

11246

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

16



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

FACTORES PREDICTIVOS DE RIESGO PARA RECAIDA
BIOQUIMICA DESPUES DE TRATAMIENTO QUIRURGICO
DEL CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO.

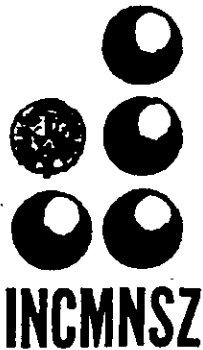
T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN UROLOGIA
P R E S E N T A :
DR. JOEL QUINTERO BECERRA

ASESOR DE TESIS:
DR. MARIANO SOTOMAYOR DE ZAVALA
Médico Adscrito al Departamento de Urología del INCMNSZ
DR. JOSE FRANCISCO TELLEZ CENTENO
Alumno de Doctorado de Ciencias Médicas, sede Sur. UNAM.

300389

CIUDAD DE MEXICO,

SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001



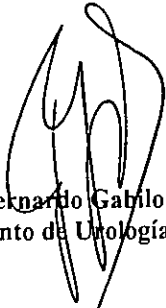


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

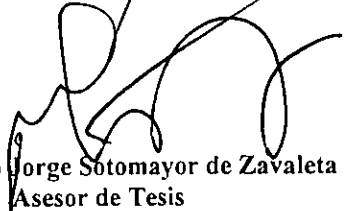
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.



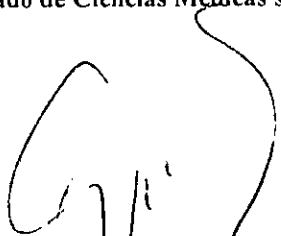
Dr. Fernando Bernardo Gabilondo Navarro
Jefe del Departamento de Urología del INCMNSZ



Dr. Mariano Jorge Sotomayor de Zavaleta
Asesor de Tesis
Medico Adscrito al Departamento de Urología del INCMNSZ



Dr. José Francisco Téllez Zenteno
Asesor de Tesis
Alumno de Doctorado de Ciencias Médicas sede Sur, UNAM.



Dr. Guillermo Fera Bernal
Profesor del Curso de Especialización en Urología



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Subdirector General del Departamento de Enseñanza del INCMNSZ

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

AGRADECIMIENTOS

OS, por su amor infinito y a quien debo lo más preciado de mi ser.

*SUS DE NAZARENO, benefactor de mi vida y por todo su apoyo en los momentos más
dificiles.*

MIS PADRES, Joel y Lucila Armida, a quien debo todo lo que soy.

*MIS HERMANAS, Diana y Nina, de quienes siempre he recibido estímulo e invaluable
aportaciones de cariño.*

MIS PADRES, de quien he recibido todo el apoyo y amor infinito.

*MIS DOCENTES, Dr. Elías, Dr. Gabilondo, Dr. Kasep, Dr. Feria, Dr. Sotomayor y Dr.
Carrero, por su sabia enseñanza, guiándome por el sendero de la excelencia, ética y
profesionalismo.*

*MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS, con quienes compartí la Residencia, etapa más
importante de mi formación académica.*

*LIC. ANDRES LOPEZ DIAZ, quien ha representado el tutor de mis estudios,
facilitando e impulsando durante toda mi carrera estudiantil y profesional.*

*EL INSTITUTO, templo donde yace la Mística, filosofía que me marcó con un profundo
compromiso ético y humanístico hacia el ejercicio médico.*

LA UNIVERSIDAD, madre creadora de mi iniciación académica.

... A TODOS, ¡ G R A C I A S !

FACTORES PREDICTIVOS DE RIESGO PARA RECAIDA BIOQUIMICA DESPUES DE TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO.

INDICE

- Agradecimientos2
- Indice3
- Resumen4
- Introducción5
- Planteamiento del problema 6
- Hipótesis7
- Objetivo7
- Pacientes, material y métodos8
 - Diseño del estudio8
 - Criterios de inclusión8
 - Criterios de exclusión8
 - Selección de la muestra8
 - Mediciones del APE9
 - Criterios para la definición de recaída bioquímica 10
 - Grupos de estudio10
 - Factores pronósticos evaluados para determinar recaída bioquímica11
 - Análisis estadístico12
- Resultados12
- Discusión14
- Conclusión 16
- Tablas 17
- Referencias23

RESUMEN:

Introducción: El uso rutinario del antígeno prostático específico, ha permitido el diagnóstico temprano y la detección más rápida de recidiva tumoral después de tratamiento definitivo.

Un impacto en el manejo del cáncer de próstata, además de permitir la determinación más temprana de recaída bioquímica después del tratamiento definitivo.

Objetivos: Determinar los principales factores de riesgo para recaída bioquímica del cáncer de próstata localizado después de tratamiento quirúrgico, en una población mexicana.

Métodos: Se estudiaron de manera retrospectiva 34 pacientes sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía bilateral en el período comprendido entre enero de 1997 y diciembre de 1997. Se excluyeron los casos con enfermedad metastásica. Se analizaron los factores de riesgo de los pacientes que presentaron recaída en un seguimiento de 5 años.

Resultados: Se identificaron 8 de 34 pacientes con recaída bioquímica (24%). Los principales factores de riesgo encontrados fueron una cifra de antígeno prostático específico inicial al diagnóstico de ≥ 10 ng/ml (RM: 5.0, IC: 0.7-43; P=0.07), examen rectal digital sospechoso de malignidad (RM: 7.6; IC: 1-191; P=0.05); estadio patológico $\geq T2b$ (RM: 10; IC: 1-100; P=0.007) y márgenes quirúrgicos positivos (RM: 36; IC: 3-701; P=0.000087).

Conclusiones: La identificación de ciertos factores de riesgo permite la identificación de pacientes que tendrán mayor riesgo de recaída y progresión.

INTRODUCCION:

La utilización cada vez mas generalizada de la cuantificación del antígeno prostático específico (APE) ha resultado en un incremento dramático en la detección del número de enfermos con cáncer de próstata y por lo tanto en el diagnóstico temprano de enfermos potencialmente curables. De forma análoga ha permitido la determinación más temprana de recaída bioquímica después del tratamiento definitivo, logrando anticipar el reconocimiento de progresión 4 a 10 años antes de presentar manifestaciones clínicas de enfermedad avanzada^{1,2,3,4}. Así las estadísticas muestran una disminución del 52% el diagnóstico de enfermedad avanzada al momento de presentación y un incremento mayor de 3 veces de pacientes sometidos a prostatectomía radical⁵.

Es esperable que después de la prostatectomía radical retropúbica (PRR) el nivel del APE disminuya a menos de 0.1 ng/ml por técnicas ultrasensibles y a menos de 0.5 ng/ml por técnicas convencionales. Una vez alcanzado este decremento, un patrón del APE progresivamente ascendente sugiere recaída de la enfermedad. Relativo a este concepto es importante definir el tiempo de evolución para el incremento del APE después de la cirugía, ya que en términos generales se considera recaída bioquímica a toda elevación de APE progresiva y sostenida en los primeros meses después de la cirugía. Durante los siguientes meses después de la cirugía es también importante conocer el comportamiento del APE, ya que aquellos pacientes que nunca alcanzaron un descenso del APE por debajo del nivel de detección (0.1 en técnicas ultrasensibles y 0.4 en técnicas convencionales) se consideran con enfermedad sistémica, mientras que aquellos que registraron incremento acelerado del APE después de la cirugía se consideran tener alta probabilidad de enfermedad metastásica. Por otro lado los pacientes que permanecen en niveles de APE indetectables durante períodos largos de 1-4 años

teriormente presentando incrementos graduales, en general se consideran con alta probabilidad de recurrencia local solamente².

Sin embargo, el principal dilema para suponer un tratamiento dirigido, estriba en la dificultad para determinar definitivamente si la recurrencia del APE es debida únicamente a la progresión local o a micrometástasis distantes^{6,7}.

Es relativamente común que durante el seguimiento postquirúrgico de estos enfermos se observen titulaciones fluctuantes de APE por debajo del nivel de detección, al utilizar algunas técnicas convencionales no ultrasensibles para la medición del APE. Estas cifras dificultan la interpretación de conceptos para la toma de decisiones terapéuticas en estos enfermos⁸. Por otro lado es importante la información obtenida de las titulaciones del APE durante el primer año de seguimiento postquirúrgico, con el fin de determinar cuales pacientes sufren o sufrirán una recaída bioquímica real y distinguirlos de pacientes con cifras de APE estables^{6,7,8}.

En un paciente sometido a prostatectomía radical para enfermedad localizada, recaída bioquímica, se define como la elevación de APE por arriba del nivel de detección en por lo menos dos determinaciones consecutivas durante el seguimiento postoperatorio^{6,9}.

ANTEAMBIENTO DE PROBLEMA:

Entre los factores pronósticos asociados a recaída bioquímica del cancer de próstata, mencionados en la literatura se cuentan: Edad del paciente, valor del APE pretratamiento, porcentaje de biopsias positivas para cáncer, patrón de Gleason en la biopsia, estadio clínico y suma de Gleason en la pieza patológica, volumen tumoral, penetración capsular, invasión a vesículas seminales, margen quirúrgico positivo, extensión extraprostática,¹⁰⁻²².

posteriormente presentando incrementos graduales, en general se consideran con alta probabilidad de recurrencia local solamente².

Sin embargo, el principal dilema para suponer un tratamiento dirigido, estriba en la dificultad para determinar definitivamente si la recurrencia del APE es debida únicamente a progresión local o a micrometástasis distantes^{6, 7}.

Es relativamente común que durante el seguimiento postquirúrgico de estos enfermos se observen titulaciones fluctuantes de APE por debajo del nivel de detección, al utilizar algunas técnicas convencionales no ultrasensibles para la medición del APE. Estas cifras dificultan la interpretación de conceptos para la toma de decisiones terapéuticas en estos enfermos⁸. Por otro lado es importante la información obtenida de las titulaciones del APE durante el primer año de seguimiento postquirúrgico, con el fin de determinar cuales pacientes sufren o sufrirán una recaída bioquímica real y distinguirlos de pacientes con cifras de APE estables^{6, 7, 8}.

En un paciente sometido a prostatectomía radical para enfermedad localizada, recaída bioquímica, se define como la elevación de APE por arriba del nivel de detección en por lo menos dos determinaciones consecutivas durante el seguimiento postoperatorio^{6, 9}.

PRETRATAMIENTO DE PROBLEMA:

Entre los factores pronósticos asociados a recaída bioquímica del cancer de próstata, mencionados en la literatura se cuentan: Edad del paciente, valor del APE pretratamiento, porcentaje de biopsias positivas para cáncer, patrón de Gleason en la biopsia, estadio clínico y suma de Gleason en la pieza patológica, volumen tumoral, penetración capsular, invasión a vesículas seminales, margen quirúrgico positivo, extensión extraprostática,¹⁰⁻²²

Byers y Mostofi notaron que la invasión perineural ocurría tempranamente en la historia natural del cáncer de próstata, pero esta característica tenía mas valor diagnóstico que pronóstico²³.

Sin embargo, la invasión perineural identificada en especímenes de biopsia demostró ser un predictor positivo de penetración capsular con una especificidad del 96%²⁴.

La relación pronóstica que guardan estos factores es variable en los diferentes estudios reportados, además que la sobreposición y estrecha interrelación que guardan entre sí estos factores vuelve complejo su análisis¹⁰⁻²².

Debido a la variabilidad reportada de estos factores en diversas poblaciones, es necesario conocer si en nuestra población existe constancia en estos factores o nuestras poblaciones tienen factores de riesgo específicos para recaída.

HIPOTESIS:

Los factores de riesgo con mayor asociación a la recaída bioquímica del cáncer de próstata son el grado de diferenciación de Gleason de la pieza quirúrgica, el margen quirúrgico y el estadio patológico.

OBJETIVO:

Determinar los factores de riesgo asociados a recaída bioquímica del cáncer de próstata después de tratamiento definitivo, en una población mexicana.

Byers y Mostofi notaron que la invasión perineural ocurría tempranamente en la historia natural del cáncer de próstata, pero esta característica tenía mas valor diagnóstico que pronóstico²³.

Sin embargo, la invasión perineural identificada en especímenes de biopsia demostró ser un predictor positivo de penetración capsular con una especificidad del 96%²⁴.

La relación pronóstica que guardan estos factores es variable en los diferentes estudios reportados, además que la sobreposición y estrecha interrelación que guardan entre sí estos factores vuelve complejo su análisis¹⁰⁻²².

Debido a la variabilidad reportada de estos factores en diversas poblaciones, es necesario conocer si en nuestra población existe constancia en estos factores o nuestras poblaciones tienen factores de riesgo específicos para recaída.

HIPOTESIS:

Los factores de riesgo con mayor asociación a la recaída bioquímica del cáncer de próstata son el grado de diferenciación de Gleason de la pieza quirúrgica, el margen quirúrgico y el estadio patológico.

OBJETIVO:

Determinar los factores de riesgo asociados a recaída bioquímica del cáncer de próstata después de tratamiento definitivo, en una población mexicana.

Byers y Mostofi notaron que la invasión perineural ocurría tempranamente en la historia natural del cáncer de próstata, pero esta característica tenía mas valor diagnóstico que pronóstico²³.

Sin embargo, la invasión perineural identificada en especímenes de biopsia demostró ser un predictor positivo de penetración capsular con una especificidad del 96%²⁴.

La relación pronóstica que guardan estos factores es variable en los diferentes estudios reportados, además que la sobreposición y estrecha interrelación que guardan entre sí estos factores vuelve complejo su análisis¹⁰⁻²².

Debido a la variabilidad reportada de estos factores en diversas poblaciones, es necesario conocer si en nuestra población existe constancia en estos factores o nuestras poblaciones tienen factores de riesgo específicos para recaída.

HIPOTESIS:

Los factores de riesgo con mayor asociación a la recaída bioquímica del cáncer de próstata son el grado de diferenciación de Gleason de la pieza quirúrgica, el margen quirúrgico y el estadio patológico.

OBJETIVO:

Determinar los factores de riesgo asociados a recaída bioquímica del cáncer de próstata después de tratamiento definitivo, en una población mexicana.

IENTES, MATERIAL Y METODOS:

o del estudio:

El estudio tiene las siguientes características: Retrospectivo, comparativo, transversal y ectivo.

rios de Inclusión:

Prostatectomía radical retropúbica más linfadenectomía por el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

rios de Exclusión:

Resultado histopatológico de la linfadenectomía positivo para adenocarcinoma de próstata.

Hormonoterapia neoadyuvante, adyuvante u orquiectomía.

Falta de disminución del APE a menos de 1 ng/ml un mes después de la cirugía.

Elevación progresiva y sostenida del APE mayor de 1 ng/ml después de la cirugía y antes de 24 meses de seguimiento posquirúrgico.

Falta de seguimiento.

Fenómeno evanescente en la pieza quirúrgica.

cción de la muestra:

En el periodo comprendido entre enero de 1991 y diciembre de 1997, se identificaron pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata, de los cuales se excluyeron 328 entes que recibieron tratamientos no quirúrgicos: 212 recibieron hormonoterapia, 48 ieron radioterapia, 56 se vigilaron sin tratamiento y 12 recibieron algún tipo de tratamiento ista o fitoterapia. Se seleccionaron 72 pacientes estudiados de manera retrospectiva,

quienes fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica mas linfadenectomía, por el diagnóstico de cáncer de próstata. De ese grupo se excluyeron 11 pacientes, que tuvieron resultado positivo en el estudio histopatológico de la linfadenectomía (N+). Se excluyeron 9 pacientes quienes no registraron disminución del APE un mes después de la cirugía a un nivel menor de 1 ng/ml. Se excluyeron también a 7 pacientes con titulaciones menores a 1 ng/ml un mes después de la cirugía, pero que registraron elevación progresiva y sostenida del APE a más de 1 ng/ml antes de cumplirse 24 meses de seguimiento postquirúrgico. Se excluyeron 3 pacientes que recibieron hormonoterapia neoadyuvante Se excluyeron 2 pacientes por haber presentado el fenómeno evanescente en la pieza quirúrgica. Se excluyeron a 6 pacientes por falta de seguimiento, que no regresaron a consultas (n = 4) y por defunción no quirúrgica (n = 2). Se incluyeron finalmente a 34 pacientes, sometidos a prostatectomía radical retropúbica mas linfadenectomía bilateral en el período comprendido entre enero de 1991 y diciembre de 1997, estudiados de manera retrospectiva y quienes conformaron la cohorte con seguimiento completo para el análisis del presente estudio. Se analizaron los factores de riesgo de los pacientes que presentaron recaída bioquímica en un seguimiento a 5 años.

Mediciones del APE:

El APE fue medido preoperatoriamente en todos los pacientes. El seguimiento de los casos consistió en el registro periódico de las cifras de APE desde la primera lectura al mes, tres lecturas en el primer año y anualmente hasta el quinto año después de la cirugía. Todas las muestras séricas para su determinación fueron recolectadas por lo menos una semana después de la exoración rectal digital y antes de realizarse la biopsia transrectal de próstata por ultrasonido transrectal.

El APE fue medido rutinariamente de muestras séricas enviadas al laboratorio de Medicina Nuclear de nuestra institución, usando la técnica francesa del ensayo autoradiométrico del APE (ELSA-PSA2), CIS bio international ORIS Group (prostate specific antigen immunoradiometric assay ELSA-PSA2, CIS bio international ORIS Group, France).

Procedimientos para la definición de recaída bioquímica:

Para el presente estudio se definió como recaída bioquímica a cualquier elevación del APE mayor de 0.5 ng/ml de manera sostenida y progresiva entre los 24 meses y los 60 meses de seguimiento. Los pacientes que nunca registraron una disminución menor de 0.5 ng/ml después de la cirugía, fueron considerados tener tejido prostático residual o enfermedad bioquímica. Aquellos pacientes quienes alcanzaron una disminución del APE por debajo de ese nivel, pero que registraron una elevación progresiva y sostenida del APE antes de 24 meses de seguimiento postquirúrgico, fueron considerados como enfermos con alta posibilidad de enfermedad metastásica.

Grupos de estudio:

Pacientes con recaída bioquímica: Los pacientes sometidos a prostatectomía radical orquiopropiástica mas linfadenectomía bilateral, quienes registraron una elevación del APE mayor de 0.5 ng/ml, de manera sostenida y progresiva entre los 24 y 60 meses de seguimiento postquirúrgico.

Pacientes sin recaída bioquímica: Los pacientes sometidos a prostatectomía radical orquiopropiástica mas linfadenectomía bilateral, quienes registraron fluctuaciones en los niveles del APE.

APE, pero que no alcanzaron una elevación mayor de 0.5 ng/ml, sostenida y progresiva entre los 24 y 60 meses de seguimiento postquirúrgico.

Factores pronósticos evaluados para determinar una recaída bioquímica:

La evaluación preoperatoria comprendió el análisis de las siguientes variables: edad, comorbilidad, examinación rectal digital, la cifra de APE inicial al diagnóstico, la evaluación del patrón de Gleason de la biopsia diagnóstica y número de biopsias positivas. En el postoperatorio se identificaron las características histopatológicas de la pieza quirúrgica; registrándose el patrón, la suma de Gleason y el porcentaje de volumen tumoral en la glándula. Se analizó también los márgenes quirúrgicos, sitio involucrado, invasión perineural, capsular, a vesículas seminales y porcentaje de tejido tumoral.

Se obtuvo el estadio patológico de acuerdo al sistema de estadificación de la AJCC²⁵.

Se diseñó un índice para predicción de recaída bioquímica basado en los factores de riesgo que en el presente estudio estuvieron presentes en los casos que sufrieron recaída bioquímica. Se incluyeron 5 factores de riesgo para recaída bioquímica (APE inicial, suma de Gleason, estadio patológico, margen quirúrgico positivo e involucro a vesículas seminales), los cuales de acuerdo a su severidad se les asignó 0, 1 ó 2 puntos, a excepción del factor suma de Gleason, que se tomó como un valor continuo.

Este índice evaluó la severidad de los factores presentes en cada caso y, de la sumatoria de puntos obtenidos de acuerdo a la severidad asignada de cada factor evaluado, produjo un resultado numérico. Este resultado dicotomizó los pacientes en alto y bajo riesgo para recaída bioquímica. Los pacientes que alcanzaron una puntuación menor o igual que 7, se catalogaron

de bajo riesgo, mientras que aquellos que alcanzaron una puntuación igual o mayor que 8 nominaron como de alto riesgo para recaída bioquímica.

Figura 1: Índice para asignación de riesgo de los pacientes basado en la adición de factores de riesgo.

Factores	0	1	2	Min	Max
Edad inicial	0 - 9	10 - 20	≥ 21	0	2
Grado de Gleason	2 - 10			2	10
Estadío	<T2b	\geq T2b		0	1
Gen Ox	--	+		0	1
Células Seminales	--	+		0	1
				2	15
Riesgo				<8 Pts	
Riesgo				\geq 8 Pts	

Análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables. Se utilizó la razón de momios y su intervalo de confianza del 95%. La significancia estadística de las asociaciones se evaluó mediante la prueba de chi cuadrada y en los casos en los que no se cumplían las condiciones para su realización se efectuó la prueba exacta de Fisher. El nivel de significancia estadística se fijó en 0.05 para hipótesis nula bimarginal. Se utilizaron pruebas paramétricas (prueba t) y no paramétricas (Wilcoxon, X^2) para comparar las variables de los pacientes con y sin recaída.

RESULTADOS:

De los 34 pacientes que conformaron la cohorte, después de la cirugía y durante un seguimiento a 5 años, ocho pacientes (24%) sufrieron recaída bioquímica (grupo 1) y 25 (76%) no tuvieron recaída (grupo 2) (Tabla 1). La edad promedio del grupo 1 fue de 67 ± 6 años de edad y de 63 ± 12 en el grupo 2, con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 2). El

APE inicial al diagnóstico tuvo una mediana de 25 (rango de 6-58) en el grupo con recaída y de 8 (rango 4-40) en el grupo sin recaída, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.02$) (Tabla 2). El APE inicial mayor de 10 ng/ml tuvo un riesgo 4.8 veces mayor de recaída, alcanzando un valor de $P = 0.07$ al comparar ambos grupos (Tabla 4).

Durante el seguimiento del primer año después de la cirugía, las cuantificaciones del APE, no fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos, excepto para la tercera determinación que fue estadísticamente mayor para el grupo con recaída ($P = 0.007$) (Tabla 2).

La examinación rectal digital se encontró sospechosa en el 88% (7/8) de los casos del grupo I, mientras que en el grupo sin recaída se encontró sospechosa en el 46% (12/26), identificándose un riesgo de 7.6 veces mayor para recaída, alcanzando un valor de P significativo ($P = 0.049$) (Tabla 4).

Al comparar el patrón de diferenciación de Gleason en las biopsias transrectales de próstata, no hubo diferencias entre el grupo con recaída y el grupo sin recaída (tabla 3), ni tampoco en riesgo para recaída al dividir el valor de esta variable en ≥ 3 y < 3 (tabla 4). De forma similar al comparar los grupos respecto a la suma de Gleason en los diferentes estadios, no se encontró ninguna tendencia significativa.

El estadio patológico alcanzó una diferencia estadística significativa, al encontrar que el 75% (6/8) de los pacientes con recaída tuvieron un estadio igual o más avanzado que T2b, a comparación del 23% (6/26) del grupo sin recaída; alcanzando un riesgo de 10 veces mayor para el grupo de recaída y obteniendo un valor de $P = 0.007$ (Tabla 4). El margen quirúrgico obtuvo también significancia estadística, encontrándose positivo en el 75% de los casos con recaída y en el 8% de los casos sin recaída; con un riesgo de 36 veces para recaída cuando fue positivo, obteniendo significancia estadística ($P=0.00009$) (Tabla 4). La puntuación de riesgo

mayor de 8 puntos en 7 pacientes del grupo con recaída (88%) y en 3 pacientes del grupo sin recaída (12%) (Tabla 3), alcanzando una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.02$). En el análisis multivariado (Tabla 2), logrando una diferencia aun mas clara al separar el riesgo en alto y bajo, de acuerdo a la puntuación obtenida, alcanzando un valor de P muy significativo ($P=0.00007$, $RM=53.67$) (Tabla 4).

CONCLUSIÓN:

El cáncer de próstata es la neoplasia más común que ocurre en los varones. Su detección, diagnóstico y seguimiento presenta particularidades y dilemas respecto a su manejo. La implementación del APE ha incrementado notoriamente el descubrimiento de la enfermedad temprana. Así mismo, después del tratamiento definitivo del cáncer de próstata, el seguimiento, pronóstico y desenlace de la enfermedad se evalúan sensiblemente con las cifras de APE. La utilidad de la técnica empleada para la determinación del APE anticipa la detección clínica temprana de la enfermedad, permitiendo iniciar el tratamiento quirúrgico. El diagnóstico temprano de los pacientes con enfermedad temprana, basada en determinaciones de APE, permitiría una mejor vigilancia que permitiría iniciar el tratamiento temprano de los casos con recaída bioquímica y que potencialmente se traduciría en mejoría en la sobrevida. Además, el reconocimiento de posibles factores de riesgo para progresión y sobrevida, ayudaría a identificar tempranamente los pacientes con mayor riesgo de recaída bioquímica. Se han descrito diversos factores de riesgo para recaída y progresión de la enfermedad, entre los cuales se cuentan los evaluados en el presente estudio; sin embargo, estos factores se encuentran intrínsecamente relacionados, existiendo variación en la población estudiada.

mayor de 8 puntos en 7 pacientes del grupo con recaída (88%) y en 3 pacientes del grupo sin recaída (12%) (Tabla 3), alcanzando una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.02$) (Tabla 2), logrando una diferencia aun mas clara al separar el riesgo en alto y bajo, de acuerdo a la puntuación obtenida, alcanzando un valor de P muy significativo ($P=0.00007$, $RM=53.67$) (Tabla 4).

CONCLUSION:

El cáncer de próstata es la neoplasia más común que ocurre en los varones. Su detección, diagnóstico y seguimiento presenta particularidades y dilemas respecto a su manejo. La implementación del APE ha incrementado notoriamente el descubrimiento de la enfermedad temprana. Así mismo, después del tratamiento definitivo del cáncer de próstata, el seguimiento, pronóstico y desenlace de la enfermedad se evalúan sensiblemente con las cifras de APE. La utilidad de la técnica empleada para la determinación del APE anticipa la detección clínica temprana de la enfermedad, permitiendo iniciar el tratamiento quirúrgico. El diagnóstico temprano de los pacientes con enfermedad de alto riesgo, basada en determinaciones de APE, permitiría una mejor vigilancia que permitiría iniciar el tratamiento temprano de los casos con recaída bioquímica y que potencialmente se traduciría en mejoría en la sobrevida. Además, el reconocimiento de posibles factores de riesgo para progresión y sobrevida, ayudaría a identificar tempranamente los pacientes con alto riesgo de recaída bioquímica. Se han descrito diversos factores de riesgo para recaída y progresión de la enfermedad, entre los cuales se cuentan los evaluados en el presente estudio; sin embargo, estos factores se encuentran intrínsecamente relacionados, existiendo variación en la población estudiada.

En otras poblaciones la edad ha sido reconocido como factor de riesgo, sin embargo en nuestro estudio, no fue estadísticamente significativo; sin embargo se observó una tendencia con una edad mayor en los que tuvieron recaída. El APE inicial al diagnóstico claramente se identificó como un factor de riesgo independiente para recaída bioquímica, al alcanzar un valor significativo ($P = 0.02$), al comparar ambos grupos. La cifra de APE inicial mayor de 10 ng/ml mostró un riesgo de casi 5 veces mas que el grupo sin recaída bioquímica, sin embargo, no alcanzó significancia estadística probablemente debido al tamaño de la muestra. Se encontraron como variables independientes de mayor peso en la evaluación prequirúrgica, la cifra del APE inicial y al hallazgo sospechoso de malignidad en el tacto rectal, con valores de $P = 0.07$ (RM=4.8) y 0.049 (RM=7.6) respectivamente (tabla 4). El patrón de Gleason en la biopsia diagnóstica y la suma de Gleason en la pieza patológica no demostraron diferencias estadísticas importantes entre ambos grupos. El estadio patológico cuando estuvo mas avanzado que T2b, al igual que el margen quirúrgico positivo, alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa, obteniendo valores de $P = 0.007$ (RM=10) y 0.00009 (RM=36) respectivamente (tabla 4); datos que concuerdan con lo publicado en la literatura. Finalmente, partiendo de la íntima relación e interacción que juegan los diferentes factores de riesgo identificados para recaída bioquímica y que probablemente no exista un solo factor determinante ni decisivo en el desenlace de la enfermedad, en este estudio se construyó un índice para determinar recaída bioquímica a cada paciente en cuestión; en base a la adición de puntos obtenidos de cinco factores fundamentales: 1) APE inicial, 0-9 ng/ml = 0, 10-20 = 1 y ≥ 21 ng/ml = 2; 2) suma de Gleason, valor continuo de 2 a 10; 3) estadio patológico, $<T2b = 0$, $\geq T2b = 1$; 4) Margen quirúrgico, negativo = 0, positivo = 1; y 5) invasión a vesículas seminales, negativo = 0 y positiva = 1. Esta sumatoria da una puntuación mínima de 2 y máxima de 15 (figura 1).

Por lo tanto proponemos la asignación de alto riesgo para recaída bioquímica a aquellos pacientes que acumulen ≥ 8 puntos de la suma de estos cinco factores y bajo riesgo para aquellos que obtengan una puntuación menor de 8. En este estudio demostramos que este índice fue la característica más significativa para la predicción de recaída bioquímica, con una $P = 0.00007$ y un odds ratio de momios de 53.67 (Tabla 4).

CONCLUSIÓN:

La edad, el APE inicial al diagnóstico y la examinación rectal digital fueron los principales factores prequirúrgicos de riesgo; mientras que el estadio patológico y la actividad del margen quirúrgico fueron los factores postquirúrgicos de riesgo más importantes para predecir recaída bioquímica. La utilización del índice creado en este estudio, además de la adición de los principales factores de riesgo, podría ayudar a descubrir con mayor precisión la posibilidad de recaída bioquímica; identificar los pacientes con alto riesgo para recaída; asegurar su seguimiento y vigilancia; habilitar el abordaje diagnóstico para ratificar el diagnóstico de recurrencia; iniciar el tratamiento temprano y dirigido de enfermos potencialmente curables, traducándose finalmente en mejoría potencial de la supervivencia global.

Por lo tanto proponemos la asignación de alto riesgo para recaída bioquímica a aquellos pacientes que acumulen ≥ 8 puntos de la suma de estos cinco factores y bajo riesgo para aquellos que obtengan una puntuación menor de 8. En este estudio demostramos que este índice fue la característica más significativa para la predicción de recaída bioquímica, con una $P = 0.00007$ y un valor de momios de 53.67 (Tabla 4).

CONCLUSIÓN:

La edad, el APE inicial al diagnóstico y la examinación rectal digital fueron los principales factores prequirúrgicos de riesgo; mientras que el estadio patológico y la actividad del margen quirúrgico fueron los factores postquirúrgicos de riesgo más importantes para predecir recaída bioquímica. La utilización del índice creado en este estudio, además de la adición de los principales factores de riesgo, podría ayudar a descubrir con mayor precisión la posibilidad de recaída bioquímica; identificar los pacientes con alto riesgo para recaída; asegurar su seguimiento y vigilancia; habilitar el abordaje diagnóstico para ratificar el diagnóstico de recurrencia; iniciar el tratamiento temprano y dirigido de enfermos potencialmente curables, traduciéndose finalmente en mejoría potencial de la supervivencia global.

TABLAS:

Tabla 1: Grupos de pacientes evaluados con y sin recaída bioquímica.

Con recaída bioquímica (Grupo 1)	8	(24%)
Sin recaída bioquímica Grupo 2)	26	(76%)
TOTAL	34	(100%)

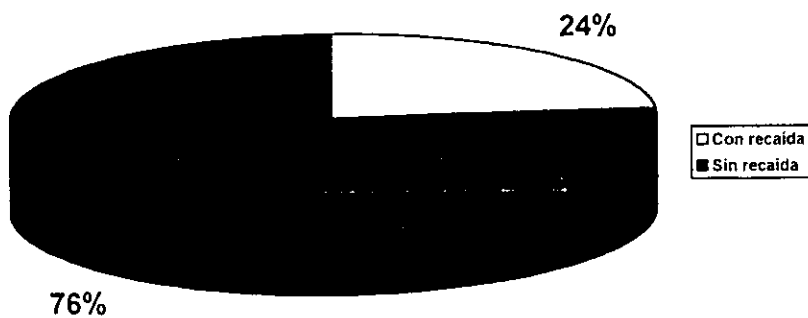


Tabla 2: Análisis de variables numéricas.

Variable	Grupo con recaída	Grupo sin recaída	P
	67 ± 6 *	62.6 ± 6 *	0.06*
Edad Inicial al diagnóstico	25 (6-58) ♦	8.2 (4-40) ♦	0.02*
Grado de Gleason en biopsia Dx	2 (2-3) ♦	2 (1-4) ♦	1.0
Grado de Gleason en la pieza Qx	6 (4-8) ♦	5 (4-9) ♦	0.09
Grado al 1º mes postquirúrgico	0.6 ± 0.2 *	0.4 ± 0.2 *	0.06
Grado al 2º mes postquirúrgico	0.7 ± 0.6 *	0.4 ± 0.2 *	0.1
Grado al 3º mes postquirúrgico	1.0 ± 0.5 *	0.5 ± 0.3 *	0.007*
Tiempo de duplicación (meses)	4 (2-12) ♦	6 (1-60) ♦	0.1
Velocidad (cinética) del APE	0.02 (-0.2 - 0.3) ♦	0.01 (-0.3 - 0.1) ♦	0.7
Índice de riesgo.	9 (5-12) ♦	5.5 (4-11) ♦	0.02*

Medio ± DE

Mediana (valor máximo-mínimo) (Debido a distribución no normal).

Significancia estadística ≤0.05

Tabla 3: Análisis de frecuencias de variables.

Variable		Grupo con recaída	Grupo sin recaída
APE inicial (ng/ml)	≤ 10	2 (25%)	16 (62%)
	11-20	2 (25%)	7 (27%)
	≥ 21	4 (50%)	3 (11%)
Examinación rectal digital	No sospechosa	1 (12%)	13 (50%)
	Sospechosa	4 (50%)	11 (42%)
	Sosp c/ext capsular	3 (38%)	2 (8%)
Patrón de Gleason en la Bp	≥3	3 (38%)	12 (46%)
	1, 2.	5 (2%)	14 (54%)
Suma de Gleason en pieza Qx	≥6	5 (62%)	9 (35%)
	<6	3 (38%)	17 (65%)
Estadio patológico ≥T2b	≥T2b	6 (75%)	6 (23%)
	<T2b	2 (25%)	20 (77%)
Margen quirúrgico	Positivo	6 (75%)	2 (8%)
	Negativo	2 (25%)	24 (92%)
Invasión perineural	Positiva	2 (25%)	3 (12%)
	Negativa	6 (75%)	23 (88%)
Invasión a Ves. Seminales	Positiva	1 (12%)	1 (4%)
	Negativa	7 (88%)	25 (96%)
Puntuación de riesgo	≥8	7 (87%)	3 (12%)
	<8	1 (13%)	23 (88%)

Tabla 4: Análisis de factores de riesgo.

Variable	Razón de momios	Intervalos de confianza	P
APE inicial (≥10 ng/ml)	4.80	0.65 - 43.41	0.070
Examinación rectal digital sospechosa	7.58	0.71-189.72	0.049
Patrón de Gleason (≥3 en Bp Dx)	0.7	0.1 - 4.51	0.66
Suma de Gleason (≥6 en la pieza Qx)	3.15	0.48 - 22.37	0.16
Estadio patológico (≥T2b)	10.0	1.26 - 99.56	0.007*
Márgenes positivos (Si)	36.0	3.12 - 701.08	0.000087*
Invasión perineural (Si)	2.56	0.23 - 27.11	0.34
Invasión a vesículas seminales (Si)	3.57	0.0 - 154.92	0.36
Riesgo para recaída bioquímica (≥8 Pts)	53.67	3.84 - 1725.58	0.000073*

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 5: Distribución del estadio patológico por grupos:

Estadio	Grupo con recaída	Grupo sin recaída	Total
T1a	0	2	2
T1b	0	0	0
T1c	1	10	11
T2a	1	8	9
T2b	0	1	1
T2c	0	2	2
T3a	4	2	6
T3b	1	0	1
T3c	1	1	2
TOTAL	8	26	34

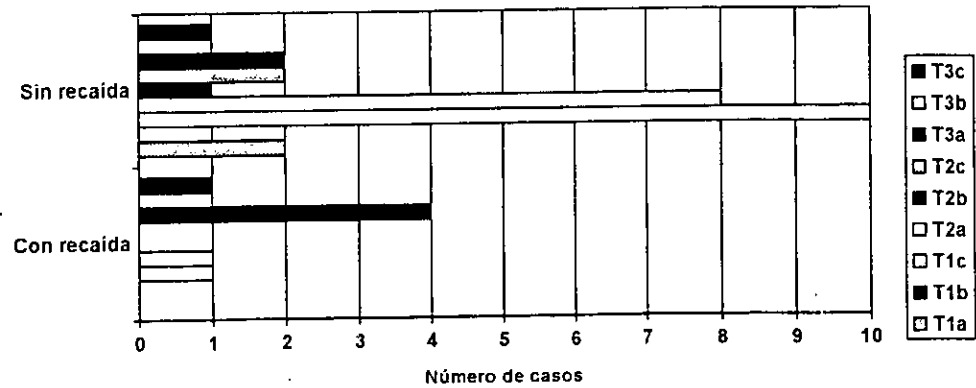


Tabla 6: Recaída bioquímica analizada de acuerdo al nivel del APE prequirúrgico y por el patrón de Gleason en las biopsias transrectales de próstata.

Patrón de Gleason en BTRP	APE <10 (n=18)		APE 11-20 (n=9)		APE >21 (n=7)	
	Con recaída	Sin recaída	Con recaída	Sin recaída	Con recaída	Sin recaída
1		1		2		1
2	2	7		2	3	1
3		7	2	3	1	1
4		1				
5						

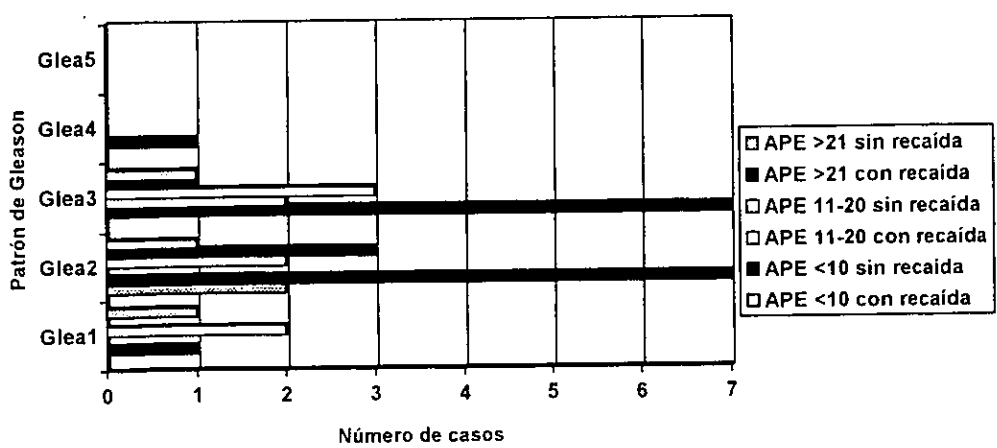
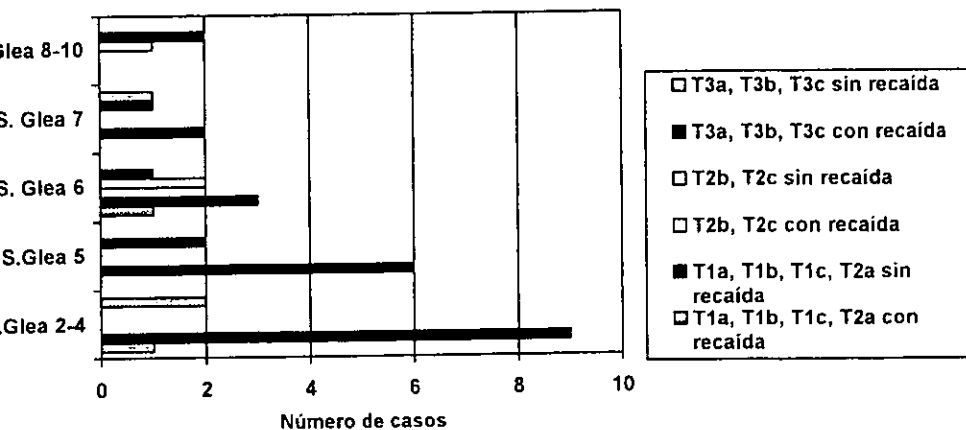


Tabla 7: Recaída bioquímica analizada postquirúrgicamente de acuerdo a la estratificación del estadio patológico y la suma de Gleason de la pieza quirúrgica.

Suma de Gleason en pieza Qx	T1a, T1b, T1c, T2a		T2b, T2c.		T3a, T3b, T3c.	
	Con recaída (n=2)	Sin recaída (n=20)	Con recaída	Sin recaída (n=3)	Con recaída (n=6)	Sin recaída (n=3)
2-4	1	9				2
5		6			2	
6	1	3		2	1	
7		2			1	1
8-10				1	2	



FACTORES PREDICTIVOS Y DE RIESGO PARA RECAIDA BIOQUIMICA DESPUES DE TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO.

Hoja de registro y base de datos.

Caso No: _____

Fecha de la Prostatectomía Radical Retropública: ___/___/___.

Nombre: _____ Registro: _____ Edad: _____.

COMORBILIDAD	T. Evol.	COMORBILIDAD	T. Evol.

APE INICIAL AL DIAGNOSTICO _____ ng/ml. <10 ng/ml ≥10 ng/ml

Estadio tumoral inicial (ETI X ERD): ___S0 ___S1 ___S2 ___SX

ERD No sospechosa = S0 ERD Sospechosa de extensión capsular = S2

ERD Sospechosa confinada = S1 ERD Sospechosa desconocida = SX

FECHA DE DIAGNOSTICO DE CARCINOMA DE PROSTATA POR BIOPSIA: ___/___/___.

GLEASON BIOPSIA: PATRON: ___ y ___. No Biopsias positivas: _____.

GLEASON PIEZA PATOLOGICA: PATRON: ___ y ___. SUMA: _____

ESTADIO PATOLOGICO: _____, ___ <T2b ___ ≥T2b

TNM-AJCC	Whitmore-Jewett	
		NX No evaluable
		N0 No Mts gangl demostrables
	A1	N1 1 Ganglio +, ≤2 cms
	A2	
	B0	
	B1	N2 2-1 Ganglio +, >2 y <5 cms
	B1	
	B2	
	C1	N3 1 Ganglio +, >5 cms
	C1	
	C2	

MARGEN: ___POSITIVO ___INVASION PERINEURAL ___NEGATIVO.

SITIO: ___Apex o uretra. ___CAPSULA

 ___Base vesical. ___VESICULAS SEMINALES

 ___Anterior. Número ganglios o cadenas gangl. positivas ___ / ___Negativo.

APE PostProstatect.: Dismin a niveles indetectables: S1 / NO _____ ng/ml. Fecha: ___/___/___ (___ m)

Nadir APE Postrradiación: _____ ng/ml*. Fecha: ___/___/___ → (≤0.5 / 0.6-0.9 / 1.0-1.9 / ≥2 ng/ml).

Primera recaída bioquímica:

___ 1) Titulación única ≥ 0.4ng/ml. → APE₁____. Fecha: ___/___/___

___ 2) 2 Titulaciones consecutivas ≥0.2 ng/ml. → APE₁____. ___/___/___, APE₂____. ___/___/___.

___ 3) 3 Incrementos consecutivos*. → APE₁____, APE₂____ y..... APE₃____. ___/___/___/___

Tiempo de duplicación del APE desde la primera recaída: _____ días/meses/años.

Velocidad del APE: ((APE₂ - APE₁ / m___) + (APE₃ - APE₂ / m___)) 0.5 = _____ ng/ml/mes

 ___ <5 ng/ml/mes ___ ≥5 ng/ml/mes ___ ≥20 ng/ml/año.

Titulación a 6 meses: ___; 1 año ___; 2 años: ___ 3 años: ___; 4 años: ___; 5 años: ___.

REFERENCIAS:

- Stein A, deKernion JB and Dorey F : Prostate specific antigen related to clinical status 1 to 14 years after radical prostatectomy. *Br J Urol* 67: 626-631, 1991.
- Montie JE: Follow up after radical prostatectomy or radiation therapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 21: 673-676, 1994.
- Pruthi RS, Haese A, Huland E, et al: Use of serum concentration techniques to enhance early detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology* 49: 404-410, 1997.
- Pound C, Partin A, Eisenberger M, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281: 1591-1597, 1999.
- Stephenson, R. A: Population-based prostate cancer trends in the PSA era: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. 1998 *Monogr Urol*, 19:3, 1998.
- Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al: Prostate-specific antigen following anatomical radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24:395.
- Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al: Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43: 649.
- Van den Ouden D, Hop WCJ, Schröder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998; 160, 1392-7.
- Polascik, TJ, Oesterling JE and Partin AW: Prostate specific antigen: A decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162: 293, 1999.
- Epstein JI, Pizov G, and Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical prostatectomy. *Cancer*, 71: 3582, 1993.
- Norberg M, Olberg L, Wheeler T, et al: Five year follow-up after radical prostatectomy for localized prostate cancer: a study of the impact of different tumor variables on progression. *Scand J Urol Nephrol*, 28: 391, 1994.
- D'Amico, AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 154: 131, 1995.
- Partin AW, Piantadosi S and Marshall FF: Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology*, 45: 831, 1995.
- Lerner SE, Blute ML, Bergstralh E, et al: Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 156: 137, 1996.
- Bauer JJ, Sesterhenn A, Mostofi FK et al: Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer patients. *J Urol*, 156: 1511, 1996.
- Bettencourt MC, Bauer JJ, Sesterhenn IA, et al: Ki-67 expression is a prognostic marker of recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 156: 1064, 1996.

17. Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA: Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*, 79: 952, 1997.
18. Isaacs JT: Molecular markers for prostate cancer metastasis. Developing diagnostic methods for predicting the aggressiveness of prostate cancer. *Am J Pathol*, 150: 1511, 1997.
19. Moul JW, Connelly RR, Perahia B, et al: The contemporary value of pretreatment prostatic acid phosphatase to predict pathological stage and recurrence in radical prostatectomy cases. *J Urol*, 159: 935, 1998.
20. Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA, et al: Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 159: 929-33 1998.
21. Bettencourt MC, Bauer JJ Sesterhenn IA, et al : CD34 immunohistochemical assessment of angiogenesis as a prognostic marker for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 160: 459, 1998.
22. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 17: 168, 1999.
23. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by step section technique. *Cancer* 1972; 30:5-13.
24. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:336-41.
25. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al, en *AJCC Cancer Staging Manual*. Lippincott, Philadelphia, 1997.