



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR HUMANO (VEGFH) EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA SIN TRATAMIENTO Y SU CORRELACIÓN CON EL GRADO HISTOPATOLÓGICO DE GLEASON.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

P R E S E N T A :
Dr. David Ramírez Sosa

ASESORES:
Dr. Manuel Vadillo Buenfil
Dr. José Arturo Gayosso Rivera



MÉXICO , D.F , 2012.



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.

INDICE

	Páginas
Título	2
Firmas	3
Resumen	4
Introducción	6
Material y métodos	21
Resultados	24
Discusión	36
Conclusiones	40
Bibliografía	42
Anexos	47

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Especialidades CMN “La Raza”

Dr. Manuel Vadillo Buenfil

Jefe del Depto Clínico de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Especialidades CMN “La Raza”

Dr. David Ramírez Sosa

Tesista

Número de registro en el comité local de investigación

F-2007-3501-8

RESUMEN

NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR HUMANO (VEGFh) EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA SIN TRATAMIENTO Y SU CORRELACIÓN CON EL GRADO HISTOPATOLÓGICO DE GLEASON

Objetivo: Determinar las concentraciones séricas del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGFh) en los pacientes con cáncer de próstata , vírgenes de tratamiento y correlacionarlos con el grado histopatológico de Gleason.

Material y métodos: Diseño observacional , prospectivo , transversal , abierto en pacientes del Departamento Clínico de Urología , para la determinación de los niveles séricos de VEGFh y hacer su correlación con el grado histopatológico de Gleason, en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Antonio Fraga Mouret “La Raza” durante el periodo de agosto a diciembre de 2010.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva, chi cuadrada

Resultados: No hubo correlación entre los niveles de VEGF y el grado histopatológico de Gleason , ni entre APE y grado de Gleason , encontrándose niveles séricos de VEGF elevados de forma importante en el subgrupo de pacientes con escape tumoral.

Conclusiones: Los niveles de VEGF y el grado histopatológico de Gleason en los pacientes con cáncer de próstata vírgenes de tratamiento no tienen correlación estadísticamente significativa , encontrando una elevación de VEGF significativa en los pacientes con escape tumoral metastásico, por lo que debe haber más estudios diseñados para determinar si VEGF puede ser tomado como factor pronóstico o marcador de invasividad de la enfermedad.

Palabras clave: Cáncer de próstata, factor de crecimiento endotelial vascular, grado histopatológico de Gleason.

SUMMARY

SERUM LEVELS OF HUMAN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (hVEGF) IN PATIENTS WITH UNTREATED PROSTATE CANCER AND ITS CORRELATION WITH THE HISTOPATHOLOGICAL DEGREE OF GLEASON.

Objective: To determine serum levels of human vascular endothelial growth factor (hVEGF) in treatment-naive patients with prostate cancer , and correlation with its histopathologic grade of Gleason.

Material and Methods: Prospective, observational, cross desing, open study, of patients of Urology Clinical Department, for the determination of serum levels of human vascular endothelial growth factor (hVEGF) and its correlation with histopathologic grade of Gleason, via software SPSS and chi-square tests, in the Clinical Department of Endocrinology, Hospital de Especialidades of the Centro Médico Nacional Antonio Fraga Mouret “La Raza”, during the period of August to December of 2010.

Statistical analysis: Descriptive statistics.

Results: There was no correlation between VEGF levels and Gleason histological grade, and between PSA and Gleason score, serum levels of VEGF found significantly higher in the subgroup of patients with tumor escape.

Conclusions: The levels of VEGF and pathological Gleason grade in prostate cancer treatment-naïve patients have no statistically significant correlation, found a significant elevation of VEGF in patients with metastatic tumor escape, so further studies should be designed to determine whether VEGF can be taken as a predictor or as a marker of invasiveness of the disease.

Keywords: Prostate cancer, vascular endothelial growth factor, Gleason histological grade.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

El cáncer de próstata (CaP) en México ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de las neoplasias en los varones, después del cáncer de piel, con una tasa de 71.7/100,000 habitantes en México en mayores de 65 años¹. Actualmente de acuerdo con el Registro Nacional Mexicano de Neoplasias Malignas, el cáncer de próstata ocupa el segundo lugar como causa de muerte en varones, con 3,766 defunciones por año, el grupo más afectado corresponde a los hombres mayores de 65 años de edad diagnosticados por lo general en etapas avanzadas¹. Conforme la población envejece el número de nuevos casos se espera que aumente, mientras el 90% de los cánceres de pulmón se atribuye al tabaquismo, los cánceres de próstata y colon se relacionan más con el grado de envejecimiento. En el mundo, se estima que hubo 782,600 nuevos casos y 254,000 muertes por cáncer de próstata en 2007². La mortalidad ha ido en descenso en varios países desarrollados; que se atribuye a un mejor tratamiento y a sistemas de detección temprana. En contraste, la mortalidad ha aumentado en algunos países asiáticos (Japón, Singapur), probablemente por aumento en el consumo de grasa animal, obesidad y sedentarismo². La tasa de supervivencia a 5 años en el cáncer de próstata regional o localizado es de casi 100%, sin embargo, cuando ya hay metástasis al diagnóstico la tasa puede disminuir a 32%. La incidencia incrementa conforme avanza la edad; así, 37% de los casos son en <65 años de edad y el resto son mayores de esta edad. En cuanto a la prevalencia, se desconoce, pero estudios en autopsias han mostrado la relación con el envejecimiento, 10.6% de 50 a 59 años, 43% de 80 a 89 años y hasta 83% en el grupo de 90 a 99 años de edad. También hay influencia genética ya que si los afectados son el padre y abuelo el riesgo se eleva 9 veces.

Fisiopatología del cáncer de próstata.

Nuestra comprensión está lejos de ser completa. Múltiples factores genéticos parecen necesarios para que la conducta del cáncer sea agresiva. Los tumores de bajo grado (p. ej. tumores alta o moderadamente diferenciados) tienden a tener un curso más prolongado. En contraste, los tumores de alto grado, progresan más rápido en dar metástasis³. Un análisis combinado de 828 pacientes de 6 estudios no aleatorios encontró que los tumores alta o moderadamente diferenciados permitieron una tasa de supervivencia específica de la enfermedad a 10 años de 87%; pero los pobremente diferenciados sólo de 34%.

Es un cáncer hormonodependiente, debido a que más del 95% son adenocarcinomas. Sólo 5% son transicional, escamoso o endometroide, estos derivan de los conductos y por lo tanto son hormono independientes³. Sólo 1% son sarcomas. La hiperplasia prostática benigna (HPB) se desarrolla principalmente en la zona transicional. El cáncer de próstata se presenta 70% en la zona periférica; 15-20% en la zona central y 10-15% en la zona de transición⁴. La mayoría de los casos son multifocales (p. ej. múltiples clones malignos independientes en la misma glándula) y típicamente de diferentes grados. Por esto, no se puede saber las características globales de un carcinoma identificado en una biopsia hasta que se examina completamente la glándula (escala de Gleason). Los sitios más frecuentemente afectados por metástasis después de los ganglios pélvicos (obturadores e ilíacos), es hueso, columna sacra, crestas ilíacas, columna lumbar, columna dorsal y cráneo principalmente.

Muchos factores de crecimiento intervienen en el desarrollo y proliferación de estas neoplasias junto con las hormonas sexuales, en especial la testosterona. En la actualidad hay gran enfoque en los diferentes mecanismos que actúan en estos tumores como el factor de crecimiento fibroblástico-bH (FGF-bH) así como en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que participan tanto en proliferación, agresividad, así como en los mecanismos de metástasis, y también se han visto envueltos en los fenómenos de apoptosis⁵. El principal mecanismo mediante el que influyen estos factores de crecimiento es la angiogénesis, a

través de la neovascularización en estas neoplasias. La angiogénesis es controlada por un balance entre factores de crecimiento estimulatorios y otros inhibitorios endógenos. Actualmente se han encontrado los “ Quantitative Trait Loci ” (QTLs) que controlan la angiogénesis inducidas por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se han identificado áreas de los cromosomas 4 , 3 , 15 y 18. Estos nuevos QTLs llamadas AngFq1 , hasta el AngFq4 controlan la angiogénesis del factor de crecimiento fibroblástico - bh y son diferentes a las encontradas para los VEGF QTLs. Estas diferencias en estas regiones pueden influir individualmente para la angiogénesis relacionadas con diversas patologías como lo son el cáncer , degeneración macular , aterosclerosis y artritis reumatoide⁶⁻⁹. Estudios preclínicos han demostrado que la terapia antiangiogénica se relaciona con la disminución en la microvasculatura , el volumen tumoral y el desarrollo de metástasis. Así mismo , se han observado en modelos animales que la terapia a base de anticuerpos anti - VEGF o la terapia hormonal que inhibe la expresión de VEGF resulta en una citorreducción importante del cáncer prostático , disminuyendo las metástasis y la angiogénesis¹⁰. Por otro lado , se ha encontrado que la expresión de VEGF y c - met incrementan el grado y el estadio del tumor mientras que el FGF - bh incrementa sólo el estadio del tumor. Estos efectos los realiza probablemente al aumentar la densidad microvascular del carcinoma prostático¹¹. Estos factores de crecimiento no solo se han apreciado en el cáncer de próstata sino también en otras neoplasias como el cáncer de mama en el cual las micrometástasis pueden estar presentes en la médula ósea y por acción de estos factores en cualquier momento pueden activarse; estas micrometástasis son resistentes a la quimioterapia en los pacientes con cáncer de mama¹². El VEGF en el cáncer de mama , ha tratado de bloquearse mediante distintos fármacos , entre ellos los bifosfonatos pero al parecer los resultados obtenidos hasta el momento no han sido concluyentes , incluso se ha pensado que el descenso de VEGF puede utilizarse como un marcador en la supervivencia de los pacientes con esta neoplasia¹³. Strohmeyer D y cols¹¹ obtuvieron la expresión del FGF – bh , VEGF , y el c - met y su correlación con la densidad microvascular y su progresión en el cáncer de próstata , estudios realizados por medio de

inmunohistoquímica ; sus resultados fueron correlacionados con el grado histopatológico y estadio de la neoplasia , concluyendo que VEGF , FGF - bh y c - met incrementan el grado y estadio de la enfermedad. Estos nuevos factores de crecimiento , sobre todo los angiogénicos exacerban el mal pronóstico de los pacientes con cáncer avanzado de próstata en estadio D2 (ver clasificación de Whitmore – Jewett en anexos) , entre ellos en esta etapa , también encontramos al EGF (factor de crecimiento epidérmico) , la somatostatina , bombesina / GRP , IGF – I (factor de crecimiento insuinoide tipo I) , y el IGF – II , entre otros.

Las estrategias terapéuticas en lo referente a antiangiogénesis , incluyen hasta ahora , el desarrollo de inhibidores endógenos de la misma , agentes que prevengan la degradación de la membrana basal o la membrana extracelular , agentes que interfieran con la acción angiogénica y moléculas inhibitoras de los receptores de los factores angiogénicos como pudieran ser los análogos citotóxicos (hormonas acarreadoras de un quimioterápico altamente dirigida como la doxorubicina y el fluracilo a los sitios tumorales que presenten receptores específicos a la hormona a utilizarse o bien de otros análogos hormonales que modifiquen a estos receptores en especial los factores de crecimiento ya mencionados)¹⁴⁻¹⁸.

El sistema de Gleason (ver anexos) es el método más utilizado para analizar el grado histológico de diferenciación. La escala de Gleason va del 2 al 10, siendo 2 el cáncer menos maligno. En general el Gleason 2-4 tiene buen pronóstico; del 5 al 7 tienen pronóstico intermedio y del 8 al 10 el pronóstico es peor. La puntuación Gleason es importante porque determina pronóstico y evolución. Según el puntaje del TNM se plantea el tratamiento.

El antígeno prostático específico (APE) es una glucoproteína de cadena única (33 kDa), su función es la licuefacción del coágulo seminal a través de la hidrólisis de la proteína semenogelina , se expresa en células normales, inflamatorias, prostatitis, hiperplasia prostática benigna (HPB) y CaP. Un resultado anormal es que el PSA se eleve más de 1 ng/ml/año. Cuando el APE se encuentra entre 2.4 y 4.0 ng/ml la posibilidad de cáncer es de 12-23%, cuando se eleva entre 4.1 y 10.0

ng/ml el riesgo incrementa a 25%, y cuando es mayor de 10 ng/ml la posibilidad sube hasta 50%. Un valor de APE mayor de 50ng/ml, sugiere cáncer con metástasis a distancia. La relación entre el APE libre y el APE total debe ser mayor de 25%, cuanto menor sea ésta relación, mayor es la probabilidad de cáncer, si es menor del 10% sugiere cáncer¹⁹.

El gammagrama óseo detecta metástasis 6 meses antes que una radiografía. Es positivo cuando se ve más de 30% de remplazo óseo en un área mayor de 5cm.

La densidad del APE se determina con el volumen prostático ecográfico/valor del APE (cuando es mayor de 0.15 se recomienda biopsia de próstata) y la velocidad del APE o aumento anual del APE mayor de 0.75 ng/ml, igualmente se aconseja biopsia.

En México se recomienda medir el antígeno prostático específico (APE) y tacto rectal (TR) a partir de los 50 años. Y a partir de los 40 años si existen antecedentes familiares directos de cáncer de próstata.

Mecanismos implicados en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata.

La testosterona es el principal andrógeno circulante en hombres. En la próstata, la testosterona funciona como prohormona, es convertida en dihidrotestosterona (DHT) en el estroma y células basales por la 5 α reductasa (5AR) (enzima intracelular presente en próstata, hígado y piel). En suero, la relación T: DHT (testosterona: dihidrotestosterona) es aproximadamente de 10:1; ésta relación se invierte en la próstata. La DHT es el principal andrógeno prostático y juega un papel esencial en el desarrollo normal de la próstata y crecimiento prostático. La dihidrotestosterona tiene una afinidad 10 veces mayor que testosterona por el receptor de andrógenos (AR). Tiene distintas funciones de acuerdo a la etapa del desarrollo del individuo. In útero tiene rol en la diferenciación de los genitales externos masculinos y crecimiento de la próstata. La 5 α reductasa (5AR) tiene 3 isoformas identificadas hasta el momento, La 5 α reductasa tipo 3 se ha encontrado específicamente en las células del CaP hormono – refractario, con expresión pequeña o ninguna en los órganos de un adulto sano, parece jugar un

rol en el crecimiento y progresión del CaP hormono-refractario. La actividad de la 5AR varía en los grupos étnicos, y es mayor entre los grupos étnicos con mayor tasa de cáncer de próstata²⁰.

Vías implicadas en la progresión y crecimiento del cáncer de próstata

El desarrollo y progresión del cáncer de próstata es un proceso complejo que implica interacciones entre vías de señalización mediadas por el receptor de andrógenos (RA) y vías de señalización mediadas por receptores tirosincinasa (RTK). Los componentes moleculares de estas vías incluyen señalización celular, reguladores del ciclo celular, moléculas de apoptosis/sobrevida, y factores angiogénicos y metastásicos²¹.

Señales diana: receptor de andrógenos (RA), receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR), receptor de los factores de crecimiento insulinoideos (IGF-R), traductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), B – catenina, TLR.

Reguladores del ciclo celular: cinasa dependiente de ciclinas (CDK – ciclina), inhibidor de CDK (CDKI), retinoblastoma (Rb-E2F); telomerasa.

Apoptosis/sobrevida celular: Factor nuclear Kappa β (NFK – β), ATM-Chk $\frac{1}{2}$.

Factores angiogénicos/metastásicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), HF 1 α , MMP, activador de urocinasa plasminógeno (UPA).

La señalización del RA juega un rol pivote tanto en el crecimiento del cáncer de próstata como en el desarrollo de resistencia hormonal y relapso-recaída de la enfermedad. La DHT se une al RA, el complejo DHT-RA se transloca al núcleo y se activa la transcripción de genes de respuesta a andrógenos.

La DHT estimula la función de las células epiteliales prostáticas, promoviendo el crecimiento epitelial e inhibición de la muerte celular. El RA se expresa en toda la

progresión del CaP, y su progresión persiste en pacientes con enfermedad refractaria a hormonas⁴. La evidencia sugiere que los siguientes procesos que implican al RA contribuyen en la progresión del CaP: a) alteración de eje normal de andrógenos por disregulación de la actividad de RA por cascadas de transducción de señal; b) cambios en la expresión de co-reguladores del RA y c) mutaciones del RA que permiten que sea activado por ligandos en adición a la testosterona y DHT, así contribuyendo potencialmente a la independencia hormonal o de andrógenos.

Factores de crecimiento y vías de señalización mediadas por receptores de tipo tirosincinasas (RTK) contribuyen al desarrollo y progresión del cáncer de próstata por interacciones con la señalización distal del RA, así como por vías independientes a las del RA.

Antecedentes específicos:

En la actualidad existen nuevos marcadores de invasividad, agresividad y mal pronóstico que nos indican rápidamente la existencia de metástasis, entre ellos están la leptina, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 (FGF-2) entre otros. Sobre la base de la evidencia de datos preclínicos y clínicos que apoyan el papel de VEGF en el desarrollo temprano del cáncer de próstata, también se hipotetiza que los niveles circulantes de VEGF funcionan como un marcador de la progresión del cáncer de próstata.

Rol del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el cáncer de próstata.

En la era de la medición del antígeno prostático específico (APE), el tamizaje del cáncer de próstata (CaP) ha llevado a un incremento en su incidencia. Sin embargo, la falta de sensibilidad y especificidad del APE como prueba de diagnóstico genera gran preocupación; más aún el desarrollo de programas de detección ha incrementado el tema de la estadificación del CaP para determinar decisiones terapéuticas. La necesidad de una mejor detección y óptima estadificación del CaP subraya la necesidad de nuevos marcadores biológicos.

El crecimiento del CaP como el de muchos tumores sólidos, depende de la angiogénesis. Así, las proteínas proangiogénicas son un campo de investigación y un área prometedora de nuevas terapias. El VEGF originalmente conocido como factor de permeabilidad vascular, es una de las mejor caracterizadas proteínas proangiogénicas²¹. La expresión del gen de VEGF se activa por el complejo de transcripción del factor hipoxia-inducible en respuesta a cambios en la tensión de oxígeno. La inducción de VEGF en tejidos hipóxicos, resulta en un incremento en el flujo sanguíneo²².

Varios investigadores han estudiado el valor de VEGF como prueba de tamizaje del CaP, como herramienta de estadificación y como diana terapéutica contra el CaP²³.

Isoformas de VEGF.

VEGF es la citocina más prominente responsable de la diferenciación de las células endoteliales, migración, proliferación, formación de tubos, y ensamblaje de los vasos. Estimula la angiogénesis, pero también tiene otras muchas funciones. Se produce en una gran variedad de tipos celulares. Tiene 5 isoformas generadas por empalme alternativo (alternative-splicing) en un sólo gen. VEGF- A, VEGF – B, VEGF – C, VEGF-D y VEGF-E. VEGF-A es considerada la forma más importante en tejidos tumorales. Hay 3 receptores de tipo tirocincinasa (RTK) de VEGF, el VEGFR – 1, VEGFR – 2, y VEGFR – 3, los primeros 2 se unen a VEGF-A. La

proliferación y diferenciación celular endotelial inducida por VEGF es mediada por el receptor VEGFR-2²⁴.

Rol de VEGF en la densidad de la microvasculatura en la próstata.

La castración disminuye el número de células endoteliales y la proliferación celular endotelial en la próstata, lo que sugiere una regulación de la angiogénesis por los andrógenos. Estudios que han medido la densidad de la microvasculatura en varios tumores han sugerido una correlación entre angiogénesis y la agresividad biológica; entre ellos el CaP. Así, se sugiere que la densidad de la microvasculatura pudiera ser usada como un marcador pronóstico en el CaP. La ausencia de RA en las células endoteliales indica que el efecto de los andrógenos sobre la vasculatura probablemente es mediado por células epiteliales o estromales. Varios factores de crecimiento que están presentes en la próstata pueden ser potencialmente regulados por andrógenos. El VEGF se expresa en las células próstáticas glandulares. El interés en VEGF en el CaP viene de la observación de que los andrógenos regulan la expresión de VEGF, no solo en la próstata normal, sino también en el CaP. La castración disminuye la expresión de VEGF y disminuye la densidad de la microvasculatura en tejidos de CaP en las ratas. La privación de andrógenos disminuye la expresión del ARNm del VEGF en las líneas celulares del CaP en humanos.

En un estudio de 60 pacientes con CaP y 64 con HPB, de Stefanou et al²⁵, se encontró que la angiogénesis fue mayor en CaP, más aún, la densidad de la microvasculatura se asocia con la expresión de VEGF. Se detectó inmunorreactividad para VEGF en el 100% de los casos de CaP, y sólo en 81% de los que tenían HPB. En conjunto, estos datos sugieren que VEGF, así como la angiogénesis juegan un papel importante en la progresión temprana del CaP. Sin embargo, la regulación de la angiogénesis es compleja, ya que involucra muchos factores angiogénicos e inhibidores de la angiogénesis. Ultimadamente una mayor

comprensión del sistema de VEGF aportará un mayor conocimiento acerca del crecimiento del CaP.

Valor diagnóstico del VEGF.

El VEGF producido en los tejidos prostáticos normales puede contribuir sustancialmente en sus niveles plasmáticos, especialmente en las etapas tempranas del CaP. Para determinar que tanto la próstata y el CaP localizado contribuyen en los niveles sistémicos del VEGF, George et al²⁶ midieron el cambio en los niveles de VEGF antes y después de la prostatectomía radical en 86 pacientes con CaP clínicamente localizado. El nivel de VEGF disminuyó significativamente de 49.8 preoperatorio a 39.1 posoperatorio. Concluyéndose que la próstata por sí misma es una fuente significativa de VEGF y que los niveles elevados de VEGF podrían reflejar la producción prostática de VEGF²⁶.

El valor diagnóstico de VEGF en pacientes con sospecha de CaP continua siendo tema de debate. Algunos, pero no todos los estudios han encontrado correlación entre los niveles circulantes de VEGF y CaP (tabla 17 en anexos).

Los estudios siguen una correlación entre los niveles plasmáticos de VEGF y CaP. Sin embargo, los sanos no fueron sometidos a biopsia, sólo por tacto rectal y un APE normal, lo que da sesgo. Otros estudios no han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Otros investigadores como Lin y cols²⁷ han estudiado los polimorfismos en el gen de VEGF. El polimorfismo más frecuentemente visto es Bst UI (C o T) localizado en el nucleótido río arriba -460th del gen de VEGF; Li comparó este polimorfismo en 96 pacientes con CaP y 119 sanos. Su reporte fue una diferencia significativa en la distribución del gen de VEGF entre ambos grupos. El genotipo homocigoto TT fue el más común encontrado en CaP. Esto sugiere que los polimorfismos C/T

del gen de VEGF pueden ser usado como un marcador de tamizaje genético para CaP.

La utilidad de VEGF como marcador de CaP local sigue en investigación. Aunque los niveles de VEGF aumentan en CaP clínicamente localizado su valor clínico como test de tamizaje aún no ha sido clarificado.

Valor pronóstico de VEGF.

Algunos autores creen que puede ser usado como marcador pronóstico para estadificación preterapéutica.

Duque y cols²⁸ reportó una tendencia en los niveles de VEGF a ser mayores conforme es mayor el grado de Gleason en los especímenes de prostatectomía radical. Más aún, los pacientes con APE >20 ng/ml tienen niveles significativamente mayores de VEGF comparado con los que tienen niveles menores de APE. Estos datos coinciden con los de Shariat²⁹ quien encontró en 215 pacientes con PR que el VEGF fue significativamente elevado en pacientes con Gleason de 7 o mayor y/o extensión extraprostática. También los niveles de VEGF preoperatorio se asociaron con compromiso de nódulos linfáticos. En el análisis multivariado, los niveles preoperatorios de VEGF se asociaron con progresión bioquímica después de la cirugía. Esto sugiere que los niveles de VEGF preoperatorios pueden mejorar la identificación temprana de pacientes que se presenten con nódulos linfáticos metastásicos. Este marcador puede ayudar a los cirujanos a evitar a los pacientes de cirugías innecesarias o a realizar linfadenectomías extensas, las cuales han sido sugeridas como curativas en el caso de que haya metástasis de ganglios de bajo volumen (tabla 18 en anexos).

La expresión de VEGF o de su receptor VEGFR en tejido prostático maligno también ha mostrado estar directamente asociado con el grado de Gleason tumoral, metástasis a ganglios, y sobrevida libre de progresión. Uno de los mecanismos que lleva a metástasis ganglionar es la formación de vasos linfáticos dentro del tumor. Las isoformas VEGF-C y VEGF-D se asocian con angiogénesis de vasos linfáticos; sus efectos son vía VEGFR-3. El número de vasos que

expresan VEGFR-3 aumenta cuando el tumor expresa VEGF-C. Estos resultados han sido confirmados por varios autores. Li³⁰ en 640 prostatectomías radicales midió VEGFR-3. CaP con mayor nivel de expresión de VEGFR-3 fue más frecuentemente asociado a mayor grado de Gleason, con mayor nivel de PSA y metástasis linfáticas; no se encontró asociación con extensión extracapsular, estado de los márgenes quirúrgicos, invasión de las vesículas seminales o estadio patológico. Más aún, la sobrevida libre de recurrencias a 5 años fue significativamente mayor en pacientes con baja expresión de VEGFR-3 que los que tenían alta expresión del receptor (77.3 vs 69.6; $p = 0.037$). Estos hallazgos sugieren que la expresión de VEGF y VEGFR en las células de CaP se asocian con agresividad de la enfermedad³¹.

Impacto terapéutico de VEGF.

La evidencia ha mostrado que la expresión de VEGF se asocia con metástasis. Pacientes con CaP metastásico tienen mayores niveles de VEGF. Dai³² mostró en un modelo in vitro que VEGF promueve la lesión en sitios de metástasis óseas de CaP. La importancia de VEGF en metástasis ha sido demostrada en modelos animales usando anticuerpos neutralizantes. Ac monoclonales anti-VEGF inhiben el crecimiento y desarrollo de metástasis del tumor del CaP humano en ratones. Al incrementar la hiperpermeabilidad de los vasos, proliferación celular y migración de células endoteliales, VEGF facilita la entrada de células tumorales en la circulación y así el desarrollo de metástasis a distancia.

Aunque la ablación androgénica y las terapias hormonales secundarias son efectivas en el tratamiento del CaP metastásico, las opciones para la enfermedad hormonal refractaria son limitadas. La QT ha mostrado incrementar la calidad de vida de pacientes sintomáticos, pero el beneficio en cuanto a la sobrevida es controversial. Anticuerpos monoclonales contra VEGF o VEGFR-2 inhiben el crecimiento tumoral y las metástasis en los modelos animales. Por ejemplo SU5416 es un inhibidor competitivo de VEGFR – 2, está molécula inhibe la fosforilación de VEGFR-2 estimulada por VEGF y la proliferación de células endoteliales in vitro. Otras estrategias consisten en suprimir la síntesis de VEGF;

usando ARNi (ácido ribonucleico de interferencia) para bloquear la síntesis de VEGF, Takei y cols³³ inhibieron exitosamente la secreción de VEGF y llevando así a una potente supresión de crecimiento tumoral en su modelo de xenoinjerto. Así mismo Kohno y cols inhibieron el crecimiento tumoral y VEGF en cáncer de ovario en ratas³⁴. Ellos concluyeron que el bloqueo de VEGF mediante ARNi puede representar una nueva opción terapéutica. Los recientes avances de la comprensión de cómo el sistema de VEGF está involucrado en las metástasis del CaP pueden dar más estrategias de tratamiento efectivas para pacientes con enfermedad hormonal refractaria. Sin embargo, el beneficio clínico de estas nuevas moléculas está aún por ser demostrado.

Tratamiento del cáncer de próstata.

El tratamiento depende del estadio TNM y de la edad, estadios T1 y T2 tempranos, que no invaden cápsula, se realiza prostatectomía radical (próstata, cuello vesical, ganglios y vesículas seminales), con una sobrevida de 90% a 15 años¹⁹. Las complicaciones de la cirugía son impotencia en casi 100%; incontinencia urinaria en 30%.

Estadios TNM IV con metástasis a distancia sólo se ofrece tratamiento paliativo con supresión androgénica, 10% muere antes del año (con o sin tratamiento) y 10% vive más de 10 años, con un promedio de sobrevida de 2-3 años.

Para bloqueo hormonal completo hay 2 opciones, la orquiectomía o los fármacos bloqueadores androgénicos³⁵. Aunque la orquiectomía es un procedimiento sencillo y un bajo riesgo quirúrgico, a pesar de su baja morbilidad, ha caído su uso debido al impacto psicosocial y las alternativas médicas viables para la deprivación de andrógenos. La castración médica con análogos agonistas de GnRH en el CaP fue reportada por primera vez en 1982. Leuprolide y goserelina son los agonistas de GnRH más usados y se administran en forma de depósitos inyectables de 1, 3, 4 y 6 meses, así como implantes subcutáneos de 12 meses³⁶.

En casos de tumor localizado, se opta por la prostatectomía radical, con una esperanza de vida mayor a 10 años. Si no aceptan tratamiento quirúrgico o son de

edad avanzada o están en malas condiciones generales, radioterapia (RT) radical o bloqueo androgénico.

En el tumor con extensión extraprostática, con extensión capsular, no se recomienda la cirugía radical que sería incompleta, se prefiere el bloqueo hormonal ya que logra disminuir el volumen tumoral y facilita la cirugía, pero en pocos se modifica la supervivencia.

El tratamiento dependerá de si hay o no síntomas obstructivos para instaurar el bloqueo o la desobstrucción mediante resección prostática transuretral (RTU). Hay autores que prefieren el bloqueo cuando se demuestran metástasis; y mantienen a los enfermos sin tratamiento quirúrgico mientras no tengan sintomatología clínica. La supervivencia no mejora aunque la calidad de vida puede ser mejor con el bloqueo hormonal.

Tumor diseminado: se prefiere el bloqueo hormonal bien por castración quirúrgica o médica con análogos de LHRH, si se quiere actuar sobre los andrógenos suprarrenales se asociará un antiandrógeno al tratamiento, efectuándose un bloqueo completo³⁷.

Situaciones especiales: como obstrucción intravesical, retención aguda de orina, se realiza bloqueo hormonal o RTU. En casos de obstrucción de la uretra, derivación urinaria y bloqueo hormonal, si no hay mejoría, RTU. Si existe dolor intratable se realiza RT sobre las metástasis³⁸.

En los casos en los que existe compresión de la médula espinal se inicia dexametasona y ketoconazol en primer lugar y RT o laminectomía según los casos, generalmente no está recomendado el empleo de análogos agonistas de LHRH en estos casos por temor al "Flare-Up" de la enfermedad y mayor compresión de la médula espinal, aunque en estudios realizados por los autores en pacientes parapléjicos por invasión del CaP a la médula espinal, se demostró que la administración de análogos antagonistas de LHRH como cetorelix son efectivos y evitan el "Flare-Up" de testosterona³⁹.

El propósito de este estudio fue cuantificar los niveles séricos de VEGF en pacientes con cáncer de próstata vírgenes de tratamiento y hacer una correlación entre los niveles de VEGF y el grado histopatológico de Gleason y otros parámetros de la enfermedad como los niveles plasmáticos de APE; lo cual ayudará a saber el valor de VEGF como un marcador pronóstico o de estadio de la enfermedad, el cual ayudará a modificar el tratamiento de estos pacintes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo general:

Determinar las concentraciones séricas del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGFh) en los pacientes con cáncer de próstata , vírgenes de tratamiento y correlacionarlos con el grado histopatológico de Gleason.

Objetivos específicos:

Correlacionar los niveles séricos de APE con el grado histopatológico de Gleason

Correlacionar los niveles séricos del VEGF con los de APE.

Diseño del estudio:

Diseño observacional , prospectivo , transversal , abierto en pacientes del Departamento Clínico de Urología , para la determinación de los niveles séricos de VEGFh y hacer su correlación con el grado histopatológico de Gleason, en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Antonio Fraga Mouret “La Raza” durante el periodo de agosto a diciembre de 2010.

Análisis estadístico:

Estadística descriptiva mediante pruebas de Chi-cuadrada, Coeficiente de Contingencia, Coeficiente Lambda, Coeficiente de Incertidumbre.

Descripción general del estudio:

El estudio se llevó a cabo en los consultorios de Urología seleccionando a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión. Para el análisis del grado histológico, dividimos a los pacientes en 4 grupos: pacientes con tumores pobremente diferenciados (escala de Gleason 8 , 9 y 10) , pacientes con tumores moderadamente diferenciados (escala de Gleason 7), tumores bien diferenciados (escala de Gleason 5 y 6); y además se analizó un grupo de pacientes con

presencia de escape tumoral a tratamiento con análogos de LHRH; por su distinto comportamiento.

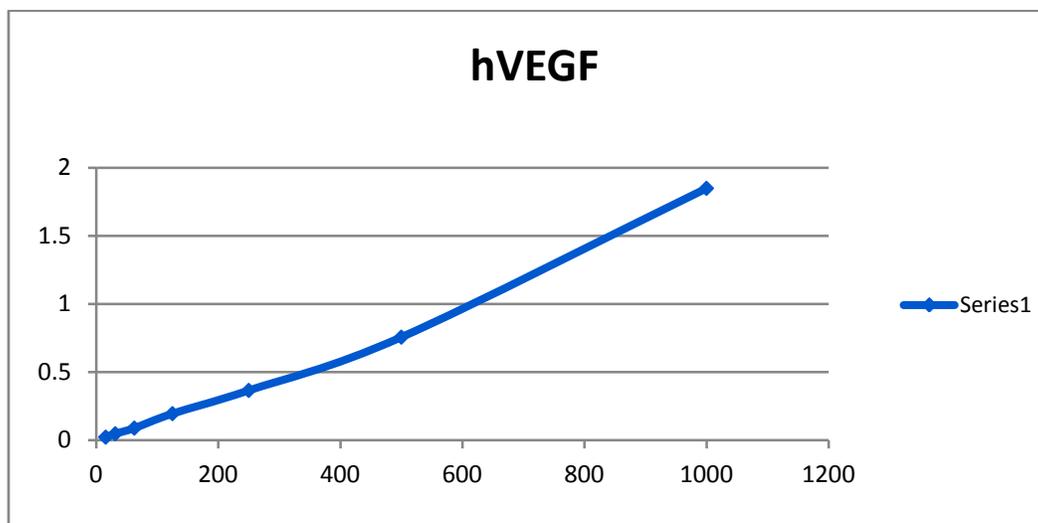
Mediciones de VEGF

Ya contando con los resultados de la biopsia transrectal y concluyendo histopatológicamente el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata, se les tomó 15 ml de sangre venosa periférica del pliegue antecubital anterior con un miniset número 19, vertidos inmediatamente en tubos estériles con ácido etildiaminotetraacético (EDTA, citrato de sodio y heparina) (para la determinación de los niveles séricos de VEGF), tomándolos inmediatamente al laboratorio para procesarlos, los tubos de sangre fueron centrifugados y conservados en un Ultracongelador Marca Nuair (Ultralow Freezer), con capacidad de congelación a -85°C , hasta su proceso. Las concentraciones de VEGF fueron determinadas usando el método de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), con estuche comercial de DRG Diagnostics EIA (inmunoensayo enzimático) Sandwich 3542 procedente de Mountainside New Jersey U.S.A diseñado para VEGF humano con rangos del ensayo de 15.6 - 1000 pg / ml, sensibilidad del ensayo < 14.04 pg / ml, tamaño de la muestra 100 microlitros, tiempo de procesamiento del ensayo 4 horas. Todo ello en el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, UMAE, “ Dr Antonio Fraga Mouret ”, México D.F. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Científica (número de registro en el comité local de investigación protocolo F-2007-3501-8).

Procedimiento del ensayo: 1) pipetas estándar y muestras por duplicado en los ependorf y se incuban, 2) se aspira y se lava la placa, 3) pipeta de anticuerpos en los tubos y se incuban, 4) aspirar y lavar la placa, 5) pipeta de sustrato en los tubos e incuban, 6) pipeta de solución Stop (para detener) y leer en un lector de placas a 450 nm 7) calcular las concentraciones de las muestras a partir de la curva estándar:

Tabla 1	
D.O (Densidad óptica)	h VEGF (pg/mL)
1.848	1000
0.7555	500
0.3645	250
0.194	125
0.088	62.5
0.0465	31.3
0.0215	15.6

Gráfica 1. Curva de calibración para VEGF



Especificaciones de la prueba: rangos 15.6 – 1000 pg / ml; tamaño de la muestra 100 microlitros; 39 muestras por kit de 96 pocillos; sensibilidad 14.04 pg / ml; precisión 2.6 – 5.8 % intra y 21.1 – 5.3 % inter; dilución recomendada para cada tipo de muestra cultivo 1 : 2 - 32 , suero 1: 2 – 64; tiempo de respuesta durante la noche; especies de especificidad humana.

Reactividad cruzada con VEGF 165: 100%; con VEGF 121: 6%.

RESULTADOS

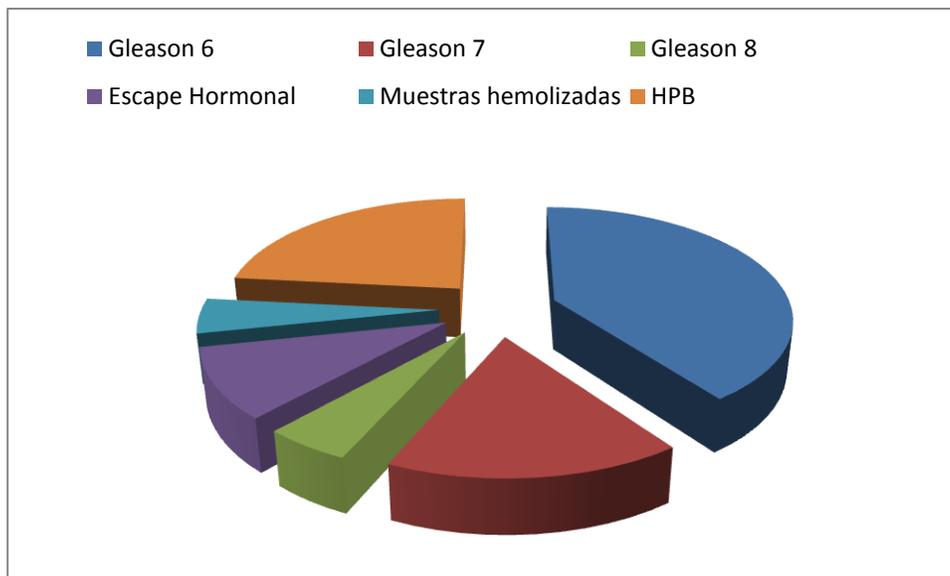
La edad de los pacientes fue de 54 a 87 años, con un promedio de edad de 69.4 años, de las muestras hubo 3 que se hemolizaron, las cuales no fueron incluidas dentro del análisis, el reporte histopatológico que se encontró con mayor frecuencia fue el de Gleason 6, seguido de HPB y Gleason 7 en tercer lugar de frecuencia; se agregaron al estudio 6 pacientes con escape tumoral, los cuales representaron 10% de la muestra de estudio.

Los resultados muestran ausencia de correlación entre los niveles séricos de VEGF y la escala histopatológica de Gleason, así como ausencia de correlación entre los niveles de APE con la escala de Gleason, hubo una fuerte asociación entre los niveles de VEGF y los de APE; y también se encontró una fuerte correlación entre la elevación de los niveles séricos del VEGF en los pacientes del grupo de escape hormonal, como se muestra a continuación.

En la muestra de 54 Individuos, la Escala de Gleason 6 es la que representa un mayor aporte con 44.4% del total , la que le sigue es Hiperplasia prostática benigna con un 25.9%. Se toman como casos perdidos 3 pacientes en quienes las muestras se hemolizaron, correspondiendo a 5.6% del total de la muestra , lo cual no afecta los resultados finales.

En el análisis estadístico no se incluye a los pacientes en escape hormonal debido a que estos no son pacientes vírgenes de tratamiento.

Tabla 2		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	Casos perdidos	3	5.6	5.6
	Gleason 6	24	44.4	50.0
	Gleason 7	10	18.5	68.5
	Gleason 8	3	5.6	74.1
	HPB	14	25.9	100.0
	Total	54	100.0	

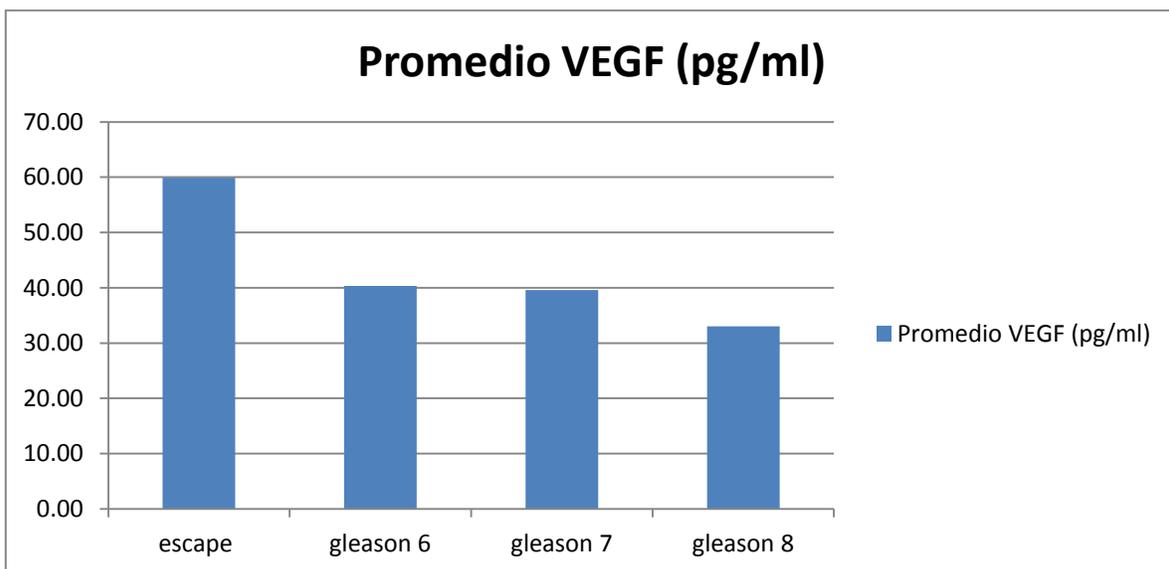


Gráfica 2. Características generales de la muestra.

Niveles de VEGF de acuerdo al grado de Gleason y en los pacientes con escape tumoral al bloqueo hormonal con análogos de LHRH.

Grado de Gleason	Promedio VEGF (pg/ml)
Escape	59.89
Gleason 6	40.31
Gleason 7	39.59
Gleason 8	33.03

Tabla 3.

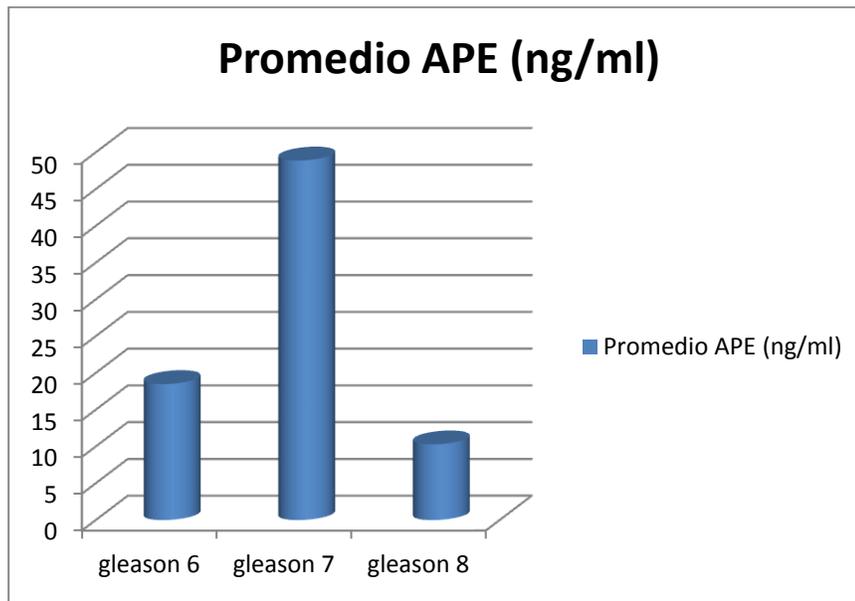


Gráfica 3. Niveles séricos de VEGF de acuerdo a la escala de Gleason y en el grupo de pacientes con escape hormonal. Se observa una marcada elevación de los niveles de VEGF en los pacientes con escape tumoral.

Niveles del antígeno prostático específico según la escala de Gleason.

Escala de Gleason	Promedio APE (ng/ml)
Gleason 6	18.5
Gleason 7	48.9
Gleason 8	10.3

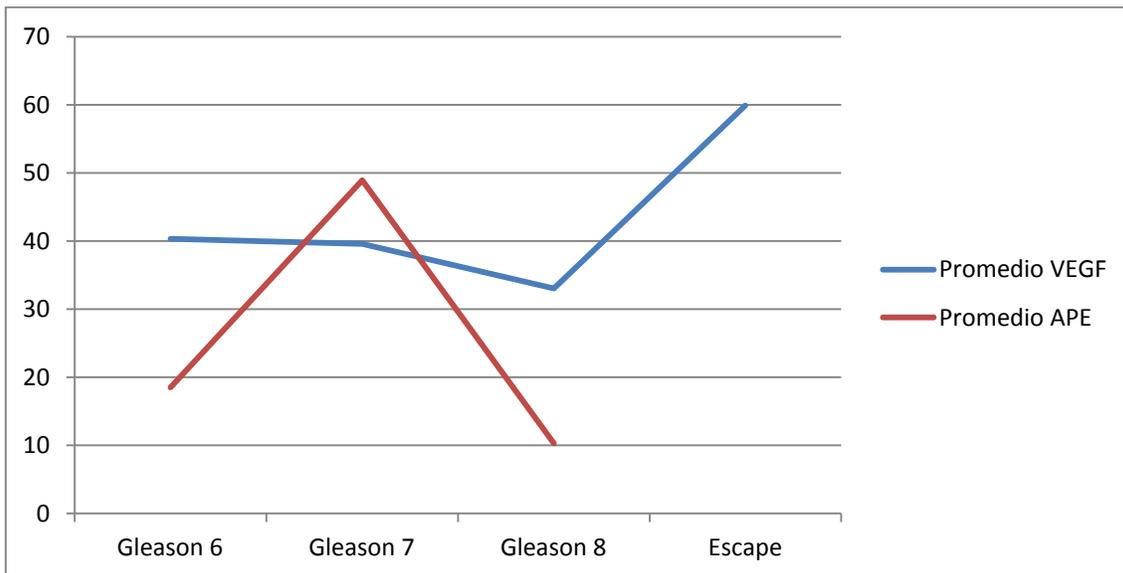
Tabla4 .



Gráfica4 . Niveles de APE de acuerdo a la escala de Gleason. No hay una relación entre los niveles de APE y el grado de Gleason.

RHP	Promedio VEGF (pg/ml)	Promedio APE (ng/ml)
Gleason 6	40.31	18.5
Gleason 7	39.59	48.922
Gleason 8	33.03	10.3
Escape	59.89	

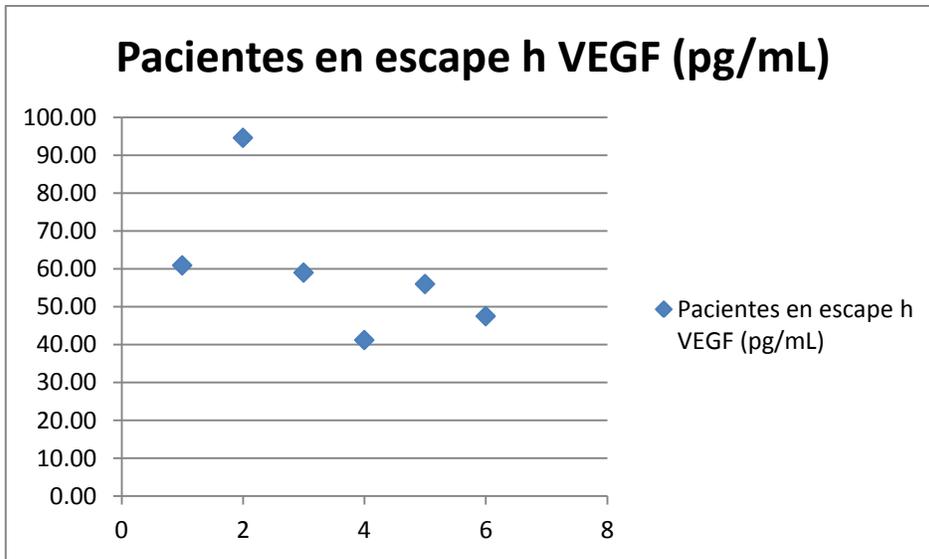
Tabla 5. Niveles de VEGF y de APE y su relación con la escala de Gleason.



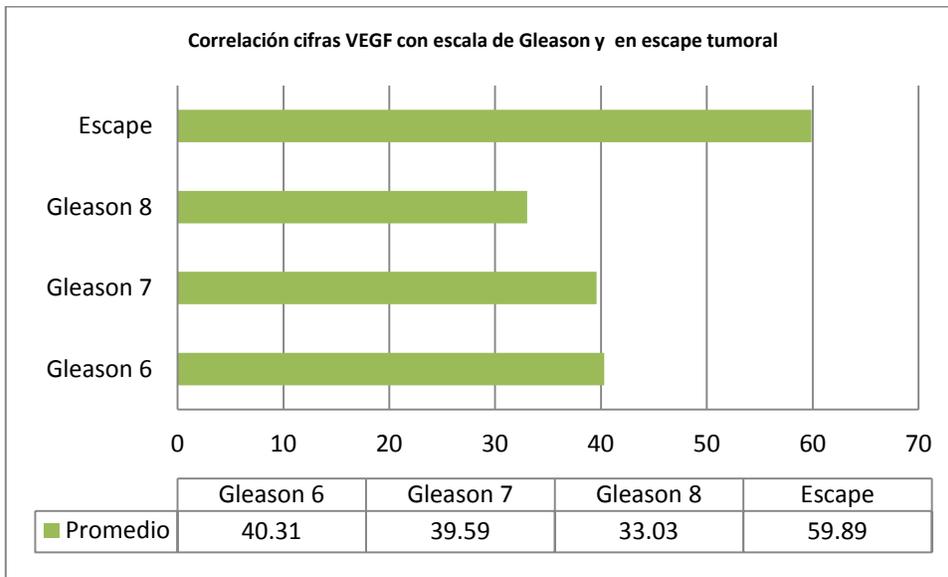
Gráfica 5. La gráfica muestra como tanto VEGF como APE son inespecíficos para asociarlos con los distintos grados de la escala de Gleason, sin embargo VEGF muestra un pico en sus niveles séricos de forma importante en el grupo de pacientes con escape tumoral.

Niveles séricos de VEGF en el grupo de pacientes con escape.	
Pacientes en escape	h VEGF (pg/mL)
1	60.95
2	94.62
3	59.03
4	41.24
5	56.02
6	47.53

Tabla 6. Niveles séricos de VEGF en el grupo de pacientes con escape.



Gráfica 6. Esta gráfica muestra los niveles séricos de VEGF en el grupo de pacientes que se encuentran con escape tumoral al tratamiento con análogos de LHRH, los cuales son considerablemente mayores a los niveles encontrados en las gráficas previas en los pacientes con Gleason 6, 7 y 8.



Gráfica 7. Correlación de las cifras de VEGF en pacientes con Gleason 6, 7 y 8 y en los pacientes que muestran escape tumoral, evidenciando la franca elevación en los niveles séricos de VEGF en los pacientes con escape.

Resultados estadísticos

El presente estudio se realizó con ayuda del software SPSS, tomando las siguientes consideraciones.

1. La variable EG toma los siguientes valores:

-0 si el paciente presenta Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

-6 si pertenece a Gleason 6

-7 si pertenece a Gleason 7

-8 si pertenece a Gleason 8

2. El APE y Escala de Gleason , se consideran como variables nominales.

3. Se realizan las prueba de Chi-Cuadrada.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFh) Vsescala de Gleason (EG)

1. La variable EG es nominal y VEGh se considera como variables de escala

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrada de Pearson	113.779	108	.352
Razón de verosimilitudes	93.870	108	.551
Estadístico Exacto de Fisher	118.34		.551
Asociación lineal por lineal	.860	1	.368

Tabla 7. Pruebas de chi-cuadrada

Se observa que no hay relación entre VEGFh y la escala de Gleason ya que el valor de chi-cuadrada es 113.779, dando un p-value de 0.348 mayor a nuestra valor de significancia de 0.05. Para verificar esto hagamos las prueba de Tau y el coeficiente de Incertidumbre.

Medidas direccionales

		Valor	Error típ. asint.	T aproximada	Sig. aproximada	
	Tau de Goodman y Kruskal	hVEGF dependiente	.060	.008		.467
		RHP dependiente	.713	.019		.509
	Coeficiente de incertidumbre	Simétrica	.391	.031	10.237	.832
		hVEGF dependiente	.262	.024	10.237	.832
		RHP dependiente	.770	.047	10.237	.832

Tabla 8. Medidas direccionales

La prueba Tau y el coeficiente de incertidumbre nos indica que hay una disminución del 71.3% y 77% respectivamente, a la hora de predecir VEGFh es decir no hay una relación al 100% entre ambas variables.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint.(a)	T aproximada(b)	Sig. aproximada
Coeficiente de contingencia	.831			.333
N de casos válidos	51			

Tabla 9. Medidas simétricas

Como el p.value es mayor a 0.05 decimos que no hay una relación entre la Escala de Gleason y VEGFh.

Escala de gleason (EG) Vs antígeno protástico específico (APE)

Resumen del procesamiento de los casos

Tabla 10. Casos					
Válidos		Perdidos		Total	
N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
51	94.4%	3	5.6%	54	100.0%

Tabla 10. Resumen del procesamiento de los casos

De los 54 estudios realizados, 3 no son considerados por lo que la muestra consta de 51 objetos de estudio, siendo el 94.4% del total.

Pruebas de Chi-cuadrada

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	57.847(a)	60	.555
Razón de verosimilitudes	53.904	60	.693
Estadístico exacto de Fisher	60.271		.708
N de casos válidos	51		

Tabla 11. Pruebas de Chi.cuadrada

Esta prueba nos indica que no hay una relación entre APE y RHP, ya que el p-value es mayor a 0.05, por lo que no se rechaza la hipótesis de independencia, es decir las variables no se relacionan.

Medidas direccionales

		Valor	Error típ. asint. (a)	T aproximada (b)	Sig. aproximada
Lambda	Simétrica	.159	.079	1.869	.062
	APE1 dependiente	.048	.046	1.010	.313
	RHP dependiente	.333	.157	1.785	.074
Tau de Goodman y Kruskal	APE1 dependiente	.059	.016		.497(c)
	RHP dependiente	.367	.056		.654(c)

Tabla 12. Medidas direccionales

La prueba de Lamda es una medida de asociación que expresan la proporción que conseguimos al reducir la probabilidad de cometer un error de predicción, en nuestro ejercicio tenemos que lamda es cercana a cero esto es que la variable independiente no contribuye en reducir el error de predicción.

La prueba Tau, al igual que lamda nos indica que hay ausencia en el error de predicción.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint.(a)	T aproximada(b)	Sig. aproximada
Coeficiente de contingencia	.729			.555
R de Pearson	.267	.054	1.939	.058(c)
N de casos válidos	51			

Tabla 13. Medidas simétricas

Estas pruebas permiten verificar el resultado anterior ya que se elimina el efecto del tamaño de muestra, tomado en cuenta en el resultado anterior.

*El coeficiente de contingencia esta cercano a uno por lo que se dice que las variables están relacionadas un 72%, sin embargo el p-value es mayor a 0.05 por lo que decimos que son independientes.

Con base a lo anterior, podemos decir que no hay una relación entre la escala de Gleason y el APE.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFh) Vsantígeno protástico específico (APE)

1. La variable APE es nominal y VEGh se considera como variables de escala

Pruebas de chi-cuadrada

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrada de Pearson	798.858(a)	720	.039
Razón de verosimilitudes	244.211	720	.299
Estadístico Exacto de Fisher			.299
Asociación lineal por lineal	.848	1	.339

Tabla 14. Pruebas de Chi-cuadrada

Esta prueba nos indica que hay una relación entre APE y VEGh ya que el p-value es 0.021 menor a 0.05, por lo que se rechaza la hipótesis nula, es decir las variables son dependientes entre si (hay relación), esto se verifica con las siguientes pruebas.

Medidas direccionales

		Valor	Error típ. asint.(a)	T aproximada(b)	Sig. aproximada	
	Lambda	Simétrica	.544	.054	8.413	.000
		APE1 dependiente	.714	.072	7.919	.000
		hVEGF dependiente	.396	.074	5.092	.000
	Coeficiente de incertidumbre	Simétrica	.764	.025	18.342	1.000(d)
		APE1 dependiente	.867	.024	18.342	1.000(d)
		hVEGF dependiente	.682	.030	18.342	1.000(d)

Tabla 15. Medidas direccionales

La prueba de Lamda nos indica que existe una relación entre las variable VEGFh y APE, ya que el p-value es cero.

El coeficiente de incertidumbre nos indica de forma simétrica (ambas variables son dependientes una de la otra) esto es que el error se reduce un 76.4% al pronosticar los valores de la otra variable.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint.(a)	T aproximada(b)	Sig. aproximada
Coeficiente de contingencia	.970			.021
N de casos válidos	51			

Tabla 16. Medidas simétricas

Con el coeficiente de contingencia tenemos que es cercano a uno, tenemos que hay una gran relación entre las el factor de crecimiento endotelial vascular y el antígeno prostático.

DISCUSIÓN

La angiogénesis, esencial para la formación de tumores y el objeto de intensa investigación, se puede medir por medio de la densidad de la microvasculatura y por la medición de los niveles circulantes de factores de crecimiento relacionados, como el VEGF. Varios estudios han sugerido que la medición de los niveles circulantes de VEGF es una herramienta útil para analizar el pronóstico y evolución clínica en muchos tumores. En el presente estudio, los niveles séricos de VEGF se correlacionan con diversos parámetros relacionados con el cáncer de próstata, el APE y la escala de Gleason, mostraron una tendencia a ser mayores a mayor escala de Gleason reportada, y mostraron niveles claramente superiores en los pacientes que se encuentran en escape a la terapia hormonal. También se encontró que el APE es mayor en los pacientes con cáncer de próstata y con una tendencia a ser mayores de acuerdo a la escala de Gleason, a pesar de ello llama la atención que hubo pacientes con escalas de Gleason 6 o 7 con niveles de APE menores de 10 ng / ml lo cual demuestra que el APE a pesar de ser valioso carece de gran especificidad, así como también existen pacientes con niveles de APE mayores de 20 ng/ ml que supondrían cáncer de próstata y son personas que se reportan tras la biopsia transrectal con HPB o prostatitis; Por lo tanto en estos momentos se encuentran en investigación marcadores altamente específicos y sensibles para evitar los falsos negativos basándose en los niveles de APE y evitando biopsias prostáticas transrectales las cuales son molestas y dolorosas; en nuestro país recientemente fue galardonado con el premio Gea-PUIS a la investigación al doctor Dorian Valfré Saavedra Briones del servicio de urología del Hospital General Gea González bajo el trabajo titulado especificidad de la determinación de PCA3 en orina para la detección de cáncer de próstata en pacientes Mexicanos del HGMGG, el PCA3 se desarrollo en el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

No se encontró correlación entre el VEGF sérico y la edad de los pacientes. Es otros estudios realizados por otros autores tampoco han encontrado correlación a distintas edades, lo cual se observa de igual forma en nuestro estudio.

En este estudio, los niveles plasmáticos de VEGF fueron significativamente mayores en los pacientes con cáncer de próstata metastásico en comparación con los pacientes con enfermedad localizada ($p < 0.005$). Estos hallazgos son consistentes con los estudios de Salven y Duque, que se encuentran elevados los niveles de VEGF en pacientes con enfermedad metastásica, en el estudio de Duque se analizó plasma y en el de Salve también fueron niveles séricos²⁸.

Los datos comunicados en relación con la medición de los niveles circulantes de VEGF en pacientes con cáncer de próstata es muy escasa. Jones *et al* en 71 individuos en que midieron los niveles séricos de VEGF (21 controles, 9 con hiperplasia benigna de la próstata, 16 con cáncer de próstata localizado, y 32 con cáncer de próstata metastásico) encontraron niveles elevados de VEGF sólo en los pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a tratamiento hormonal⁴⁰. Ellos no encontraron diferencias en los niveles séricos de VEGF en los controles, la enfermedad localizada, y la enfermedad metastásica. No analizaron los niveles de VEGF en relación con el estadio clínico, la escala de Gleason, o el volumen próstático. Su grupo control estaba compuesto también por individuos más jóvenes. en nuestro estudio todos los pacientes eran vírgenes de tratamiento. Por lo tanto los datos no se pueden comparar en lo que se refiere a esta cuestión. Además nuestro estudio es similar al de Duque pero los líquidos en que se midieron los niveles de VEGF es distinto (suero frente a plasma). Existen varios estudios en la literatura internacional que han analizado los niveles circulantes de VEGF en pacientes con cáncer, han reportado niveles elevados de esta molécula en pacientes con cáncer avanzado o metastásico^{41,42}. Estos datos son compatibles tanto en los estudios de Jones y de Duque y nuestro estudio.

Otro estudio con 197 pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas analizó los niveles de VEGF antes y después del tratamiento con suramin (los pacientes del protocolo ya habían recibido tratamiento hormonal) y encontraron una correlación inversa entre los niveles plasmáticos de VEGF y la supervivencia. Más aún, utilizando un punto de corte de 260 pg / ml, el nivel plasmático de VEGF fue el predictor más fuerte de supervivencia en un análisis multivariado, incluyendo

otros factores predictivos como el APE sérico y la fosfatasa alcalina⁴³. Los datos en conjunto sugieren que los niveles de VEGF pueden ser clínicamente relevantes en pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas en términos de pronóstico. Sin embargo, los niveles de VEGF pueden ser más que un marcador de la enfermedad, y también reflejar un fenotipo específico de cáncer que produce VEGF. Estudios prospectivos que estudien análisis histológicos de los tumores deben realizarse para clarificar esta hipótesis.

Recientemente, Kohli *et al*, reportaron en un estudio prospectivo en el que compararon dos grupos de pacientes con cáncer de próstata avanzado con el objetivo de determinar que tanto se correlacionan los niveles de VEGF con la progresión tumoral (de hormono sensible a hormono refractario)⁴⁴. El primer grupo estaba compuesto de pacientes con APE estable durante el tratamiento hormonal, y el segundo tenía pacientes con progresión de los niveles de APE durante el tratamiento. No hubo diferencia entre los dos grupos en lo que respecta a los niveles plasmáticos de VEGF.

En este estudio los pacientes con enfermedad metastásica tuvieron niveles de VEGF significativamente mayores a los niveles de los pacientes con enfermedad localizada. No se encontró relación entre el nivel de VEGF en plasma y el estadio clínico en pacientes con enfermedad localizada. Dos cuestiones deben tenerse en cuenta, es decir, el tamaño limitado de la muestra y el hecho de que distintos urólogos realizaron el examen digital y el estadiaje clínico.

No hubo relación entre el nivel sérico de VEGF y la puntuación de Gleason, sin embargo, se observó una tendencia de los pacientes con Gleason 6 y 7 a tener niveles mayores de VEGF. Los pacientes con cáncer de próstata con niveles altos de APE y escalas de Gleason mayores es más probable que tengan enfermedad metastásica. En nuestro grupo sólo se elevaron los niveles de VEGF en los pacientes con enfermedad metastásica, y la gran mayoría de nuestros pacientes al ser virgines de tratamiento eran pacientes con enfermedad localizada, por lo cual es probable que no encontramos correlación con los niveles de APE, debido a que otros autores han encontrado que niveles mayores de 20 ng / ml de APE se

asocian con niveles elevados de VEGF, aunque lo reportan como una tendencia debido a que ellos tampoco han encontrado una relación lineal estadísticamente significativa entre APE y VEGF. Estos datos nos sugieren que cuando el cáncer de próstata se presenta como una enfermedad confinada al órgano, los niveles séricos de VEGF deberían no estar elevados, independientemente del estadio clínico, grado de Gleason y los valores de APE.

Shariat et al midieron los niveles plasmáticos de VEGF en 215 pacientes con cáncer de próstata localizado antes de la prostatectomía radical y encontraron una correlación entre el nivel de VEGF y el volumen prostático, el grado de Gleason obtenido por biopsia prostática con aguja y cirugía definitiva, enfermedad extraprostática, ganglios positivos, y falla bioquímica después de la cirugía²⁹. El grupo control también tenía valores menores de VEGF que los pacientes con enfermedad localizada. Nueve pacientes con enfermedad metastásica tuvieron niveles mayores de VEGF cuando se compararon con el grupo de 215 pacientes con enfermedad localizada. Basándonos en todos los documentos disponibles, aún hay controversias y cuestiones sin resolver sobre el rol de los niveles circulantes del VEGF en los pacientes con cáncer de próstata. El rol de VEGF permanece siendo desconocido, en parte por su baja especificidad. Se requieren obviamente de estudios prospectivos a largo plazo que puedan determinar si el VEGF puede ser un marcador pronóstico en pacientes con enfermedad localizada y metastásica, o como una herramienta en pacientes seleccionados que pudieran beneficiarse de un tratamiento altamente específico contra VEGF, la primera terapia anti – VEGF un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado denominado bevacizumab, que se une selectivamente y neutraliza la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF), se aprobó en 2004 .

CONCLUSIONES

Este estudio indica que los pacientes con cáncer de próstata metastásico tienen niveles séricos de VEGF significativamente mayores a los que tienen enfermedad confinada a la próstata. Sin encontrar correlación entre el grado de Gleason y los niveles séricos de VEGF. Así mismo tampoco encuentro correlación entre los niveles de VEGF séricos con los otros parámetros de la enfermedad como los niveles de antígeno próstatico específico. Nuestros datos evidencian la importancia del VEGF dentro de la fisiopatología del cáncer de próstata y su papel en el desarrollo de metástasis, sugieren que el VEGF puede servir como un marcador de severidad o de enfermedad metastásica, y también implican que estos factores linfangiogénicos pueden ser utilizados como blancos para nuevas intervenciones terapéuticas para pacientes con enfermedad metastásica.

Reconocimientos.

Agradezco la asistencia de la QBP Gabriela Mejía Rosas por su apoyo en la realización de la determinación de los niveles de VEGF por el método de ELISA.

Así mismo agradezco al Enlace Médico Científico Ingrid Mucius Sánchez, a través del Laboratorio Novartis México por su asistencia técnica y científica para la realización del proyecto de mi tesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección general de vigilancia epidemiológica. Disponible en: www.dgepi.salud.gob.mx.
2. RiesL, Melbert D, Drapcho M, *et al*. SEER cancer statistics review.
3. Desai P, Jiménez JA, Kao C, *et al*. Future innovations in treating advanced prostate cancer. *UrolClin N Am*. 2006; 33: 247-272.
4. Crawford ED. Understanding the Epidemiology, Natural History, and Key Pathways Involved in Prostate Cancer. *Urology* 2009; 73: 4-10.
5. Levin EG, Sikora L, Ding L, *et al*. Suppression of tumor growth and angiogenesis in vivo by a truncated form of 24 –kd fibroblast growth factor (FGF)-2. *Am J Pathol*. 2004; 164: 1183-1190.
6. Rogers MS, Rohan RM, Birsner AE, *et al*. Genetic loci that control the angiogenic response to basic fibroblast growth factor. *FASEB J*. 2004; 18: 1050-1059.
7. Yamashita S, Wakasono K, Nomoto T, *et al*. Expression quantitative trait loci analysis of 13 genes in the rat prostate. *Genetics*. 2005; 171:1231-1238.
8. Slager SL, Zarfes KE, Brown WM, *et al*. Genome-wide linkage scan from prostate cancer aggressiveness loci using families from the University of Michigan Prostate Cancer Genetics Project. *Prostate*. 2006; 66: 173-179.
9. Grant GR, Robinson SW, Edwards RE, *et al*. Multiple polymorphic loci determine basal hepatic and splenic iron status in mice. *Hepatology*. 2006; 44: 174-185.
10. Gabriel M, Xuan J, Moussa M, *et al*. Characterization of initiation of angiogenesis in early stages of prostate Adenocarcinoma development and progression in a transgenic murine model. *Urology*. 2004; 64: 1233-1237.

11. Strohmeier D, Strauss F, Rossing C, *et al.* Expression of bh-FGF, VEGF, and c-met and their correlation with microvessel density and progression in prostate carcinoma. *Anticancer Res.* 2004; 24: 1797-1804.
12. Najmi S, Korah R, Chandra R, *et al.* Flavopirinol blocks integrin-mediated survival in dormant breast cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 2038-2046.
13. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, *et al.* Zoledronic Acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2005; 25: 144-151.
14. Schally AV, Nagy A. New approaches to treatment of various cancers based on cytotoxic analogs of LH-RH, somatostatina and bombesin. *Life Sciences.* 2003; 72: 2305-2320.
15. Stangelberger A, Schally AV, Nagy A, Szepeshaziet *al.* Inhibition of human experimental prostate cancers by a targeted cytotoxic luteinizing hormone-releasing hormone analog AN-207. *Prostate.* 2006; 66: 200-210.
16. Nagy A, Schally AV. Targeting of cytotoxic luteinizing hormone-releasing hormone analogs to breast, ovarian, endometrial, and prostate cancers. *BiolReprod.* 2005; 73: 851-859.
17. Stangelberger A, Schally AV, Letsch M, *et al.* Targeted chemotherapy with cytotoxic bombesin analog AN-215 inhibits growth of experimental human prostate cancers. *Int J Cancer.* 2006; 118: 222-229.
18. Chomczynski P, Sacchi N. Single Step Method of RNA isolation by acid Guanidinium.Thiocyanate-Phenol-Chloroform extraction. *Anal Biochem.* 1987; 162: 156-159.
19. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, *et al.* "Williams Textbook of Endocrinology"; Saunders. Edición 11. 2008.
20. Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, *et al.* Cell type specific expression of Steroid 5 Alpha-Reductase. *J Urol* 1994; 152: 438-442.
21. Ip C, Hall SJ. Hormonal Implications in the Development and Treatment of Prostate Cancer. *EndocrinolMetabClin N Am* 2007; 36: 421-434.
22. Delongchamps N, Peyromaure M, Dinh-Huan A. Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Prostate Cancer. *Urology* 2006; 68: 244-248.

23. Ferrara N, Davis-Smyth T, *et al.* The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *EndocrinRev* 1997; 18: 4-25.
24. Walsh K, Sriprasad S, Hopster D, *et al.* Distribution of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Prostate Disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002; 5: 119–122.
25. Stefanou D, Batistatou A, Kamina S, *et al.*: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and association with microvessel density in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *In vivo* 18: 155–160, 2004.
26. George DJ, Regan MM, Oh WK, *et al.*: Radical prostatectomy lowers plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with prostate cancer. *Urology* 63: 327–332, 2004.
27. Lin CC, Wu HC, Tsai FJ, *et al.*: Vascular endothelial growth factor gene -460 C/T polymorphism is a biomarker for prostate cancer. *Urology* 2003; 62: 374–377.
28. Duque JLF, Loughlin KR, Adam RM *et al.* Measurement of Plasma levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Prostate Cancer Patients: Relationship with Clinical Stage, Gleason Score, Prostate Volume, and serum Prostate-Specific Antigen. *Clinics.* 2006; 61: 401-408.
29. Shariat SF, Anwuri VA, Lamb DJ, *et al.* Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy. *J ClinOncol.* 2004; 22: 1655-63.
30. Li R, Younes M, Wheeler TM, *et al.*: Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) in human prostate. *Prostate* 58: 193–199, 2004.
31. Yang J, Wu HF, Qian LX, *et al.* Increased expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-C and VEGF receptor-3 in prostate cancer tissue are associated with tumor progression. *Asian J Androl.* 2006; 8: 169-175.
32. Dai J, Kitagawa K, Zhang J, *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor Contributes to the Prostate Cancer-Induced Osteoblast Differentiation Mediated by Bone Morphogenetic Protein. *Cancer Res* 2004; 64: 994-999.

33. Takei Y, Kadomatsu K, Yuzawa Y, *et al.* A Small Interfering RNA Targeting Vascular Endothelial Growth Factor as Cancer Therapeutics. *Cancer Res* 2004; 64: 3365-3370.
34. Kohno T, Mizukami H, Suzuki M, *et al.* Interleukin-10-mediated Inhibition of Angiogenesis and Tumor Growth in Mice Bearing VEGF-producing Ovarian Cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 5091-5094.
35. Simmons M, Klein E. Combined Androgen Blockade Revisited: Emerging Options for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Urology* 2009; 73 (4): 697-705.
36. Carrel D, Peterson CM. "Reproductive Endocrinology and Infertility"; Springer. 1^a Edición 2010.
37. Gomella L. Contemporary Use of Hormonal Therapy for Prostate Cancer: Managing Complications and Addressing Quality-of-Life Issues. *BJU Int* 2007; 99 Supplement (1): 25-29.
38. Michaelson MD, Cotter SD, Gargollo PC, *et al.* Management of Complications of Prostate Cancer Treatment. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 196–213.
39. González-Barcena D, Vadillo-Buenfil M, Cortez-Morales A, *et al.* Luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetorelix as primary single therapy in patients with advanced prostatic cancer and paraplegia due to metastatic invasion of spinal cord. *Urology* 1995; 45: 275-281.
40. Jones A, Fujiyama K, Turner K, *et al.* Elevated serum vascular endothelial growth factor in patients with hormone-escaped prostate cancer. *Br J Urol* 2000; 85: 276-80.
41. Salven P, Maenpaa H, Orpana A, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor is often elevated in disseminated cancer. *ClinCancer Res* 1997;3:647-51.
42. Yamamoto Y, Toi M, Kondo S, *et al.* Concentrations of vascular endothelial growth factor in the sera of normal controls and cancer patients. *ClinCancer Res* 1996; 2: 821-6.

43. George DJ, Halabi S, Shepard TF, *et al.* Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *ClinCancer Res* 2001; 7: 1932- 1936.
44. Kohli M, Kaushal V, Spencer HJ, Mehta P. Prospective study of circulating angiogenic markers in prostate-specific antigen (PSA)-stable and PSA-progressive hormone-sensitive advanced prostate cancer. *Urology* 2003; 61: 765-9.

ANEXOS

Tabla 17. Media de VEGF séricos en pacientes con cáncer de próstata				
	Fluido corporal	Controles sanos (pg/ml)	CaP localizado (pg/ml)	CáP metastásico (pg/ml)
Duque <i>et al</i>	Plasma	0 (n=26)	7 (n=54)	28.5 (n=26)
Shariat <i>et al</i>	Plasma	2.24 (n=40)	9.9 (n=215)	31.3 (n=9)
Peyromaure <i>et al</i>	Suero	55 (n=20)	69.5 (n=22)	104 (n=5)

Clave: VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular), CaP: cáncer de próstata.

Tabla 18. Media de VEGF plasmáticos de acuerdo a la escala de Gleason en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.					
	Estadio clínico			Escala de Gleason	
	T1c	T2	T3a	<7	≥7
Duque <i>et al</i>	4 (n=24)	8.5 (n=19)	4.5 (n=5)	9.63 (n=91)	13.16 (n=122)
Shariat <i>et al</i>	9.3 (n=97)	11.1 (n=115)	34.1 (n=3)	5.5 (n=29)	16.7 (n=44)

Abreviaciones como en tabla 1
VEGF: valores en pg/ml

Sistema de estadificación TNM:

El sistema TNM describe lo extendido que esta el tumor primario (estadio T), si afecta o no a los ganglios linfáticos próximos al tumor (estadio N), y si existe o no metástasis a distancia (estadio M).

Estadio T: Hay 4 categorías para describir el estadio T del cáncer de próstata, llamados de T1 a T4.

T1: El tumor no ha podido ser detectado con ninguna técnica de imagen como la ecografía transrectal.

T1a: El cáncer ha sido diagnosticado incidentalmente durante una resección transuretral (RTU) por una hipertrofia benigna de próstata. El cáncer está presente en menos del 5% del tejido extirpado.

T1b: El tumor ha sido hallado después de una RTU pero está presente en más del 5% del tejido extirpado.

T1c: El cáncer se ha diagnosticado a través de una biopsia de próstata solicitada por una elevación del PSA.

T2: El tumor ha sido detectado por un tacto rectal, pero aparece confinado a la próstata.

T2a: El cáncer se detecta en la mitad o menos de un solo lado (lóbulo), derecho o izquierdo de la próstata.

T2b: El cáncer se detecta en más de la mitad de un solo lado, derecho o izquierdo de la próstata.

T2c: El cáncer se palpa en ambos lóbulos de la próstata.

T3: El cáncer ha sobrepasado los límites de la próstata y puede afectar a las vesículas seminales.

T3a: El cáncer se extiende fuera de la próstata pero no afecta a las vesículas seminales.

T3b: El cáncer afecta a las vesículas seminales.

T4: El cáncer se ha extendido a los tejidos próximos a la próstata, distintos de las vesículas seminales, como el esfínter vesical, recto o la pared de la pelvis.

Estadio N:

N0 significa que el cáncer no se ha extendido a ningún ganglio linfático.

N1 significa que el cáncer se ha extendido a uno o más ganglios linfáticos regionales de la pelvis.

Estadio M:

M0 significa que el cáncer no presenta metástasis a distancia.

M1 significa que el cáncer presenta extensión a distancia (fuera de la pelvis), como a otros ganglios linfáticos (como los periaórticos o mediastínicos), otros órganos como el hueso, pulmón, hígado o cerebro.

Grupos de estadio: Una vez que se ha determinado las categorías T, N y M, esta información se combina junto con la puntuación Gleason, en un proceso llamado estadio de grupo. La mayoría de los estadios se denominan en números romanos desde el I (el menos avanzado) al IV (el más avanzado). Esto sirve para determinar el tratamiento y pronóstico.

Estadio I: El cáncer no se ha extendido a los ganglios linfáticos ni a ninguna parte del cuerpo. El cáncer se halló durante una resección transuretral y tiene una puntuación Gleason baja (2 a 4), y menos del 5% del tejido extirpado era canceroso. Incluye:

T1a, N0, M0, puntuación Gleason baja (2 a 4).

Estadio II: El cáncer no se ha extendido a los ganglios linfáticos ni a ninguna parte del cuerpo y:

- Se ha encontrado en una resección transuretral, donde afectaba a más del 5% del tejido resecado. Tiene un Gleason intermedio o alto (5 más alto).

- Se ha diagnosticado por una biopsia realizada por un nivel de PSA alto, y no se ha podido palpar en el tacto rectal o no se ha visto en la ecografía transrectal.
- Puede haberse detectado al tacto rectal o por ecografía transrectal.

T1a, N0, M0, Gleason intermedio o alto (5 a 10)

T1b, N0, M0, cualquier Gleason (2 a 10)

T1c, N0, M0, cualquier Gleason (2 a 10)

T2, N0, M0, cualquier Gleason (2 a 10).

Estadio III: El cáncer ha sobrepasado los límites de la próstata y puede afectar a las vesículas seminales, pero no a los ganglios linfáticos ni a ninguna parte del cuerpo.

T3, N0, M0, cualquier Gleason (2 a 10).

Estadio IV: Se caracteriza por uno o más de los siguientes puntos.

- El cáncer se ha extendido a los tejidos próximos a la próstata, diferentes de las vesículas seminales, como el esfínter externo vesical (músculos que ayudan en el control de la micción), recto, y/ o pared de la pelvis.
- Se ha extendido a los ganglios linfáticos.
- Se ha extendido a órganos distantes del cuerpo.

T4, N0, M0, cualquier Gleason (2 a 10)

Cualquier T, N1, M0, cualquier Gleason (2 a 10)

Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier Gleason (2 a 10)

Sistema de clasificación Whitmore – Jewett:

Además del TNM otros sistemas pueden usarse para estadificar el cáncer de próstata. El sistema de Whitmore-Jewett clasifica el cáncer de próstata como A, B, C, o D.

Estadio A	Enfermedad clínicamente insospechada
A1	Carcinoma focal, bien diferenciado
A2	Carcinoma difuso, generalmente poco diferenciado
Estadio B	Tumor confinado a la próstata
B1	Pequeño, nódulo discreto en un lóbulo de la glándula
B2	Grande o múltiples nódulos
Estadio C	Tumor localizado en el área periprostática
C1	Tumor fuera de la cápsula prostática, peso estimado =70g, respeta vesícula seminal
C2	Tumor fuera de la cápsula prostática, peso =70g invade vesícula seminal
Estadio D	Cáncer metastásico
D1	Metástasis a ganglios pélvicos u obstrucción uretral condicionada a hidronefrosis o ambas
D2	Metástasis óseas, tejidos blandos, órganos, ganglios linfáticos distantes
D3	Cáncer de próstata estadio D2 que recaen después de un adecuado tratamiento hormonal