



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Utilidad del cribado con antígeno prostático específico para la detección de cáncer de próstata en biopsias de próstata realizadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

TESIS

Que para obtener el título de:

Médico especialista en Anatomía Patológica

P R E S E N T A

Antonio Lira Díaz

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Julián Arista Nasr



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice General

1. Introducción.	3
2. Marco teórico.	3
○ 2.1 Valor diagnóstico del antígeno prostático específico.	3
○ 2.2 Diferenciación histológica y niveles de antígeno prostático.	12
○ 2.3 Suma de Gleason.	21
3. Planteamiento del problema.	24
4. Justificación.	25
5. Objetivos.	26
6. Materiales y métodos.	26
7. Resultados.	27
8. Discusión.	29
9. Referencias bibliográficas.	32

1. Introducción

Actualmente el cáncer de próstata constituye una de las principales causas de morbimortalidad en hombres de edad avanzada, el antígeno prostático específico durante décadas ha demostrado ser una herramienta de cribado muy útil para la detección oportuna de este padecimiento. Este estudio intenta demostrar la utilidad de este cribado en 100 pacientes recabados en el periodo de un año 2017-2018, cuyos resultados se compararon con los obtenidos en un estudio similar llevado a cabo en 1997-1998, donde se encontró significativa mejoría en la sensibilidad para la detección de adenocarcinoma de próstata en paciente con niveles de antígeno prostático específico mayores a 4 ng/dl.

2. Marco teórico

2.1 Valor diagnóstico del antígeno prostático específico.

El antígeno prostático específico, o PSA, es una proteína producida por las células normales así como por células malignas de la glándula prostática. El análisis del PSA mide la concentración del PSA en la sangre de un hombre. Para esa prueba, se envía una muestra de sangre a un laboratorio para ser analizada. Los resultados se reportan generalmente en nano gramos de PSA por cada mililitro de sangre (ng/ml).

La concentración del PSA en la sangre frecuentemente está elevada en hombres con cáncer de próstata. El análisis del PSA fue originalmente aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de EE. UU. (FDA) en 1986 para observar el avance del cáncer de próstata entre hombres que habían sido ya diagnosticados con la enfermedad. En 1994, la FDA aprobó el uso del análisis del PSA en combinación con el examen digital del recto (DRE) para examinar si hombres asintomáticos presentan cáncer de próstata. Los hombres que presentan síntomas de la próstata usualmente se hacen el análisis del PSA (junto con el examen digital del recto) para determinar la naturaleza del problema.

Además del cáncer de próstata, algunos estados benignos (no cancerosos) pueden causar que aumente la concentración del PSA en el hombre. Las enfermedades benignas más comunes de próstata que causan que se eleve la concentración del PSA son la prostatitis (inflamación de la próstata) y la hiperplasia benigna de la próstata (BPH) o agrandamiento de la próstata. No existe evidencia de que la prostatitis o que la hiperplasia benigna de la próstata cause cáncer, pero es posible que ambas puedan coexistir y que tenga también cáncer de próstata.

¿Se recomienda el análisis del PSA como examen de detección de cáncer de próstata?

En el año 2008, algunos médicos y organizaciones profesionales recomendaban que los hombres se hicieran anualmente un análisis del PSA a partir de los 50 años de edad.

Algunas organizaciones recomendaron que los hombres que presentaban mayor riesgo de cáncer de próstata, como los afroamericanos y los hombres con padre o hermano que tuviera cáncer de próstata, comenzaran a hacerse exámenes selectivos de detección de cáncer de próstata desde los 40 o 45 años. Sin embargo, conforme se supo más acerca de los beneficios y los perjuicios de esos exámenes, algunas organizaciones comenzaron a advertir contra exámenes selectivos de detección rutinarios en la población. La mayoría de las organizaciones recomiendan que los hombres que piensen hacerse el análisis del PSA que hablen primero de los riesgos y beneficios con sus doctores. Cuando se reduce el tamizaje a los 70 años se reduce el sobre diagnóstico en un 42 %.

El antígeno prostático específico ha demostrado su utilidad en la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata, sin embargo, también causa daño en términos de sobre diagnóstico y sobre tratamiento, esto le ha generado controversia por los efectos adversos del tratamiento como la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria, motivo por el cual se ha sugerido que la decisión tomada respecto a este método de cribado sea compartida entre el médico y el paciente. Actualmente se considera la herramienta de cribado para cáncer de próstata más útil. La resonancia magnética como método de cribado también parece ser prometedora sin embargo esta tiene un costo considerablemente más elevado.

Los factores de riesgo demostrados para este tipo de cáncer son la historia familiar de cáncer de próstata, la raza afroamericana, un antígeno prostático específico elevado, algunos polimorfismos de nucleótidos, síndrome de Lynch, mutaciones de BRCA2 y mutación del gen supresor de tumor HOXB13. La medición del antígeno prostático específico se introdujo a finales de los 80 y ha existido controversia respecto al punto de corte de este antígeno para la indicación de toma de biopsias de próstata.

No hay una concentración específica normal o anormal del PSA en la sangre, y las concentraciones pueden variar con el tiempo en el mismo hombre. En el pasado, la mayoría de los médicos consideraban 4,0 ng/ml o menos como valor normal del PSA. De un estudio "Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Joshua J. Fenton, AHRQ Publication No. 17-05229-EF-1" donde se recabaron 361,657 biopsias de pacientes en América del Norte se encontraron los siguientes resultados:

Distribution for Men with at Least 2 PSA Tests						
	All Men Biopsied		Cancer Diagnosed		Not Diagnosed	
	Number	% Biopsied	Number	% Cancer	Number	% Not Ca
Total	310,458	100	122,871	100	187,587	100
AGE						
50-59	63,708	21	23,889	19	39,819	21
60-69	155,429	50	58,715	48	96,714	52
70-79	76,526	25	32,952	27	43,574	23
PSA						
0-2.9	35,616	11	7,334	6	28,282	15
3-4.9	77,115	25	27,946	23	49,169	26
5-11.9	149,856	48	61,656	50	88,200	47
12+	47,871	15	25,935	21	21,936	12
PSAvar						
0-9.9%	140,507	45	62,448	51	78,059	42
10-19.9%	82,583	27	33,195	27	49,388	26
20-39.9%	43,727	14	14,800	12	28,927	15
40%+	43,641	14	12,428	10	31,213	17
PSAgr						
0-19.9%	123,193	40	41,697	34	81,496	43
20-39.9%	78,857	25	36,146	29	42,711	23
40-69.9%	47,549	15	22,305	18	25,244	13
70%+	60,859	20	22,723	18	38,136	20

La tabla que se muestra a continuación muestra fue recabada de 1116 expedientes de pacientes asiáticos por parte de la universidad Chiang Mai de manera retrospectiva donde se encontraron los resultados mostrados. "Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. Bannakij Lojanapiwat, Prostate Int. 2014 Sep; 2(3): 133-139."

Table 2.

Diagnostic values of each PSA cutoff for tumor diagnosis

PSA (ng/mL) cutoff point	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LHR+	LHR-	AuROC
4	98.0 (97.2–98.8)	9.3 (7.6–11.0)	37.2 (34.3–40.0)	89.3 (87.5–91.1)	1.08 (1.05–1.11)	0.22 (0.10–0.45)	0.536 (0.524–0.549)
10	81.5 (79.2–83.8)	55.5 (52.6–58.4)	50.1 (47.1–53.1)	84.6 (82.4–86.7)	1.83 (1.67–2.01)	0.33 (0.26–0.41)	0.685 (0.658–0.711)
20	65.8 (63.0–68.6)	87.5 (85.6–89.5)	74.3 (71.7–76.8)	82.4 (80.1–84.6)	5.27 (4.29–6.48)	0.39 (0.34–0.45)	0.767 (0.740–0.793)
50	47.8 (44.9–50.8)	98.2 (97.4–99.0)	93.6 (92.1–95.0)	77.5 (75.0–79.9)	26.54 (15.3–45.9)	0.53 (0.48–0.58)	0.730 (0.705–0.755)
100	34.4 (31.6–37.2)	99.7 (99.4–100.0)	98.6 (97.8–99.2)	73.5 (70.9–76.1)	124.12 (30.89–498.66)	0.66 (0.61–0.71)	0.671 (0.647–0.694)

95% Confidence interval in parentheses.

PSA, prostate-specific antigen; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LHR+, positive likelihood ratio; LHR-, negative likelihood ratio; AuROC, area under the receiver operating characteristic curve.

En este estudio se encontró que el porcentaje de adenocarcinoma de acuerdo al nivel de antígeno prostático específico fue el siguiente:

Tabla de niveles de APE	Porcentaje de casos con cáncer
0-4 Ng/ml	10.67 %
4-10 Ng/ml	16.2%
10-20 Ng/mL.	21.43%
20-50 Ng/ml	47.97%
50-100 Ng/ml	82.81%
Más de 100 Ng/ml	98.55%

De acuerdo a estos datos se concluye que el nivel de antígeno prostático incrementa considerablemente su valor predictivo positivo y por lo tanto su rendimiento diagnóstico en el cáncer de próstata cuando los niveles de APE se encuentran por encima de 20 Ng/ml.

Por consiguiente, si un hombre presentaba una concentración del PSA mayor de 4,0 ng/ml, usualmente recomendarían una biopsia de la próstata para determinar si estaba presente el cáncer de próstata. Algunos estudios como el MSKCC sugieren biopsias cuando el PSA es mayor a 3 ng/ml y si este es menor de 1 ng/ml la sugerencia es repetirlo cada 6 a 10 años.

En el estudio Prostate Cancer Prevention Trial del 2004 se encontró cáncer el 15% de los hombres que tenían niveles de PSA menor a 4, encontrándose la mayoría de estos en el rango de 3 a 4, por lo que se sugiere realizar biopsia a aquellos pacientes que tengan un PSA mayor a 1.5 con los factores de riesgo antes mencionados. La resonancia magnética multiparamétrica es útil en pacientes con biopsias repetidamente negativas en los que existe alta sospecha de cáncer.

Estudios más recientes han indicado que algunos hombres con concentraciones del PSA menores de 4,0 ng/ml presentan cáncer de próstata, y que muchos hombres con concentraciones más altas no tienen la enfermedad (1). Además, varios factores pueden causar que fluctúe la concentración del PSA en el hombre. Por ejemplo, la concentración del PSA aumenta frecuentemente si el hombre presenta prostatitis o una infección de las vías urinarias. Tanto las biopsias como las cirugías de la próstata aumentan también la concentración del PSA. Por otro lado, algunos fármacos, como finasteride y la dutasterida, que se usan para tratar el agrandamiento benigno de la próstata, reducen la concentración del PSA. La concentración del PSA quizás varíe también un poco en todos los laboratorios de análisis.

Otro factor que complica el asunto es que los estudios conducidos para establecer un grado normal de los valores del PSA se han realizado principalmente en poblaciones de hombres blancos. Aunque varía la opinión de los expertos, no hay un consenso claro acerca del umbral óptimo del PSA para recomendar una biopsia de la próstata en hombres de cualquier raza o grupo étnico.

Sin embargo, en general, cuanto más elevada sea la concentración del PSA en un hombre, mayor será la probabilidad de que presente cáncer de próstata. Además, es posible que un aumento continuo de la concentración del PSA en un hombre, con el transcurso del tiempo, sea también un signo de cáncer de próstata.

¿Qué sucede si un análisis de detección muestra una concentración elevada del PSA?

Si un hombre que no presenta síntomas de cáncer de próstata elige hacerse exámenes selectivos de detección para esta enfermedad y se descubre que tiene una

concentración elevada del PSA, el médico quizás recomiende otro análisis del PSA para confirmar el valor original. Si la concentración del PSA es alta aún, el médico tal vez recomiende que el paciente siga haciéndose análisis del PSA y exámenes digitales del recto en intervalos regulares para observar cualquier cambio que se presente con el tiempo.

Si la concentración del PSA sigue aumentando o si se detecta una protuberancia sospechosa en el examen digital del recto, el médico podría recomendar otras pruebas para determinar la naturaleza del problema. Análisis de orina con tres tomas posiblemente se recomiende para buscar una infección de las vías urinarias y/o exámenes de imagen, como una ecografía por el recto, radiografías, o cistoscopia.

Si se sospecha la presencia de cáncer de próstata, el médico recomendará una biopsia de la próstata. Durante este procedimiento, se obtienen de seis a más de 14 cilindros predominantemente de la zona periférica, aunque también se ha recomendado biopsiar la zona de transición. El médico puede usar ecografía para ver la próstata durante la biopsia, aunque la ecografía sola no se puede usar para diagnosticar el cáncer de próstata.

En la mayoría de los hombres con PSA elevado no se habrá de demostrar carcinoma prostático; y en solo cerca de 25 % de ellos habrá de encontrarse (2), aunque en algunos pacientes se requieren dos o más determinaciones. Se considera que luego de tres pruebas normales las posibilidades de encontrar neoplasia son pocas. Un resultado falso negativo ocurre cuando la concentración del PSA de un hombre es normal aun cuando tenga cáncer de próstata. Los resultados falsos negativos pueden dar al hombre, a sus familiares y al médico una confianza falsa de que él no presenta cáncer, cuando en realidad tiene un cáncer que requiere tratamiento.

Se han llevado a cabo varios estudios aleatorizados sobre los exámenes de detección de cáncer de próstata. Uno de los más grandes se realizó en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) para determinar si ciertos exámenes selectivos de detección pueden ayudar a reducir el número de muertes. En lo que corresponde a cáncer de próstata, se emplearon los niveles de PSA y el examen digital rectal para determinar su capacidad para reducir las posibilidades de un hombre de morir por cáncer de próstata.

Los hombres del estudio (PLOC) por sus siglas en inglés que se hicieron exámenes selectivos de detección anuales para el cáncer de próstata tuvieron una incidencia mayor de dicho cáncer que los hombres del grupo de control, pero ambos grupos presentaron el mismo índice de mortalidad por esa enfermedad (3). En general, los resultados sugieren que muchos hombres recibieron tratamiento para cánceres de próstata que no habrían sido detectados en el transcurso de sus vidas sin los exámenes selectivos de detección. Por consiguiente, dichos hombres se vieron expuestos sin necesidad a los posibles perjuicios del tratamiento.

Un segundo estudio clínico a gran escala, el Estudio Aleatorizado Europeo de Exámenes de Detección de Cáncer de Próstata (ERSPC), comparó las muertes por cáncer de próstata entre hombres que fueron asignados aleatoriamente a hacerse un análisis de base del PSA o a no hacérselo. Al igual que en el PLCO, los participantes del ERSPC que se hicieron exámenes de detección para cáncer de próstata presentaron una mayor incidencia de la enfermedad que los participantes en el grupo de control. Sin embargo, a diferencia del PLCO, los hombres que se hicieron exámenes de detección presentaron un índice menor de mortalidad por cáncer de próstata (4,5).

Un trabajo reciente analizó los datos del estudio clínico PLCO mediante el uso de un modelo estadístico complicado para examinar el hecho de que algunos hombres en el estudio PLCO que fueron asignados al grupo de control habían tenido no obstante exámenes de detección de PSA. Este análisis sugirió que el grado de beneficio en los estudios PLCO y ERSPC fue semejantes y que ambos estudios concordaban con alguna reducción en la muerte por cáncer de próstata en asociación con los exámenes de detección de cáncer de próstata (6). Tales estudios estadísticos tienen limitaciones importantes y se atienen a suposiciones no verificadas que pueden hacer sus resultados dudosos (o más apropiados para estudio ulterior que servir como base de pautas de exámenes de detección). Aun de mayor importancia, el modelo no podía proveer una evaluación del equilibrio entre los beneficios y los daños de los exámenes de detección de cáncer.

La Brigada de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (United States Preventive Services Task Force) ha analizado los datos de todos los estudios de exámenes de detección de cáncer de próstata, principalmente de los estudios PLCO y ERSPC (7). Se calcula que, de cada 1000 hombres de 55 a 69 años de edad que se hacen exámenes de detección cada año o cada cuatro años durante 10 a 15 años:

- Se podría evitar cerca de 1 muerte por cáncer de próstata.
- 120 hombres tendrían un resultado falso positivo de una prueba que resulta en biopsia, y algunos hombres que se hacen una biopsia experimentarían por lo menos síntomas moderadamente desagradables a consecuencia de la biopsia.
- 100 hombres serían diagnosticados con cáncer de próstata.
- De esos, 80 hombres serían tratados (ya sea de inmediato o después de un período de vigilancia activa) con cirugía o con radiación.
- Al menos 60 de esos hombres tendrían una complicación grave del tratamiento, como disfunción eréctil o incontinencia urinaria.

El análisis del PSA se usa a menudo para observar a pacientes con antecedentes de cáncer de próstata, a fin de ver si su cáncer ha recurrido. Si la concentración del PSA de un hombre empieza a subir después del tratamiento para cáncer de próstata, esta puede ser la primera señal de recurrencia. Tal recaída bioquímica aparece, típicamente, meses o años antes de otras señales y síntomas clínicos de recurrencia del cáncer de próstata. Sin embargo, una

sola medida elevada del PSA en un paciente con antecedentes de cáncer de próstata no siempre significa que el cáncer ha regresado. El hombre que ha recibido tratamiento para el cáncer de próstata deberá hablar con su médico sobre el significado de la concentración elevada del PSA. El médico puede recomendar que se repita el análisis del PSA o que se realicen otras pruebas para buscar la evidencia de una recurrencia. El médico puede buscar también una tendencia de las medidas ascendentes del PSA durante algún tiempo, en vez de basarse en un solo resultado elevado del PSA.

Si la concentración del PSA del hombre aumenta después del tratamiento para cáncer de próstata, su médico tendrá en cuenta algunos factores antes de recomendar tratamiento adicional. No se recomienda tratamiento adicional teniendo como base un solo resultado de análisis del PSA. Por el contrario, una tendencia hacia el aumento de la concentración del PSA en el transcurso del tiempo en combinación con otros hechos, como resultados anormales de pruebas de exploración con imágenes, quizás resulte en que el médico del paciente recomiende un tratamiento ulterior.

Uno de los objetivos centrales es encontrar variantes del PSA que permitan distinguir mejor los estados cancerosos de los benignos y los cánceres de crecimiento lento de los cánceres de crecimiento rápido y potencialmente mortales. Actualmente no hay forma de distinguir pacientes de alto o bajo riesgo que pueden morir por cáncer de próstata. Algunos de los métodos que se están estudiando son:

- PSA fracción libre y PSA unido. La cantidad del PSA que circula "libremente" en la sangre (que no está unido a otras proteínas) dividida por la cantidad total del PSA (libre más unido) señalada como la proporción de PSA libre. Cierta evidencia sugiere que una proporción menor del PSA libre puede estar relacionada con carcinomas más agresivos.
- Densidad del PSA de la zona de transición. La concentración del PSA en la sangre dividida por el volumen de la zona de transición de la próstata. La zona de transición es la parte inferior de la próstata que rodea la uretra. Alguna evidencia sugiere que esta medida puede ser más precisa para la detección del cáncer de próstata que el análisis convencional del PSA.
- Grados de referencia del PSA específicos a la edad. Ya que la concentración del PSA tiende a aumentar con la edad, se ha sugerido que el uso de grados de referencia del PSA específicos a la edad puede mejorar la exactitud de los análisis del PSA. Sin embargo, los grados de referencia del PSA específicos a la edad, generalmente, no son recomendados porque su uso podría retrasar la detección del cáncer de próstata en muchos hombres.
- Velocidad del PSA y tiempo de duplicación del PSA. La velocidad del PSA es el ritmo de cambio de la concentración del PSA de un hombre con el tiempo, el cual se expresa en ng/ml por año. El tiempo de doblamiento del PSA es el periodo de tiempo en el cual la concentración del PSA se duplica. Alguna evidencia sugiere que el ritmo

de incremento de la concentración del PSA del hombre puede ser útil para pronosticar si tiene cáncer de próstata.

- Pro-PSA. Pro-PSA se refiere a una variedad de diversos precursores inactivos del PSA. Hay alguna evidencia que indica que el Pro-PSA presenta una relación más fuerte con el cáncer de próstata que con la hiperplasia prostática benigna. Una prueba recientemente aprobada combina la medición de una forma de pro-PSA, llamada [-2] proPSA, con mediciones del PSA y del PSA libre. El "índice de salud prostática" que resulta puede ser usado para ayudar a un hombre con una concentración del PSA de 4 a 10 ng/ml a decidir si deberá hacerse una biopsia.
- IsoPSA. El PSA existe en formas estructurales diferentes (llamadas isoformas) en la sangre. El análisis de IsoPSA, el cual mide todo el espectro de isoformas de PSA en vez de la concentración de PSA en la sangre, puede mejorar la selección de hombres con cáncer de próstata para una biopsia (8).
- PSA en combinación con otros biomarcadores de proteínas. Análisis que combinan mediciones de PSA en la sangre con mediciones de otros biomarcadores relacionados con cáncer de próstata en la sangre o en la orina están siendo estudiados por su capacidad para distinguir enfermedad de alto riesgo. Estos otros biomarcadores incluyen la peptidasa-2 relacionada con la calicreína, el antígeno 3 de cáncer de próstata (PCA3) y la fusión génica TMRSS2-ERG.

Los niveles de antígeno prostático específico por arriba de 10 ng/ml son un buen predictor de carcinoma de próstata y por lo tanto no deja duda que el siguiente paso a realizar es la toma de biopsias, sin embargo los niveles entre 4 y 10 ng/ml representan una ventana gris ya que la indicación de biopsia en estos casos es controversial. En múltiples estudios realizados en población caucásica como Loeb, Lazzeri, Catalona, Guazoni, y Jansen (Urology Practice. Volume 4, Issue 4, July 2017, Pages 315-321. European Urology Focus, Volume 1, Issue 2, September 2015, Pages 185-190), en los cuales analizaban el porcentaje de cáncer encontrado en biopsias de pacientes con niveles de antígeno prostático específico entre 4 y 10, se encontró adenocarcinoma entre el 40 y 56%. También se han realizado estos estudios en población asiática, algunos ejemplos son Tan, Chiu, Yu y Na, (Asian Journal of Urology, Volume 3, Issue 2, April 2016, Pages 59-63 Journal of the Chinese Medical Association, Volume 79, Issue 11, November 2016, Pages 605-608), y en estos se encontró que el porcentaje vario de 9 a 26 %.

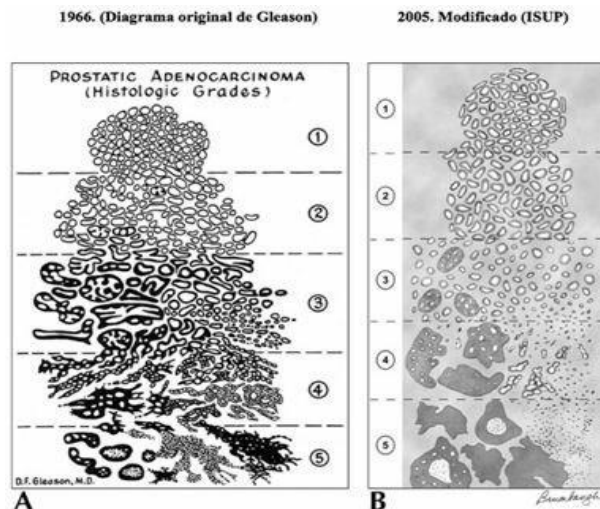
Table 5
Characteristics of studies for PHI.

	First author (ref)	Year	Design	PSA level	Number	Prostate cancer (%)	AuROC total PSA	AuROC PHI	Percent of avoid biopsy
Caucasian:	Loeb ⁹	2015	Pro	4–10	334	145 (43.4)	0.51	0.70	N/A
	Lazzeri ¹⁵	2013	Pro	2–10	646	264 (40.8)	0.50	0.67	N/A
	Catalona ¹⁶	2011	Pro/Retro	2–10	892	430 (48.2)	0.52	0.70	N/A
	Guazzoni ¹⁷	2011	Pro	2–10	268	107 (39.9)	0.53	0.76	N/A
	Jansen ¹⁸	2010	Retro	2–10	405	226 (55.8)	0.58	0.75	N/A
Asian:	Tan ¹⁹	2017	Pro	4–10	157	30 (19.1)	0.47	0.79	49
	Chiu ²⁰	2016	Pro	4–10	569	62 (10.9)	0.60	0.83	N/A
	Chiu ²¹	2016	Pro	10–20	312	53 (17.0)	0.64	0.78	57.1
	Yu ²²	2016	Pro	2–10	114	30 (26.05)	0.55	0.78	N/A
	Na ²³	2014	Pro	>10	1538	710 (46.2)	0.79	0.90	39
	Na ²³	2014	Retro	4–10	230	21 (9.13)	0.54	0.78	45.2
	This series	2017	Pro	4–10	101	16(15.8)	0.61	0.75	31.2

AuROC, area under the receiver operating characteristic curve; PHI, Prostate Health Index; PSA, prostate-specific antigen.

2.2 Diferenciación histológica y niveles de antígeno prostático.

La evolución del cáncer de próstata depende de su grado de diferenciación. Sin embargo, no existe una relación directa entre los niveles de APE y la suma de Gleason. Debido a que los niveles de APE y el grado de diferenciación histológica resumimos aquí la información más importante para gradificar la neoplasia y el concepto actual de los patrones y suma de Gleason. De acuerdo con el diagrama original de 1977, el sistema de Gleason consta de cinco patrones que incluyen las neoplasias muy bien diferenciadas (patrones 1 y 2) hasta los carcinomas poco diferenciados (patrones 4 y 5 de Gleason).



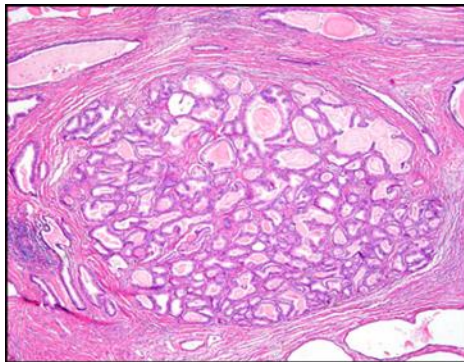
En el año 2005 la clasificación se modificó, aunque no de manera profunda tal como se hizo en el año 2014

Actualmente, se considera que los patrones 1 y 2 no deben diagnosticarse en biopsia por punción ya que los límites del nódulo solo excepcionalmente se pueden

identificar. En RTU y prostatectomía no existe esta limitación. Aunque se ha sugerido que estos patrones podrían haber correspondido en la descripción original a nódulos hiperplásicos o a adenosis, no hay duda de que algunos de ellos muestran ausencia de células basales

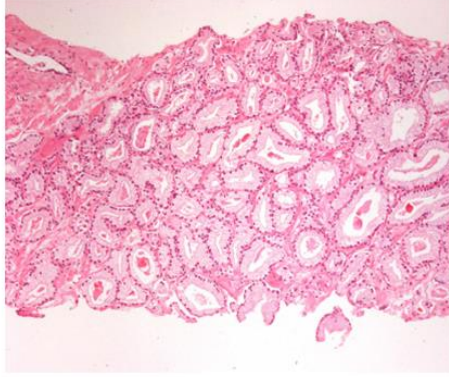
Patrón 1:

1. Nódulo bien circunscrito, semejante a nódulo hiperplásico.
2. Las glándulas son redondas u ovals, de tamaño pequeño o mediano con aspecto compacto y uniforme.
3. Están separadas por escaso estroma
4. Atipia leve o moderada



Patrón 2.

1. Nódulo semejante al patrón uno; sin embargo, el margen del nódulo puede ser focalmente infiltrante en la periferia.
2. Mayor variabilidad de la forma y tamaño de las glándulas.
3. El estroma que las separa no debe de ser mayor al diámetro de una glándula normal. Atipia leve o moderada.



Patrón 3 de Gleason:

1. No adopta patrones nodulares semejantes a los patrones 1 y 2 y su aspecto infiltrante se reconoce con facilidad.
2. Las glándulas pueden mostrar diámetro y formas variables.
3. El criterio más importante para clasificarlas como patrón 3 es que las glándulas se encuentren individualmente.
4. Si muestran fusión glandular o agregados glandulares mal definidos sin luces aparentes debe considerarse que puedan corresponder o estar asociadas a patrón 4 de Gleason. Los cortes tangenciales con cierta frecuencia producen estos cambios y dificultan la interpretación.
5. Con frecuencia se disponen entre glándulas benignas de mayor tamaño.
6. Cuando se encuentran como carcinomas limitados o mínimos, debe establecerse la suma 6 de Gleason.
7. Aunque en el pasado el patrón cribiforme se clasificó como 3 de Gleason, actualmente todos los casos se consideran 4 de Gleason, independientemente de su aspecto.

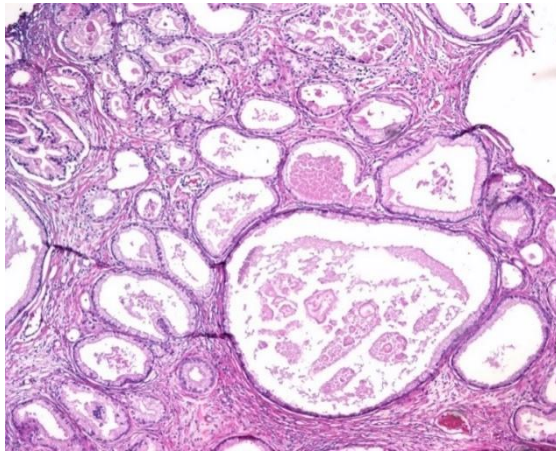


Figura 1. Adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Patrón 3 de Gleason). Las glándulas neoplásicas tienen aspecto bien diferenciado y son de diámetro variable. El patrón 3 de Gleason puede mostrar glándulas de gran tamaño con aspecto pseudohiperplásico

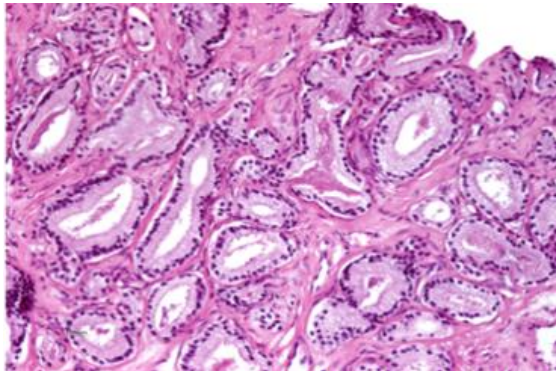


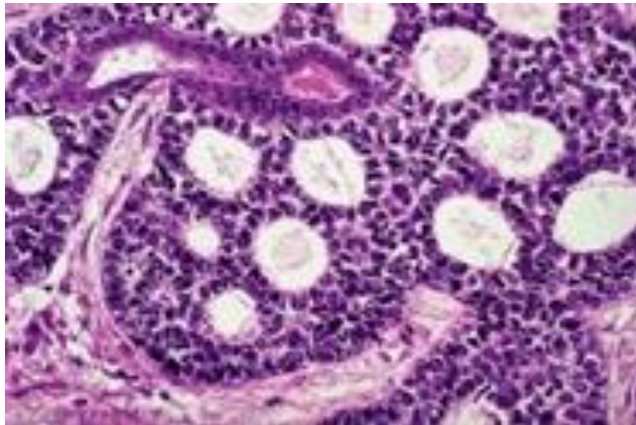
Figura 2. Adenocarcinoma moderadamente diferenciado. La disposición glandular es irregular y no nodular.

Patrón 4 de Gleason:

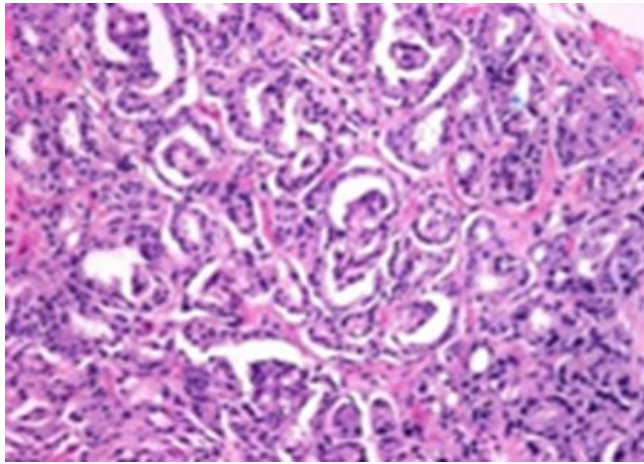
1. Nidos de glándulas mal formadas: el concepto de glándulas mal formadas incluye los nidos glandulares en los cuales hay fusión glandular y no se identifican luces glandulares o bien son muy poco aparentes.
2. Cuando se identifican luces glandulares con facilidad se les considera bien formadas.
3. Cuando alternan ambas íntimamente no se debe de clasificar como patrón 4 ya que los cortes tangenciales pueden producir este aspecto.

4. Cuando las glándulas mal formadas se encuentran distantes de las glándulas con patrón 3, y no pueden ser explicadas por cortes tangenciales son patrón 4.
5. En caso de duda se debe de favorecer el grado más bajo. (patrón 3 habitualmente)
6. La concordancia diagnóstica entre observadores en su interpretación es relativamente baja ya que incluye criterios subjetivos.
7. Patrón cribiforme. A diferencia del grupo anterior el aspecto cribiforme tiene un alto grado de acuerdo por su aspecto característico y actualmente todos se incluyen en el patrón 4. Diversos estudios han demostrado que esta variedad es particularmente agresiva y siempre debe de anotarse en el diagnóstico, así como su porcentaje. A mayor cantidad de patrón cribiforme peor pronóstico.
8. Patrón glomeruloide. Se encuentra frecuentemente asociado con el patrón cribiforme y también se reconoce con facilidad. Es un criterio patognomónico de carcinoma prostático.
9. Patrón hipernefroide. Este patrón se ha considerado 4 de Gleason, sin embargo, en la última clasificación se ha recomendado que el término ya no sea empleado ya que puede prestarse a confusión. No existe un acuerdo respecto a si aún debe pertenecer a él.

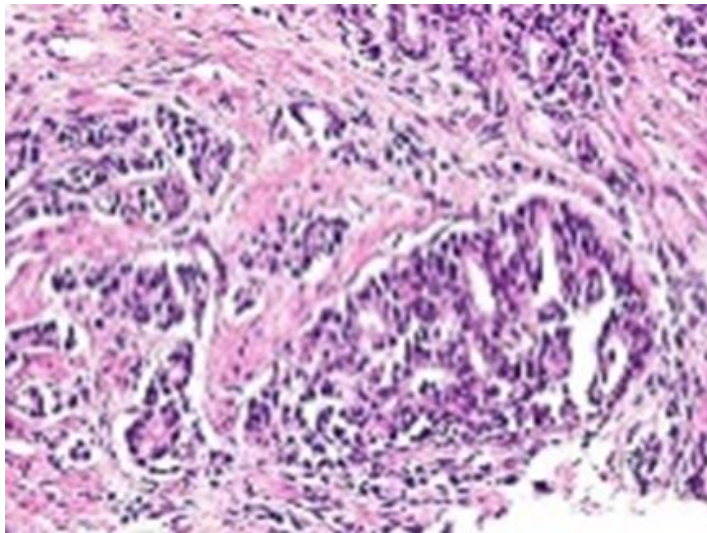
Algunos patrones en la variante 4 de Gleason:



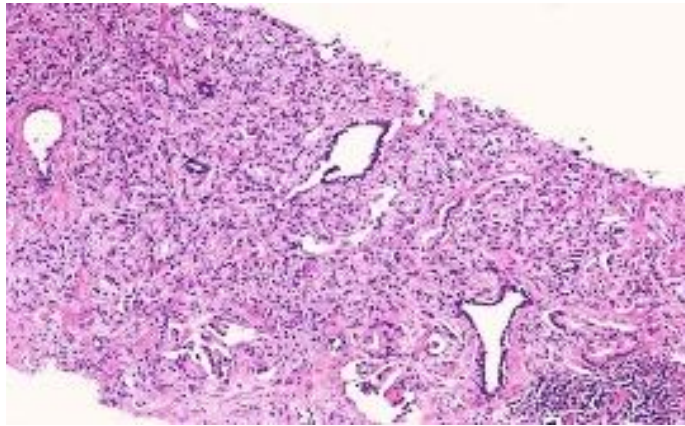
Cribiforme



Con cuerpos glomeruloides



Cuerpos glomeruloides y patrón solido



Patrón sólido y fusión glandular

Patrón 4 de Gleason. Variantes y frecuencia:

Glándulas mal formadas 57%

Glándulas "fusionadas" 53%

Glándulas cribiformes

Una de las conclusiones más importantes de la reunión ISUP-2014 se refiere a la importancia que tiene reconocer los patrones 4 de Gleason y el grado de agresividad de cada uno de ellos. Cabe suponer que en el futuro este será un grupo clave para recomendar tratamientos específicos y probablemente el patrón cribiforme (con o sin aspecto glomeruloide) tendrá que separarse en una categoría distinta ante las evidencias que han surgido relacionadas con su alta morbilidad y elevada mortalidad. (9-13). La suma 7 cuando está formada por patrón primario 4 y secundario 3 es más agresiva que cuando es 3 más 4 y tal vez sea más agresiva aún si es 4 más 3 con componente cribiforme

Además de las consideraciones de la ISUP también hay grupos europeos que han estudiado series muy numerosas de pacientes y han llegado a conclusiones semejantes. En uno de los mejores trabajos sobre el tema, (14), participaron 30 uro patólogos de diversos países y se incluyeron 12823 prostatectomía de y 2971 biopsias preoperatorias, la gran mayoría de los cuales contaron con seguimiento clínico a largo plazo. Para evaluar la utilidad de la clasificación cuantitativa, se anotaron el porcentaje de los patrones de Gleason 3, 4 y 5 observados en biopsias y se compararon con los resultados de la prostatectomía y la recurrencia del antígeno prostático específico (recaída bioquímica). Los resultados de mayor importancia fueron:

- 1- Los datos obtenidos sugieren una sorprendente utilidad cuantitativa de clasificación de Gleason. Los patrones y suma de Gleason son fundamentales para clasificar el adenocarcinoma acinar de la próstata, sin embargo, existe una variabilidad cuantitativa dentro de ellos que deben conocerse ya que pueden

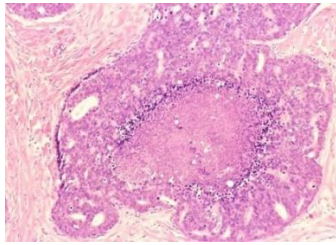
ofrecer un diagnóstico y pronóstico más preciso que la suma de Gleason tradicional. Por ejemplo, en una suma de 7, el porcentaje de patrón secundario 4 puede oscilar entre el 5-20% (Suma 3 más 4) o bien ser mayor al (30-45%) y esto implica un pronóstico y tal vez un tratamiento distinto.

- 2- Por lo anterior, los datos cuantitativos del patrón de Gleason deben proporcionarse rutinariamente además de las categorías de puntuación de Gleason, tanto en biopsias como en muestras de prostatectomía.
- 3- Una de las limitantes para emplear esta valoración cuantitativa es el desacuerdo relativamente alto que existe en la interpretación aún entre uro patólogos expertos.
- 4- Cada vez es más evidente que conocer las variables del patrón 4 de Gleason y su cantidad en biopsias y prostatectomías es primordial para una interpretación correcta y que le sea de utilidad al urólogo tratante.

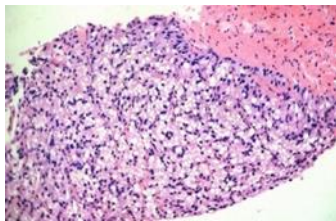
Patrón 5 de Gleason:

1. Ausencia de glándulas
2. Cordones infiltrantes (patrón más frecuente)
3. Células individuales
4. Nidos sólidos.
5. Patrón cribiforme con necrosis central (comedonecrosis)
6. Nidos con aspecto "rosetoide" mal definidos.
7. Es el patrón terciario más común
8. Más del 90% asociados con patrón 4 de Gleason
9. Entre 6- 8% asociados con patrón 3 de Gleason.
10. El patrón 5 se pasa por alto en biopsias por punción hasta en el 60% de los casos enviados a revisión.

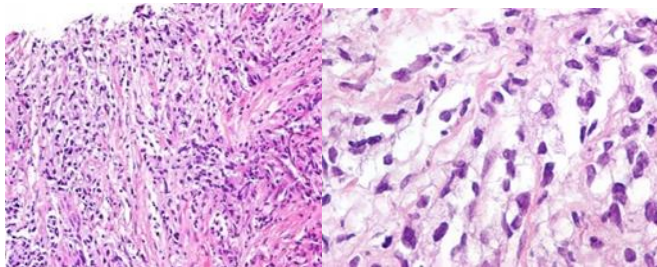
Patrones 5 de Gleason:



Comedonecrosis



Con células en anillo de sello



Patrón infiltrativo difuso.

Muchos tumores que se encuentran por el análisis del PSA crecen con tanta lentitud que tienen poca probabilidad de amenazar la vida de un hombre. La detección de tumores que no ponen la vida en peligro puede condicionar tratamientos innecesarios tales como la cirugía y la radioterapia. Sin duda muchos hombres fueron sobre tratados en el pasado. Una de las mayores aportaciones es haber reconocido que tumores moderadamente diferenciados (suma 6 de Gleason o menos, (Grado I de acuerdo a la nueva clasificación de la ISUP) (Figura solo requieren “vigilancia activa” que consiste en determinaciones periódicas de APE y consultas clínicas frecuentes. Es muy probable que en el futuro el tratamiento de esta neoplasia sea más conservador ya que la sobrevida aún sin tratamiento es mayor al 90% de los pacientes (Tabla 1). La nueva clasificación histológica de la ISUP ha demostrado una precisión sorprendente con la evolución clínica y

por ello su interpretación correcta es indispensable. Como nunca antes, la interpretación histológica permite al urólogo tomar decisiones del tratamiento y evitar sobre tratamiento innecesarios. Las consecuencias de tratamientos agresivos incluyen incontinencia urinaria (inhabilidad de controlar el flujo de orina), problemas con las funciones intestinales, la disfunción eréctil (falta de erecciones, o tener erecciones que son inadecuadas para las relaciones sexuales) e infección.

En resumen, los grados y el tipo de glándula en la clasificación de la ISUP se muestran en la tabla y esquema siguientes:

Clasificación de la reunión ISUP-2014 basada en los patrones de Gleason.

Grado 1 (3 más 3= 6)	Glándulas bien formadas
Grado 2 (3 más 4=7)	Predominio de glándulas bien formadas, componente menor de glándulas mal formadas
Grado 3 (4 más 3=7)	Predominio de glándulas mal formadas/patrón cribiforme y menor de glándula bien formada.
Grado 4 (Gleason 8)	Predominio de glándulas fusionadas o cribiformes.
Grado 5 (Gleason 9 o 10)	Glándulas mal formadas con fusión, patrón cribiforme y/o necrosis.

2.3 Suma de Gleason.

El adenocarcinoma de la próstata es un tumor heterogéneo, y la mayoría tienen más de un grado histológico. La mitad de los carcinomas prostáticos tienen dos o más patrones, aunque en biopsia por punción lo más frecuente es que sean dos. A diferencia de otras neoplasias, el grado histológico del cáncer de próstata se reporta tomando en cuenta la suma de los dos grados que predominan en el tumor y esto se conoce como la suma de Gleason. Es importante recordar que para evaluar el patrón

histológico se requiere analizar a bajo aumento con objetivos de 4X y 10X. El sistema de Gleason, a diferencia de otros carcinomas se utiliza básicamente el patrón arquitectural o grado de diferenciación glandular, el estroma y los bordes (bien o mal definidos) del tumor. En algunos patrones son importantes las características del citoplasma, presencia o ausencia de luces glandulares, tamaño o fusión de las glándulas, forma de las glándulas y necrosis.

El patrón primario es el más extenso y el secundario el que le sigue en cantidad. Ambos se evalúan de acuerdo al porcentaje aproximado. Se emplean en biopsias por punción, RTU y prostatectomías.

1. Ejemplo: patrón primario 4 (60%) + patrón secundario 3 (40%) = Suma de Gleason 7.
2. En caso de existir solo un patrón solo se duplica. Patrón 3: suma de Gleason 6.
3. Cuando hay un patrón terciario se toma en cuenta siempre y cuando sea patrón 5
4. Ejemplo: Patrón primario 3 (60%), patrón secundario 2 (35%), patrón terciario 5; la suma de Gleason es de 8 (3+5).

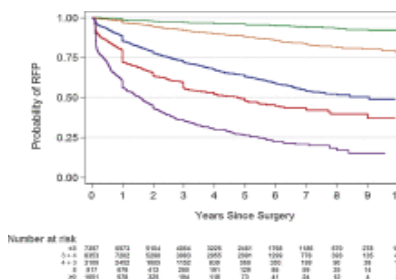
Tomar en cuenta el grado más alto (aunque represente un porcentaje menor) se debe a la muy alta posibilidad de que existan otras áreas semejantes en la próstata que eventualmente pueden explicar una mala evolución. Cuando el patrón terciario es 4 pero menor al 5% no se suma, aunque si se anota en el diagnóstico. Si es mayor se incluye en la suma. En contraste, cuando el patrón terciario es de bajo grado no se toma en cuenta:

5. Ejemplo: Patrón primario 3 (60%), patrón secundario 4 (35%), patrón terciario 2; la suma de Gleason es de 7 (3+4).

Es conveniente reportar el nuevo sistema de clasificación, junto con el sistema de Gleason, hasta que sea aceptado y empleado rutinariamente (por ejemplo, suma de Gleason 3 + 3 = 6 [Grado 1- ISUP]).

EL NUEVO SISTEMA ISUP-2014. BASADO EN LA CLASIFICACIÓN DE GLEASON

Grado 1	Glándulas individuales y bien formadas, suma 6 de Gleason CONCEPTO DE VIGILANCIA ACTIVA.
Grado 2 (3 más 4=7)	Predominio de glándulas bien formadas y componente menor de glándulas mal formadas
Grado 3 (4 más 3=7)	Predominio de glándulas mal formadas/patrón cribiforme y componente menor de glándulas bien formadas.
Grado 4 (Gleason 8)	1.- Predominio de glándulas fusionadas o cribiformes. 2.- Predominio de glándulas bien formadas asociadas a patrón 5.
Grado 5 (Gleason 9 o 10)	Glándulas mal formadas con fusión, patrón cribiforme y/o necrosis.



Años de sobrevida de acuerdo al grado de la reunión ISUP-2014

Las sobrevida y ausencia de recaídas bioquímicas a 5 años basados en la estimación por grado fueron 96, 88, 63, 48 y 26% luego de prostatectomía. La clasificación por grado mostró curvas pronosticas similares a las de hombres tratados con radioterapia +/- terapia hormonal, así como prostatectomía radical. Los aspectos más notables de cada grado son comentados a continuación.

En el consenso de la ISUP se discutieron otros temas además de la gradificación del carcinoma prostático. La mayoría se anotan en los diversos apartados correspondientes de este texto. Las variantes histológicas del adenocarcinoma acinar convencional y el patrón de Gleason correspondiente se muestran a continuación.

Patrón de Gleason de acuerdo a variantes histológicas:

Variedad:	Patrón
• Espumoso	3-5 (La mayoría 3 de Gleason).
• Pseudohiperplásico	3
• Atrófico	3
• Carcinoma semejante a NIP.	3.
• Ductal	4. Si hay comedonecrosis es 5
• Mucinoso	3 o 4
• Células en anillo de sello	5
• Con cuerpos glomeruloides	4
• Con fibroplasia (mucinosis)	3 o 4

Los siguientes no se clasifican:

- Adenoescamoso.
- Escamoso.
- Sarcomatoso.

3. Planteamiento del problema

Como se comenta arriba, los valores de APE pueden tener ciertas variaciones, pero aun así son útiles para identificar pacientes con alto o mayor riesgo de tener carcinoma prostático. Sin embargo, en nuestra institución hemos encontrado que con frecuencia los valores son extremadamente variables y muy elevados a los descritos en la literatura en pacientes con o sin carcinoma. Con el propósito de tener información objetiva estudiamos en el año 1998, 100 pacientes con sospecha clínica de carcinoma prostático por elevación de APE y/o tacto rectal anormal, a los cuales se les realizó biopsia prostática.

Actualmente no está bien definido en punto de corte del nivel de antígeno prostático específico para la realización de biopsias de próstata, ya que no se puede tomar la decisión del procedimiento en base únicamente a los niveles de APE cuando estos se encuentran en rango de 4 a 10 ng/ml, ya que se encuentra mejor establecida la utilidad de este biomarcador cuando sus niveles son mayores a 10 ng/ml y de igual forma está documentado que debajo de 4 ng/ml no existe casi asociación con cáncer sin embargo aún existe controversia con respecto la notable cantidad de casos que se reportan positivos con valores de 3 a 4 ng/ml.

Para la realización de toma de biopsia es necesaria la evaluación integral del paciente, indagar si tiene factores de riesgo para cáncer de próstata como la historia familiar de este padecimiento y la raza afroamericana (en hispanos no se ha identificado incremento de riesgo con respecto a la población caucásica) y si se tiene sospecha de síndromes y alteraciones genéticas, buscar polimorfismos de nucleótidos, síndrome de Lynch, mutaciones de BRCA2 y mutación del gen supresor de tumor HOXB13.

Otros datos que se deben de tener en cuenta son el tacto rectal sospechoso, la edad del paciente, los hallazgos por ultrasonido y otros estudios paraclínicos. Estos incrementaran la especificidad del APE en rango de 4 a 10 ng/ml y por esta razón en países desarrollados se está implementando cada vez el perfil biofísico, el cual está constituido por tres biomarcadores (p2PSA, tPSA y f PSA). Ya se han realizado estudios similares a esta tesis en países asiáticos y con población predominantemente caucásica, donde se han obtenido resultados muy variables con 9 % a 56 % de casos de biopsias positivas para cáncer cuando los pacientes tenían niveles de APE de 4 a 10 ng/ml.

El problema se tiene que abordar de cierta forma distinta en nuestra población, ya que no contamos con los recursos de presupuesto en las instituciones hospitalarias

públicas para realizar un perfil biofísico a cada paciente y de ese modo reducir el diagnóstico y sobretratamiento del cáncer de próstata que se está teniendo cuando solo se utiliza el antígeno prostático específico como una herramienta de cribado, motivo por el cual en este estudio debemos de dar mucha más importancia al valor de antígeno prostático de los pacientes.

Las dos variables utilizadas en este proyecto de tesis serán una el último nivel de antígeno prostático específico de cada paciente reportado en el expediente clínico antes de la toma de biopsias y la otra es el diagnóstico histopatológico de las biopsias de próstata realizadas en el mismo paciente. En base a esto, este estudio de tesis pretende responder la siguiente pregunta ¿A partir de qué nivel de antígeno prostático específico se sugiere indicar las biopsias de próstata en los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”?

4. Justificación

El estudio de la presente tesis pretende definir la utilidad que tiene el nivel de antígeno prostático específico en una población en la que casi no se han realizado estudios de este tipo, ya que es sabido que existen muchos análisis en población asiática y caucásica, en las que se ha encontrado diferencias en el porcentaje de biopsias positivas cuando se utiliza un nivel de antígeno prostático entre 4 y 10 ng/ml para indicar el procedimiento, encontrándose un porcentaje mayor las poblaciones caucásicas, esto probablemente se deba a la calidad del reactivo empleado para el antígeno prostático específico.

Es importante establecer que tanto es útil que los urólogos de este instituto realicen biopsias de próstata en aquellos pacientes que tienen APE entre 4 y 10, ya que de ese modo este estudio puede darles una sugerencia de decidir con cautela la toma de biopsia y de ese modo reducir las complicaciones inherentes al proceso de toma de biopsia como lo son la disfunción eréctil e infecciones por manipulación. De este modo la población que pudiera verse beneficiada serían aquellos pacientes en los que se les está realizando el cribado con APE, siendo en su mayoría una población mayor a 50 años.

5. Objetivos

- Identificar el nivel de antígeno prostático específico en el cual es recomendable biopsiar a los pacientes con cáncer de próstata en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.
- Establecer el porcentaje de pacientes que fueron positivos para cáncer de próstata según el rango de nivel de APE de acuerdo a estos cuatro grupos: menor a 4, de 4 a 10, de 10 a 30 y mayor a 30.
- Promover la utilidad del valor del antígeno prostático de acuerdo los resultados de este estudio en el departamento de urología.
- Verificar la calidad en el proceso del antígeno prostático específico que se toma en la central de laboratorios de este instituto.
- Comparar los resultados obtenidos en 1998 y el 2018

6. Materiales y métodos

En 1998 de los archivos del departamento de patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” se seleccionaron 100 biopsias por punción que fueron practicadas de 1995 a 1997 por sospecha clínica de carcinoma incluyendo elevación del APE y/o alteraciones en el tacto rectal. Las biopsias analizadas fueron por sextantes en las que se obtuvieron tres biopsias por lóbulo en la línea medra o bien biopsia por sextantes modificada en la que se tomaron dos biopsias adicionales también de la línea media. En cada caso se anotaron la edad y los niveles del APE más cercanos al momento de la biopsia. La cuantificación del APE fue hecha por inmunoradiometría utilizando indiscriminadamente reactivos de las casas comerciales Diagnostics Products Corporation (DPC) (Los Angeles CA) y Cea Iré Sorin (CIS, Cedex, Francia), ELSA-PSA2. Todas las biopsias fueron revisadas para confirmar el diagnóstico de benignidad o malignidad. Para el análisis los niveles del APE se dividieron en cuatro grupos: menos de 4, de 4 a 9.9, de 10 a 29.9 y 30 o más ng/mL.

En el año 2018 también se recabaron los archivos del departamento de patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y se escogieron 100 biopsias por punción que fueron llevadas a cabo de enero del 2017 a febrero del 2017 por sospecha clínica de carcinoma, esta sospecha fue por elevación del APE y/o alteraciones en el tacto rectal. Las biopsias analizadas fueron por sextantes en las que se obtuvieron tres biopsias por lóbulo en la línea medra o bien biopsia por sextantes modificada en la que se tomaron dos biopsias adicionales también de la línea media. En cada caso se anotaron la edad y los niveles del APE más cercanos al momento de la biopsia. La cuantificación del APE fue hecha por inmunoradiometría utilizando indiscriminadamente reactivos de la casa comercial “Access Hybritech PSA Beckman

Coulter, Inc". Todas las biopsias fueron revisadas para confirmar el diagnóstico de benignidad o malignidad. Para el análisis los niveles del APE se dividieron en cuatro grupos: menos de 4, de 4 a 9.9, de 10 a 29.9 y 30 o más ng/mL.

7. Resultados

Hubo 66 biopsias benignas y 34 carcinomas. Las medianas de APE fueron 11.2 y 45.6 ng/mL en benignos y malignos, respectivamente. En los pacientes con elevación ligera de APE (4-9.9 ng/mL), 94% fue benigno y también hubo mayoría de benignos (63%) en los pacientes con niveles de 10-29.9 ng/mL. Sólo en aquéllos con 30+ hubo mayoría de carcinomas (81%). Hubo una sobreposición significativa de los niveles de APE en pacientes con biopsias benignas y malignas. Solamente los valores de 30+ ng/mL fueron fuertemente sugestivos de carcinoma. Era evidente que las determinaciones de APE estaban muy por arriba de los informados en la literatura y podrían deberse, cuando menos en parte, a las marcas de los reactivos empleados en nuestra institución (Cedex de Francia y Diagnostic Products Corp de EEUU). Los resultados de 1998 se anotan en la Tabla 1.

Tabla 1

APE (ng/mL)	Total	Benigna	Carcinoma
<4	8	7 (88%)	1 (12%)
4 a 9.9	33	31 (94%)	2 (6%)
10-29.9	38	24 (63%)	14 (37%)
30+	21	4 (19%)	17 (81%)
Total	100	66 (66%)	34 (34%)

Los resultados de 2018 se anotan en la Tabla 2:

Hubo 55 biopsias benignas y 49 carcinomas. Las medias de APE fueron 10.4 y 31.6 ng/mL en benignos y malignos, respectivamente. En los pacientes con elevación ligera de APE (4-9.9 ng/mL), 75% fue benigno y también hubo mayoría de benignos (52%) en los pacientes con niveles de 10-29.9 ng/mL. Sólo en aquéllos con niveles mayores a 30 fueron su totalidad malignos. Hubo una sobreposición significativa de los niveles de APE

en pacientes con biopsias benignas y malignas. Solamente los valores mayores de 30 ng/mL fueron fuertemente sugestivos de carcinoma. Es evidente que los niveles de APE aún continúan por arriba de los informados en la literatura, sin embargo sin compararnos los niveles de APE en el rango entre 4 a 9.9 ng/ml, encontramos una significativa diferencia en el porcentaje de los casos que realmente fueron positivos, 2 % en 1998 a 22 % en el 2018 por lo que se ha mostrado un progreso ahora que se cambiaron los reactivos empleados en 1998 (Cedex de Francia y Diagnostic Products Corp de EEUU) a los actuales (“Access Hybritech PSA Beckman Coulter, Inc”). Esta comparación se muestra en la tabla 3.

Tabla 2

APE (ng/mL)	Total	Benigna	Carcinoma
<4	8	6 (75%)	2 (25%)
4 a 9.9	46	24 (52%)	22 (48%)
10 a 29.9	40	21 (52%)	19 (48%)
>30	6	0	6 (100%)
Total	100	51 (51%)	49 (49%)

Tabla 3

Valor de APE	Total		Benignas		Carcinoma	
	1998	2018	1998	2018	1998	2018
<4	8	8	7 (88%)	6 (75%)	1 (12%)	2 (25%)
4 a 9.9	33	46	31 (94%)	24 (52%)	2 (6%)	22 (48%)
10-29.9	38	40	24 (63%)	21 (52%)	14 (37%)	19 (48%)
>30	21	6	4 (19%)	0	17 (81%)	6 (100%)
Total	100	100	66 (66%)	51 (51%)	34 (34%)	49 (49%)

En base a los resultados obtenidos se calculó la sensibilidad que tiene el antígeno prostático específico para detectar cáncer de acuerdo al nivel que presenta el mismo y se contrastaron los dos años (Tabla 4)

Tabla 4

Valor de APE	Sensibilidad	
	1998	2018
<4	53,33	57,14
4 a 9.9	51,56	65,71
10-29.9	61,29	65,57
>30	84,00	100,00

8. Discusión

Aunque posteriormente no hubo un seguimiento estrecho, durante los años 2017 y 2018 otra vez nos llamó la atención que con cierta frecuencia se enviaban al departamento biopsias con alteraciones mínimas que mostraban infiltrados linfoides inespecíficos en escasa cantidad que correspondían histológicamente a prostatitis, atrofia y con menor frecuencia hiperplasia de células basales. Por las implicaciones que se mencionaron al principio decidimos repetir en el año 2018 un estudio muy semejante en los que se anotaron los mismos datos del año 1998. Los resultados que se observan en las tablas 1 a 4 revelan un cambio en el porcentaje de biopsias positivas para cáncer de próstata. Respecto a las muestras con valores de APE menores a 4 el porcentaje de carcinoma se incrementó de un 12 a 25 % comparando los dos años y la sensibilidad mejoró de 53.33 a 57.14 %, lo cual no es concluyente de eficacia del estudio en este rango de nivel de APE por qué en este en la mayoría de los estudios publicados no se ha considerado indicación de biopsia. Cuando el nivel de APE fue entre 4 y 10, las modificaciones fueron que el porcentaje de positivos para carcinoma incremento del 6 al 48% y la sensibilidad incremento del 51.56 al 65.71, estos resultados son considerablemente superiores al porcentaje de 9 a 22 % que se han encontrado en los estudios de la población asiática referidos en el marco teórico, mientras que se encuentra que se encuentra dentro del rango 40 a 56% referidos en los estudios de población caucásica, lo que refleja la considerable mejoría con el nuevo reactivo empleado, sin embargo estos resultados muestran que los niveles de APE en este rango aún no son lo suficientemente confiables por que la sensibilidad sigue siendo relativamente baja (65.71%). Cuando el nivel de APE fue de 10 a 30 hubo también progreso en el porcentaje de positivos para adenocarcinoma del 37 al 48%, si bien esta mejoría no fue tan notable como en el rango de 4 a 10 y también muestra una baja sensibilidad (65.57%) la cual es incluso menor que la del rango previo. Por último hubo incremento porcentaje de carcinomas cuando los valores APE eran mayor a 30, del 81 al 100%, y en este la sensibilidad (100%) es lo suficientemente alta para establecer su confiabilidad con certeza en toma de biopsias. Con esto podemos concluir que cuando los valores sean superiores a 30 se podrá indicar con seguridad la toma de biopsia, sin embargo en los casos con valores menores y en especial en el rango de 4 a 10, la decisión se tomara en base a otros factores de riesgo que tenga el paciente, en una decisión conjunta con su médico tratante valorando el riesgo beneficio. Existen varios factores que pudieran estar afectando la elevación del APE, por ejemplo

inflamación crónica mínima, pero sobre todo porque los pacientes del instituto generalmente ya traen manipulación prostática previa bien sea por tacto rectal o instrumentación para mejorar los datos de prostatismo.

Actualmente en el departamento de laboratorio central de este instituto se ha implementado un nuevo estudio retrospectivo a cargo de la química farmacobióloga Ana Lira, en el cual ha conseguido que a partir de ahora todos los pacientes considerados para biopsia de próstata tengan los marcadores PSA libre, PSA total y P2PSA para poder incrementar considerablemente la sensibilidad y especificidad de la prueba que ya se ha constatado en otros estudios en población asiática y caucásica. La farmacobióloga Ana Lira establece que actualmente en el laboratorio central del “Instituto Nacional y Ciencias Médicas y Nutrición”, la realización del PSA se encuentra estrictamente estandarizada por controles de calidad que han probado su funcionalidad los últimos 10 años y que la razón de que siga habiendo un número elevado de falsos negativos mediante el uso de PSA se debe a falta de seguimiento de indicaciones de los pacientes para llegar en las condiciones necesarias para la toma de la muestra. El Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina médico urólogo adscrito al departamento de urología de este hospital comenta que en base a los resultados de este estudio ha habido una significativa mejoría de la sensibilidad del PSA, sin embargo sugiere realizar un estudio más extenso agregando las variables del resultado del tacto rectal y si la consulta del paciente corresponde a primera vez o subsecuente.

El límite superior normal del APE con el reactivo Hybritech es de 4 ng/mL. Los carcinomas se asocian con valores de 4 a 10 ng/mL en aproximadamente 25% de los pacientes biopsiados y los niveles por arriba de 10 ng/mL se consideran fuertemente sospechosos de carcinoma.^{3,5} Hudson y cols⁸ encontraron que sólo 2% de los pacientes con patología benigna tienen valores por arriba de 10 ng/mL mientras que nosotros encontramos 42% (28 de 66 benignos), es decir unas 20 veces más. En dos series donde se han analizado los niveles de APE incluyendo sólo carcinomas, los valores superiores a 10 ng/mL han variado del 50 al 67% vs 91 % en nuestra serie (31 de 34 carcinomas). Los resultados de esa revisión arrojaron datos de interés práctico. Una de cada tres biopsias en nuestra institución se asoció con carcinoma cuando los criterios empleados para practicar la biopsia fueron la elevación del APE y/o las alteraciones en el tacto rectal.

La elevación de los niveles de APE por arriba de los 10 ng/mL en biopsias benignas en un porcentaje tan alto en nuestra serie reduce la sensibilidad del APE y no permite identificar grupos de alto riesgo para carcinoma. No es posible excluir, sin embargo, que en algunos de estos pacientes existiera una patología asociada que no pudo ser detectada en la biopsia por punción incluyendo carcinomas de la zona central o carcinomas pequeños de la periferia. La frecuencia de resultados falsos negativos en la biopsia por punción de la próstata ha variado en 19 a 29% de las biopsias en pacientes en quienes se practican biopsias adicionales por APE persistentemente elevado.^{9,12} Adicionalmente hay diversas condiciones benignas como la hiperplasia glandular prostática, prostatitis aguda, infarto prostático, manipulación de la glándula, retención urinaria y aún edad avanzada que pueden elevar el APE; sin embargo, debe enfatizarse

que estas condiciones se asocian con incrementos leves que no rebasan los 10 ng/mL. En consecuencia, debe considerarse la posibilidad de que los reactivos empleados en nuestra institución den lugar a valores superiores a los que se obtienen con otros reactivos como el Hybritech. Esta premisa está reforzada por un estudio comparativo sobre la calidad de cuatro kits de casas comerciales diferentes.¹³ De acuerdo a esta información, los sistemas utilizados en nuestro estudio tienen una precisión adecuada, aunque inferior a la del llamado estándar de oro (Hybritech), lo cual podría explicar los resultados encontrados.

Por otra parte, debe mencionarse que, a pesar de esta limitante, el sistema CIS (ver material y métodos) permite la detección de niveles menores de APE con mayor exactitud, mientras que el sistema DPC ofrece mayor información en la detección tanto de los niveles bajos de la proteína como de aquéllos comprendidos en la llamada zona gris o de incertidumbre. Se proponen como posibles soluciones para mejorar en la sensibilidad y mayor porcentaje de detección de carcinomas (verdaderos positivos).

1. Aunque se ha obtenido cierta mejoría en los últimos años en las determinaciones séricas de APE, los resultados de los estudios de 1998 y 2018 son semejantes y no facilitan detectar una población de alto riesgo. Se deben hacer esfuerzos adicionales para que esta prueba sea más confiable.
2. Aunque el porcentaje de pacientes biopsiados se puede considerar aceptable, es deseable que la biopsia se practique cuando esté realmente indicado. La biopsia prostática es un procedimiento agresivo y costoso y no está exento de complicaciones. Con frecuencia vemos biopsias casi normales y APEs ligeramente elevados. Tal vez influyan otros criterios para realizarla pero no contamos con esta información.
3. Estar continuamente actualizados respecto a los nuevos reactivos que pudieran surgir y estar disponibles en el mercado. En caso de superar en sensibilidad y especificidad al APE sérico, estos reactivos deben de emplearse en el laboratorio central del instituto.
4. Insistir en que la toma del PSA nunca se realice después de manipulaciones de la próstata tales como tacto rectal, masaje prostático, ecografía transrectal y biopsias de próstata.
5. Tomar con reserva los niveles de PSA en pacientes que toman medicamentos que elevan este último, por ejemplo, pacientes que están tomando inhibidores de la 5 alfa-reductasa.
6. Tomar en cuenta la correlación completa de estudios de imagen, nivel de PSA y examen clínico del paciente para la decisión de toma de biopsia.

9. Referencias Bibliográficas:

1. Registro Nacional de Cáncer DGE, SSA Morbilidad por neoplasmas malignas 1982-1989. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. Informe preliminar. México: SSA; 1994.
2. Olsson C. Prostatic Cancer. *Kidney Int* 1993; 43:955-65.
3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR. 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* 1994; 151:1283-90.
4. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1994; 151:1571-4.
5. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (Suppl): 31-7.
6. Gleason DF, Mellinger GT, Veteran Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
7. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909-16.
8. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostatic specific antigen with prostatic cancer. *J Urol* 1989; 142:1011-5.
9. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-5.
10. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat needle prostate biopsy: who needs it? *J Urol* 1995;153:14966.
11. Roehborn CG, Pickens JG, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996;47:347-52.
12. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprkian AG, Trudeau C, Aronson S, Machabé M, et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1996;155:605-8.

13. López G, Kanan M, Padilla ME, Estrada N, Padilla ME, Montano C. Antígeno prostático específico. Comparación de diferentes sistemas analíticos. *Bioquímica* 1996; 21 (Suppl): 62.
14. European Network for Cancer Registries (ENCR). Available at: <http://eco.iarc.fr>. 2. Presti JC. Prostate biopsy: current status and limitations. *Rev Urol* 2007;9:93
15. Villa L, Capitanio U, Briganti A, Abdollah F, Suardi N, Salonia A, et al. The number of cores taken in patients diagnosed with a single micro focus at initial biopsy is a major predictor of insignificant prostate cancer. *J Urol* 2013; 189:854–9.
16. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175:1605–12.
17. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay MD. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Can Urol Assoc J* 2013;7:E293–8.
18. Fink KG, Hutarew G, Lumper W, Jungwirth A, Dietze O, Schmeller NT. Prostate cancer detection with two sets of ten-core compared with two sets of sextant biopsies. *Urology* 2001;58:735–9.
19. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 2004;350(22):2239-2246.
20. [PubMed Abstract]Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2001;344(18):1373-1377.
21. [PubMed Abstract]Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017; 123(4):592-599.
22. [PubMed Abstract]Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *New England Journal of Medicine* 2012;366(11):981-990.
23. [PubMed Abstract] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027-2035.
24. [PubMed Abstract] Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Annals of Internal Medicine* 2017; 167(7):449-455.

25. Klein EA, Chait A, Hafron JM, et al. The single-parameter, structure-based IsoPSA assay demonstrates improved diagnostic accuracy for detection of any prostate cancer and high-grade prostate cancer compared to a concentration-based assay of total prostate-specific antigen: A preliminary report. *European Urology* 2017; S0302-2838(17)30236.