positivo para CP); 5 de ellas APE normal y tacto rectal normal (siendo su resultado negativo en las cuatro; 2 de esos casos se trataba de pacientes con metástasis en donde se hizo rastreo buscando algún de sitio primario) (TABLA 4)

De manera general resultaron 20 biopsias positivas para adenocarcinoma prostático en distintos grados y 44 con resultado que involucra crecimiento prostático benigno, dentro de éstas últimos, 1 biopsia con Neoplasia Intraepitelial de bajo grado y 1 biopsia con prostatitis tuberculosa. Recalcamos que dos casos se descartaron por no contar con niveles de APE.

El promedio de muestras de biopsias tomadas para los resultados positivos fue de 7.9, mientras que para los resultados negativos fue de 8.38

Al revisar los estudios de extensión para los casos positivos a cáncer encontramos que predominó el estadio clínico A con 8 casos, seguido de B1 y D2 con tres casos cada uno (TABLA 5).

Por otra parte con respecto al grado de diferenciación, encontramos predominio del adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Suma de Gleason 5- 6) con 10 casos y repartidos equitativamente 5 casos para bien y mal diferenciados (TABLA 6)

Con respecto al número de muestras tomadas en cada biopsia, se identifico que el rango para las biopsias positivas de 4 a 12 (promedio 7.9). GRAFICAS 1 y 2

Por otra parte las muestras tomadas en las biopsias negativas tuvieron rango de 5 a 12 promedio de 8.38. GRAFICA 3

No identificamos un patrón que relaciones el nivel de APE total con respecto al numero de muestras

Al ser el objetivo principal de la presente investigación establecer la asociación existente entre la *densidad del APE*, la *proporción de la fracción libre del APE* y la *positividad de Biopsia prostática para cáncer*; se excluyeron del análisis estadístico a dos casos por no contar con medición de APE en el expediente.

Al comparar la asociación de resultados positivos mediante relación de APE en su isoforma libre menor de 15% se encontró que fue positivo en 14 de 20 biopsias positivas, ($p=0.0057$; Odds Ratio o razón de momios de 5.4).

		Relación isoforma Libre de APE Menor de 0.15		Total
		Presente	Ausente	
Resultado Biopsia	Positiva	14	6	20
	Negativa	13	31	44
	Total	27	37	64

Chi-cuadrado	9.23	p= 0.0024
Con corrección de Yates	7.64	p= 0.0057

Con respecto a la proporción de biopsias positivas para cáncer tomando en cuenta la densidad de APE mayor de 0.20 ng/ cc se encontró que resultaron 16 biopsias positivas de 20 ($p= 0.0001$; Odds Ratio o razón de momios de 12).

		Densidad de APE mayor de 0.20 ng/ cc		Total
		Presente	Ausente	
Resultado Biopsia	Positiva	16	4	20
	Negativa	11	33	44
	Total	27	37	64

Chi-cuadrado	17.05	p= 0.0000
Con corrección de Yates	14.87	p= 0.0001

15. CONCLUSIONES

Dado que el presente estudio fue retrospectivo, no se tuvieron los datos con la calidad suficiente para valorar la relación directa del resultado de biopsia con el tacto rectal, y no se pudo establecer una asociación entre éstas variables.

Al comparar la relación de biopsias positivas para cáncer prostático tanto con la densidad del APE como con la proporción de su isoforma libre, encontramos que en ambos casos, su coexistencia es estadísticamente significativa. La diferencia de Odds Ratio o razón de momios (12 vs 5.4) hace que los resultados sean clínicamente significativos a favor de la densidad de APE.

Sin embargo hace falta el diseño de un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado; para intentar buscar una relación de probable causalidad entre las variables. Situación que se encuentra fuera del alcance del presente trabajo.

**16. ANEXO I :
TABLAS Y GRAFICAS**

TABLA 1 NEOPLASIAS MALIGNAS EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

Neoplasia Maligna.	1990	1993	1996	1999	2002	2005	total de casos	%
Mama	18	77	184	131	199	250	859	19.33
CaCU.	14	172	147	117	213	159	822	18.5
Endometrio.	11	11	16	11	34	26	109	2.45
Ovario.	4	19	26	9	27	29	114	2.6
SNC.	25	40	27	14	17	38	161	3.62
Próstata (G).	19	12	43	24	35	65	198	4.4
Testículo.	5	15	20	7	31	31	109	2.45
Esófago.	2	17	14	12	26	18	89	2
Estómago.	11	29	22	21	46	72	201	4.52
Colon.	21	32	40	28	60	51	232	5.2
Laringe.	0	20	24	10	20	21	95	2.1
Tiroides.	6	11	27	21	27	29	121	2.72
Vejiga.	4	19	14	12	19	25	93	2.09
Piel.	15	52	80	53	123	158	481	10.8
Tejidos blandos.	2	9	27	23	19	47	127	2.85
Ganglio.	5	21	39	42	40	58	205	4.6

Serrano B. C., Cortés G. E; Hospital Juarez de Mexico 2006

TABLA 2

Limites de APE basados en la Edad y Raza

Rangos de APE normal (ng/ml)

Edad en Décadas	Basado en 95% De especificidad		Basado en 95% de sensibilidad	
	Blancos	Afro americanos	Blancos	Afro americanos
40	0-2.5	0-2.4	0-2.5	0-2.0
50	0-3.5	0-6.5	0-3.5	0-4.0
60	0-4.5	0-11.3	0-3.5	0-4.5
70	0-6.5	0-12.5	0-3.5	0-5.5

Oesterling 1993

Morgan 1996

TABLA 3 Número de Biopsias por paciente

	Una biopsia	Dos biopsias	Tres biopsias	Cuatro biopsias
Numero de pacientes	57	1	1	1

TABLA 4 Tipos de indicacion, porcentajes de biopsias positivas para cada indicacion

INDICACION	NUMERO DE PACIENTES	BIOPSIAS POSITIVAS	PORCENTAJE DE BIOPSIAS POSITIVAS TOMANDO EN CUENTA LA INDICACION	PORCENTAJE TOMANDO EN CUENTA EL TOTAL DE BIOPSIAS (66)
APE t elevado + TR normal	43	13	30.23%	19.96 %
APE t elevado + TR sospechoso	14	5	35.71 %	7.57 %
APE t normal + TR sospechoso	2	1	50 %	1.51 %
APE normal + TR normal	5	0	0 %	0 %
RTUP positiva para CAP	2	1	50 %	1.51 %
TOTAL	66	20		

TABLA 5 ESTADIOS CLINICOS EN BIOPSIAS POSITIVAS

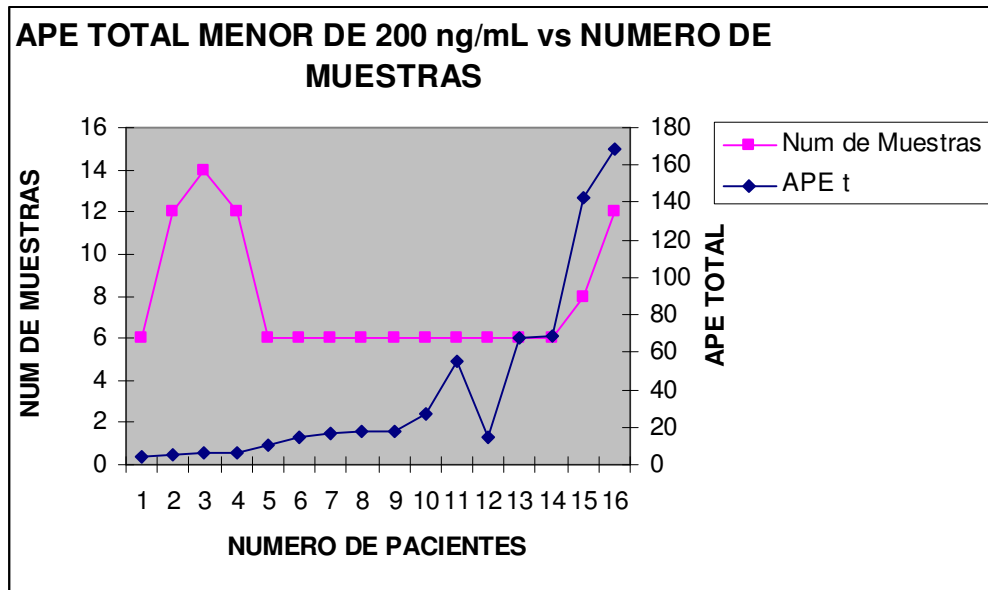
ESTADIO	NUMERO DE PACIENTES
A	8
B1	3
B2	1
C2	1
D1	1
D2	3
D3	1
NO DOCUMENTADOS	2

TABLA 6 GRADOS DE DIFERENCIACION PARA BIOPSIAS POSITIVAS

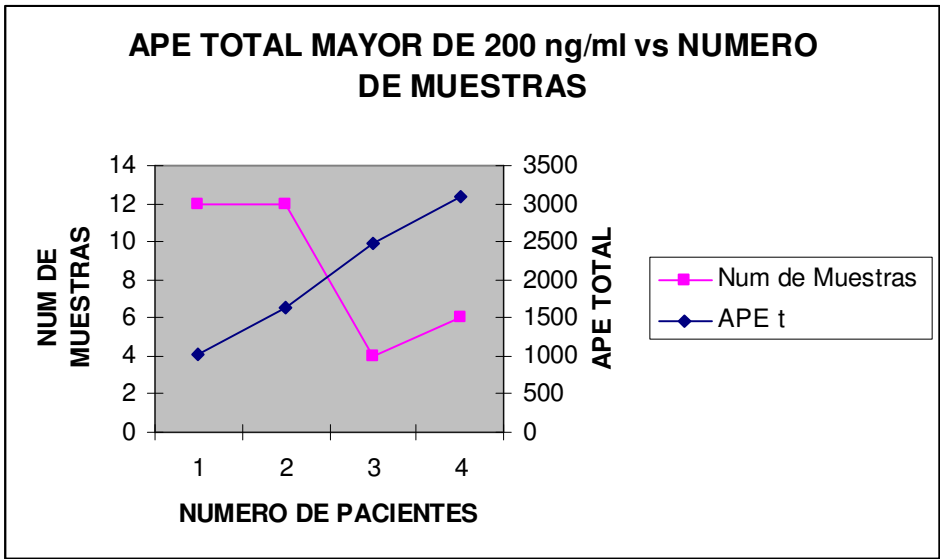
Edad	APE total	GLEASON	ESTADIO
85	5.5	5	A
57	6.16	7	A
		Adenocarcinoma bien diferenciado	
72	6.56		A
85	10.73	6	A
66	16.8	5	A
64	17.25	3	A
69	67.68	9	A
		Adenocarcinoma bien diferenciado	
82	68.69		A
82	4.22	4	B1
70	15	5	B1
73	14.7	2	B1
64	27.56	5	B2
71	168.52	5	C2
49	55.27	8	D1
73	18.2	6	D2
68	1640	7	D2
60	2482	6	D 2
58	3098	7	D3
61	143	5	Desconocido
85	1020	6	Desconocido

BIOPSIAS POSITIVAS

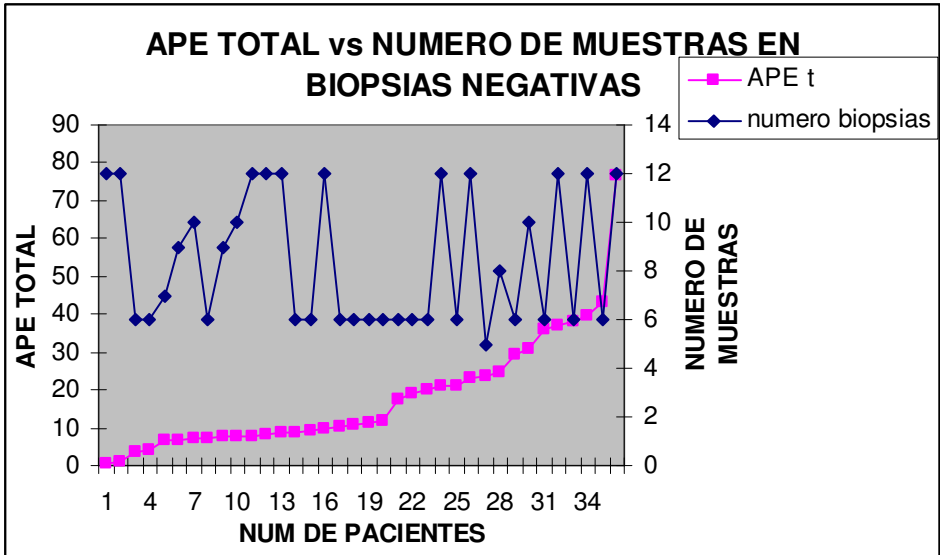
GRAFICA 1. APE total menor de 200ng/ml vs numero de muestras por biopsias positivas



GRAFICA 2. APE total mayor de 200 ng /ml vs número de muestras por biopsias positivas



GRAFICA 3. APE total vs Numero de muestras por biopsias negativas



17 ANEXO II: BIBLIOGRAFIA

1. COMPENDIO DE CÁNCER / Registro Histopatológico Nacional México / 2002 / MORBILIDAD / MORTALIDAD
2. Serrano B. C., Cortés G. E; Revisión retrospectiva de las neoplasia malignas más frecuentes en Hospital Juárez de México de 1999 a 2005. Tesis para obtener título de Especialidad en Anatomía Patológica de 2006. Hospital Juarez de México
3. Chodak GW, Schoenberg HW. Early detection of prostate cancer by routine screening. JAMA 1984;252:3261-64
- 4 Lee F, Littrup PJ. Prostate cancer: comparison on transrectal US and digital rectal examination for screening. Radiology 1988; 168:389-94
5. Catalona WJ, Scardino PT, Richie JP. Comparison of digital examination and serum prostate specific antigen in early detection of prostate cancer: results of multicenter clinical trial of 6630 men. J Urol 1994;151:1283-1290.
6. Carter HB Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease JAMA 1992;267:2215
7. Programa de accion: Cancer de Próstata . Secretaría de Salud, Subsecretaria de Prevencion y Proteccion de la Salud Mexico DF 2001 pp 23- 24
8. Carter H. A PSA threshold of 4 ng/ml for early detection of prostate cancer: the only rational approach 50 years old and older . Urology 2000;55: 796-9
- 9 Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994b;151:1283.
10. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al: Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 1992a;147:817.
- 11 Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al: Prostate-specific antigen density (PSAD): Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am 1993;20:653.
- 12 Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al: Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology 1994;43:44

13 Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, et al: Use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in diagnosis of prostate cancer in community based urology practice. J Urol 1994;151:88.

14. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, et al: The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. J Urol 1993;150:369

15. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al: The influence of prostate size on cancer detection. Urology 1995;46:831..

16 Cooner WH: Editorial: Prostate cancer. J Urol 1994;151:103.

17. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, et al: Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. J Urol 1996;56:428.

18 Kalish J, Cooner WH, Graham SD: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology 1994;43:601.

19. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993;270:860.

20. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, et al: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with α -1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. Lancet 1994;344:1594.

21. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al: Serum prostate-specific antigen complexed to alpha1-antichymotrypsin as an indicator of pr