

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**EVALUACION DE LA FRACCION LIBRE Y LA
DENSIDAD DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO
PARA LA DETECCION DE CANCER DE PROSTATA
EN PACIENTES CON ANTIGENO PROSTATICO
ENTRE 4 Y 10 ng/ml.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGIA**

**P R E S E N T A
DR. JAVIER RUBEN MELENDEZ BERRIOS**

**TUTOR DE TESIS: DR. HUGO A. MANZANILLA GARCIA
JEFE DE SERVICIO DE UROLOGIA
ASESOR DE TESIS: DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN
JEFE DEL SERVICIO DE FRAMACO-VIGILANCIA**

**ESTUDIO REALIZADO CON EL APOYO DE LA SECRETARIA DE
RELACIONES EXTERIORES DEL GOBIERNO DE MEXICO**

MEXICO D.F.

2006



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.

Dr. Hugo Arturo Manzanilla García
Tutor de Tesis
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización
Jefe del Servicio de Urología.
Hospital General de México

Dr. Octavio Amancio Chassín
Asesor de Tesis
Jefe del Servicio de Fármaco Vigilancia
Hospital General de México

Dr. José Francisco González Martínez
Dirección de Enseñanza
Hospital General de México

AGRADECIMIENTOS

A Dios nuestro señor, quien permite que nosotros realicemos nuestros sueños.

A mi esposa Martha Vanesa, gracias por tu apoyo incondicional y tu comprensión. Gracias por vivir junto a mí estos años difíciles en México.

A mi madre Rosa Berríos, sin su apoyo no hubiera salido adelante en estos años de estudio.

A mis hermanos René, Rosalina, Roberto y Regina.

A mis amigos, ya que la amistad me ha permitido lograr muchas cosas en la vida. Gracias Rodolfo y Gloria, Leticia, Iván y Linda.

A mis compañeros de trabajo en el Hospital General de México, vivimos cosas que comentaremos muchos años después.

Al Dr. Hugo Manzanilla García, amigo y maestro, gracias por confiar en mi trabajo.

A mis pacientes del Hospital General de México. A ellos mi admiración y respeto para toda la vida.

En Memoria de mi padre José René Meléndez González. Sé que te hubiera gustado mucho ver este trabajo realizado.

A la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México por su apoyo.

A todos, muchas gracias.

PORTADA

Indice

Introducción

Planteamiento del problema

Marco Teórico

Objetivos

Material y Método

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

Anexo

Introducción:

El cáncer de próstata representa una de las patologías malignas más frecuentes en el hombre ⁽¹⁾. Se han elaborado múltiples estrategias dirigidas a la realización de un diagnóstico temprano y a una atención temprana y curativa. La utilización del APE y el Examen Digital Rectal (EDR) ha disminuido en el 75 % el diagnóstico de enfermedad metastásica entre 1992 y 2002, así mismo el 70-80% de los casos se realizan en estadios órgano-confinados en Estados Unidos ⁽²⁾. Estudios basados totalmente en las líneas de manejo dictadas por entidades como la ACS (American Cancer Society) y el NCCN (Nacional Comprehensive Cancer Network), han demostrado mejoría en la evolución libre de enfermedad con progresión bioquímica, pero no impacto en la sobrevida⁽³⁾ .

Pero que sucede con el paciente con APE entre 4 y 10 ng/ml?

Este grupo de pacientes ha sido denominado la “zona gris”. La utilización del valor del APE total en este grupo presenta un valor positivo predictivo de 20-35%, con valor predictivo negativo del APE total de 85%, con una sensibilidad y especificidad para un valor de APE de 4 de 24.5 y 92.3. Para un valor de 10 de APE la sensibilidad y especificidad varía a 1.0 y 99.5 ⁽⁴⁾. Es decir, que la utilización del valor total del APE por sí solo no garantiza una adecuada valoración para el diagnóstico de cáncer.

En un estudio randomizado basándose en el nivel del APE, se encontró que en pacientes con APE entre 4 y 6.99, el 38.9% tuvieron cáncer, para los pacientes con APE entre 7 y 10 ng/ml la positividad fue de 50% ⁽⁵⁾.

La detección de cáncer en pacientes con APE entre 4.1-10ng/ml es de 34.3% en un estudio japonés ⁽⁶⁾.

En pacientes con APE entre 4-10 ng/ml, con cáncer y enfermedad palpable, el 55% tienen enfermedad avanzada. En el estudio de Hoedemaker el 15% de los pacientes con APE entre 4-10 ng/ml tienen Gleason entre 8-9 y el 60% tienen penetración capsular, en comparación con los pacientes en estadio T1c, en los que solo el 18% tienen datos de enfermedad avanzada ⁽⁷⁾.

Las guías de manejo más utilizadas recomiendan que en pacientes con valor de APE entre 4 y 10 ng/ml se realice la biopsia de próstata, utilizando el porcentaje de la fracción libre del APE sólo si el riesgo en la realización de la biopsia o el diagnóstico y manejo de la enfermedad prostática se sobrepone a una enfermedad comórbida ⁽²⁾.

Debido al poco valor pronóstico del APE total, Osterling sugirió un corte de APE total en relación a la edad del paciente, considerando que en la edad de 40-49 el corte sería 2.5, de 50 a 59 3.5, de 60 a 69 4.5 y mas de 70 de 6.5 ng/ml ⁽⁸⁾. Pero en otros estudios se demuestra que la utilidad de esta medida pierde del 20 al 60% de pacientes con cáncer mayores de 60 años ⁽⁹⁾.

A pesar de lo anteriormente expuesto, se continúa valorando medidas relacionadas con la optimización del paciente que amerita una biopsia prostática, sobretodo por que la mayoría de los pacientes con APE entre 4 y 10 tienen una enfermedad benigna.

Esto ha motivado la utilización de otras medidas relacionadas con el uso del APE con la pretensión de mejorar la sensibilidad y especificad de la realización de la biopsia en estos pacientes como la Fracción libre, Densidad del APE, Velocidad del APE, Tiempo de duplicación del APE y el uso de isoformas del mismo. Los resultados con estas estrategias son variables, con lo que no se ha logrado un consenso de la utilidad de los mismos ⁽¹⁰⁾.

Se considera que la incidencia de cáncer de próstata, hiperplasia prostática y los niveles de antígeno prostático específico aumentan con la edad del paciente. En el análisis de 2312 que requirieron Prostatectomía radical por cáncer y valor de APE entre 4-10 ng/dl, la edad se relaciona directamente con altos valores de APE ⁽¹¹⁾. En un estudio tratando de valorar el valor de APE y el volumen prostático como predictor de biopsia en pacientes mayores de 70 años en pacientes en la zona gris, no se encontró relación entre la densidad y el valor del APE, concluyendo que la distribución de cáncer es independiente del valor del APE ⁽¹²⁾. La edad del paciente ha obligado a tomar medidas relacionando el valor del APE, el volumen prostático y la densidad del APE para tratar de mejorar la sensibilidad y la especificidad del valor predictivo de estas pruebas para diagnosticar cáncer, aunque su utilidad aún no está demostrada ⁽⁹⁾. En un estudio realizado en la universidad de Stanford evaluando el valor del APE y otras características histopatológicas, concluyen que en los últimos 5 años el valor del APE se asocia más fuertemente a Hiperplasia prostática que a cáncer. Consideran que cualquier excusa para biopsiar a un paciente tiene una excelente oportunidad de ser negativa y que esto depende de su edad ⁽¹³⁾. En otro estudio se sugiere que los valores de APE entre 2 y 9 ng/ml tiene relación con cáncer de próstata pero tiene una relación más fuerte con el peso de la próstata y con Hiperplasia prostática ⁽¹⁴⁾. Al valorar los factores que contribuyen al incremento del APE en pacientes sin cáncer, aparentemente el volumen prostático parece ser el mayor factor relacionado con las altas concentraciones del APE, sin correlación existente entre el resultado histopatológico y los valores de APE ⁽¹⁵⁾.

Se ha demostrado que el uso de la fracción libre del APE disminuye el número de biopsias innecesarias en cerca del 20% manteniendo una sensibilidad del 95%. Se consideró el impacto de la fracción libre entre 6 y 12 tomas de biopsias, manteniendo la especificidad pero con una disminución mínima de la sensibilidad ⁽¹⁶⁾. En un estudio con 1809 pacientes con APE entre 2.6 y 10 ng/dl, se valoró el valor de la fracción libre del APE, se encontró una tasa de positividad para cáncer de 27%, con un valor de fracción libre de 0-10% de 36.9% y si se utiliza del 10 al 15% fue de 32.5 %, sin diferencia estadística significativa si el valor del mismo es de más del 15 % ⁽¹⁷⁾. En un estudio comparativo sobre la utilidad predictiva de la fracción libre y de la densidad del APE, demostraron mayor utilidad de la densidad en relación a la fracción libre, sobretodo en pacientes con APE entre 2 y 4 ng/ml ⁽¹⁸⁾.

Planteamiento del problema.

La detección oportuna del cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsias guiadas por Ultrasonido con valores del APE total entre 4 y 10 ng/ml, como prueba diagnóstica única tiene un valor predictivo bajo. Al momento se desconoce la utilidad de la fracción libre y la densidad del APE como coadyuvantes para mejorar la certeza diagnóstica en este grupo de pacientes en nuestro servicio.

Justificación:

Debido a que no se conoce la utilidad de la fracción libre ni de la densidad del APE en la población estudiada, es necesario realizar una valoración para investigar la utilidad de estos en el diagnóstico oportuno del cáncer de próstata.

MARCO TEÓRICO.

El cáncer de próstata representa el segundo cáncer mas frecuente en el mundo, para el año 2006 se diagnosticarán 234,460 casos nuevos que representan el 33% de nuevos casos de cáncer en Estados Unidos. Sólo en un año, aproximadamente 20 millones de pacientes tendrán que decidir si participan de una detección temprana de esta enfermedad, ya que se considera que el riesgo en Estados Unidos de Norteamérica es de 1 en 6 de presentar cáncer de próstata y uno de 20 de fallecer por esta enfermedad⁽¹⁾.

El dilema en estos pacientes es si deben de exponerse a la detección temprana de esta enfermedad, ya que esto probablemente comprenda la realización de una biopsia prostática que causa dolor, discomfort y malestar psicológico en los pacientes ⁽²⁰⁾.

El incremento del número de pacientes diagnosticados con esta enfermedad es sin duda alguna debido al desarrollo del APE, que fue reportado inicialmente en 1987 como un marcador para detectar cáncer de próstata ⁽²¹⁾. A partir de ese momento, se comienza a conocer esta época como la era del APE, esto ha provocado que una mayor cantidad de pacientes sean diagnosticados antes de que tengan signos y síntomas de la enfermedad. El diagnóstico temprano del cáncer de próstata aún no ha logrado un impacto en la mortalidad específica relacionada con el diagnóstico de la enfermedad. Esto ha provocado que algunas instituciones no recomienden el uso del APE de forma rutinaria en la

búsqueda de cáncer de próstata, considerando que el cáncer de próstata de bajo grado avanza relativamente lento y que la mortalidad depende de que agresivo es el cáncer, de la edad del paciente y de las enfermedades comórbidas ⁽²²⁾.

Otro resultado de la utilización del APE es que los pacientes que son seguidos con este método son más sometidos a biopsias de próstata que los pacientes que no son monitorizados con el APE, lo que provoca que en este grupo se diagnostique más cáncer.

La decisión de someterse a una detección temprana trae por lo tanto una serie de dilemas al momento de tomar una decisión, ya que no todos los pacientes con cáncer de próstata mueren por esta enfermedad y no todos los pacientes requerirán de tratamiento. A su vez el cáncer de próstata continúa como la tercera causa de muerte en hombres ⁽²⁾.

La utilización del Examen Digital Rectal (EDR) no permite un diagnóstico adecuado, en un estudio se encontró alteración del mismo en el 10.2% de los pacientes biopsiados, en pacientes con el dx. de cáncer de próstata fue del 16.1%, pero con significancia estadística ⁽¹⁹⁾.

Ha sido ampliamente aceptado que el APE permite la detección de cáncer, el estadio patológico y progresión bioquímica después del tratamiento. Sin embargo no todos los estudios aportan esta información. En un estudio dónde se analiza el valor del APE y su valor en la detección de cáncer de próstata en los últimos 20 años, se concluye que la Era del APE está sobrepuesta al diagnóstico de cáncer, considerando que el valor del APE juega un papel importante en la

patología urológica por Hiperplasia prostática, y que el diagnóstico de cáncer de próstata se ve más influenciado por el factor edad (ya que una de cada 10 muertes por cáncer de próstata ocurre en pacientes menores de 65 años, 2 de cada 10 en pacientes con edad entre 65 y 74 años y 7 de cada 10 en pacientes mayores de 75 años ⁽²⁾), así mismo cualquier excusa para biopsiar la próstata tiene una excelente posibilidad de ser positiva en dependencia de la edad del paciente ⁽¹³⁾. La contraparte de este estudio titulado la Era del APE se encuentra a salvo y bien, concluyen que el valor del APE preoperatorio, está significativamente asociado con el riesgo de progresión bioquímica, demostrando que el APE continúa siendo un marcador pronóstico importante en hombres con diagnóstico reciente de cáncer de próstata ⁽¹¹⁾.

A pesar que el APE ha revolucionado el diagnóstico y el manejo del cáncer de próstata, su uso como política de salud ha sido muy cuestionada, los pro del uso del APE como política de salud son:

- 1- El cáncer de próstata es el cáncer más común en Estados Unidos.
- 2- El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte en Estados Unidos.
- 3- No hay forma de prevenir el cáncer de próstata y el cáncer avanzado no es curable.
- 4- No hay una sintomatología específica que permita el diagnóstico temprano, por lo que se vuelve necesario realizar actividades dirigidas al diagnóstico en estadios clínicos curables. Los puntos en contra son que el beneficio de estas políticas no está bien demostrado, que hay otras necesidades más importantes para políticas de salud y que el monitoreo no excluye riesgos. El APE tiene una

especificidad tan alta como la mamografía en el cáncer de mama, pero aún continúa siendo controversial su uso ⁽²³⁾.

Considerando que el valor del rastreo con el APE para el cáncer de próstata es controversial, se pueden tomar en cuenta algunas consideraciones que permitan un chequeo adecuado ⁽¹⁰⁾:

Se debe realizar el monitoreo en pacientes menores de 50 años?

The American Cancer Society y American Urological Association recomiendan el comienzo del chequeo a una edad de 50 años, aunque otras asociaciones como el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren el inicio a las 40 años, sobretodo en pacientes con historia familiar de cáncer de próstata. La ventaja más importante para el inicio a esta edad es el de tener un valor base que permita la valoración de la velocidad del APE, el cual tiene implicancia pronóstica y diagnóstica ^(24,25).

Debe de detenerse el monitoreo en pacientes con edad entre 70-75 años?

Se sugiere según American Cancer Society que debe de realizarse el chequeo en pacientes con expectativas de vida mayores de 10 años, sobretodo debido a que la probabilidad de morir por otra enfermedad disminuye los beneficios del monitoreo. Sin embargo muchos de los pacientes con esta edad cuentan aún con un buen estado de salud, incluso se ha propuesto un punto de corte de valor de APE total de 6.5 ng/ml debido a que existe en este grupo un incremento en la prevalencia de hiperplasia prostática ⁽⁸⁾, pero esto puede causar la pérdida o el retraso del diagnóstico de cáncer en el 43 % de los pacientes ⁽²⁶⁾.

Debe de tomarse el valor del APE por debajo de 4 ng/ml como corte para indicar biopsia?

Desde 1995 el Dr. Catalona comienza a utilizar el valor de APE entre 2.5-4 para indicar biopsia de próstata en pacientes de todas las edades, pero esto no se ha vuelto una medida totalmente adoptada a nivel mundial. El motivo se basa en que hasta un tercio de los tumores diagnosticados con un valor mínimo de 4 ng/ml afectan los márgenes de la cápsula ⁽²⁷⁾. En pacientes con APE entre 4-10 ng/ml, con cáncer y enfermedad palpable, el 55% tienen enfermedad avanzada. El 15% de los pacientes con APE entre 4-10 ng/ml tienen Gleason entre 8-9 y el 60% tienen penetración capsular, en comparación con los pacientes en estadio T1c, en los que solo el 18% tienen datos de enfermedad avanzada ⁽⁷⁾.

Se demostró en un estudio que con la utilización del APE se puede diagnosticar cáncer en pacientes jóvenes cáncer que pueda ser órgano-confinado y curable con el tratamiento ⁽²⁸⁾. El corolario de la meta de la detección temprana del cáncer de próstata es el de diagnosticar el cáncer y tratarlo antes que haga daño, la decisión de tomar este valor para indicar biopsia no se basa sólo en el valor del APE total, sino en otros valores relacionados con el APE como fracción libre, densidad y velocidad del APE ⁽¹⁰⁾.

Si tomamos en cuenta el valor del APE entre 4 y 10, la tasa de positividad para cáncer es variable, se han reportado 27 % ⁽¹⁰⁾, 37.6 % ⁽²⁸⁾, de 30 y 41 % si se toman de 6 a 12 biopsias ⁽¹⁶⁾. La utilización del valor del APE total en este grupo presenta un valor positivo predictivo de 20-35%, con valor predictivo negativo del

APE total de 85%, con una sensibilidad y especificidad para un valor de APE de 4 de 24.5 y 92.3. Para un valor de 10 de APE la sensibilidad y especificidad varía a 1.0 y 99.5 ⁽⁴⁾.

Si no es el valor del APE total lo que puede determinar la realización de una biopsia, que otras medidas se pueden considerar?

Las guías de manejo más utilizadas como NCCN y Guías urológicas europeas, recomiendan que todo paciente con valor de APE entre 4 y 10 ng/ml deben de ser candidatos a una biopsia prostática en busca de cáncer. Sin embargo, tratando de mejorar la decisión de a quien realizar una biopsia y a quien no, se toman otros valores relacionados con el valor del APE total como la fracción libre del APE, densidad del APE, velocidad del APE y la relación del APE con la edad.

Fracción libre: El APE sérico existe en muchas formas, sobretodo unido a la alfa-1 antiqumotripsina, se ha demostrado que el antígeno libre es menor en pacientes que tienen cáncer de próstata que en los que no tienen, lo que ha permitido que el uso de la fracción libre mejore la detección de cáncer de próstata que el sólo uso del APE total ⁽²⁹⁾. Se ha propuesto un valor de corte para la fracción libre del APE (Que consiste en la relación porcentual entre el valor del APE total y el valor de la fracción libre) de 25% para pacientes con APE entre 4 y 10, con una sensibilidad del 95 %, igual que el uso de la densidad del APE, pero es superior a este tomando en cuenta que no se requiere del uso del ultrasonido transrectal ⁽²⁸⁾. En otro estudio utilizando cortes de fracción libre de 20 y 25% hay un descenso de biopsias negativas de 36.5 y 26.9 %, con una

sensibilidad de 77.3 a 95.5% respectivamente. Aquí se encontró que para pacientes con Hiperplasia prostática tenían APE promedio de 7.0 ng/ml, fracción libre de 21.7 %, volumen de 51.9 cc y densidad de 0.14 a diferencia de los pacientes con cáncer, que tenían promedio de APE de 7,2 , fracción libre de 13.1%, volumen de 40.5 cc y densidad de 0.19 ⁽¹⁹⁾. Utilizando un corte de 15%, su relación con cáncer fue de 32.5 % ⁽¹⁷⁾. En un estudio mexicano utilizando un corte de fracción libre menor de 15%, encontraron una sensibilidad de 100 % y especificidad de 94.6 % ⁽³⁰⁾.

Sin embargo se encontró en un estudio que la presencia de prostatitis crónica disminuye la fracción libre, afectando la especificidad y su efectividad en diferenciar tumores con potencial más agresivo ⁽³¹⁾. La Neoplasia intraprostática de alto grado se asocia a cáncer de próstata en el 30-100% de los casos y en enfermedades benignas se presentan en el 16 %. Se ha propuesto que la presencia de Neoplasia intraprostática (NIP) de alto grado aumenta el valor de la fracción libre del APE ⁽³²⁾, aunque esto no se ha podido reproducir en otro estudio ⁽³³⁾. Se encontró en otro estudio que el % de APE libre es igual en pacientes con NIP de alto grado que en pacientes con Hiperplasia prostática ⁽³⁴⁾. De igual forma, la utilización de la fracción libre aún no cuenta con un valor predictivo demostrado, su utilización es aún irregular, como se demuestra en un estudio comparativo de la utilización de la fracción libre en relación con las guías de manejo, se encontró que el 24 % de los test se realizaron en pacientes mayores de 75 años y que el 38% se realizaron en pacientes con menos de 2.5.ng/ml y más de 10 ng/ml ⁽³⁵⁾. Prostatitis crónica y Neoplasia intraprostática

se puede encontrar en 25% y 5% de los resultados negativos en pacientes con APE elevados ⁽³⁶⁾.

Densidad de APE total: La densidad del APE, calculada por el resultado de la división del APE total y el volumen de la próstata medido por Ultrasonido transrectal, ha sido otra medida utilizada para mejorar la detección de cáncer de próstata. Se realiza como un intento por controlar el tamaño de la próstata, ya que se conoce que la presencia de hiperplasia prostática puede provocar un aumento del valor del APE. El incremento de la densidad se debe sobretodo por la presencia de cáncer de próstata. Se ha reportado en algunos estudios, que utilizando un valor de corte de 0,15 ng/ml, permite una detección de cáncer con una mayor utilidad que el uso de la fracción libre del APE ^(18,19).

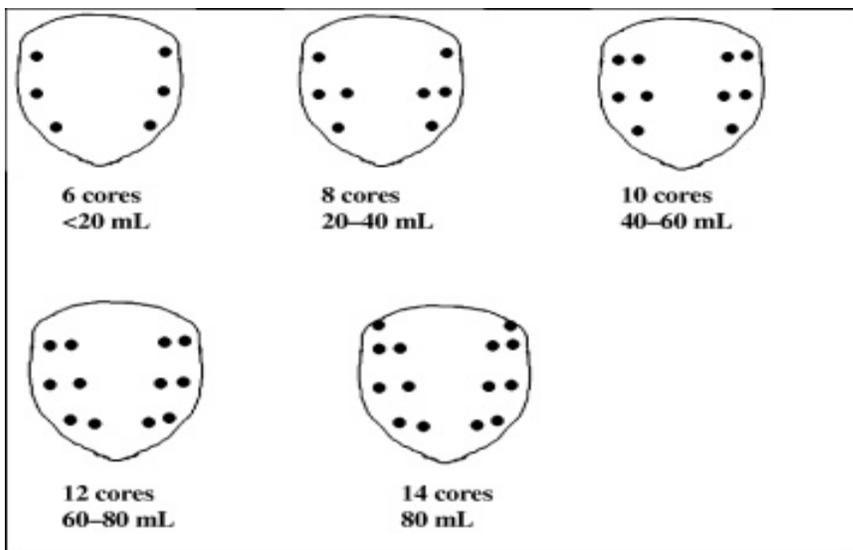
El valor de la densidad ha sido utilizado también para valorar la posibilidad de enfermedad órgano-confinada, con una sensibilidad de 96 y 89% con cortes de menos de 0.15 y 0.25 respectivamente ⁽³⁷⁾.

Una de las grandes desventajas del uso de la densidad prostática es que se necesita una valoración adecuada del volumen prostático que solo se obtiene con el uso del ultrasonido transrectal, por lo tanto su uso pre-biopsia es limitado desde el punto de vista clínico ⁽³⁸⁾.

Ultrasonido Transrectal: El ultrasonido transrectal es en la actualidad el método más utilizado para el diagnóstico definitivo de cáncer, sin embargo aún no existe una técnica única para la realización del mismo, considerándose que el número de biopsias que se deben de realizar es de 6 de cada lóbulo, con un mayor impacto en la detección de cáncer en las biopsias ⁽³⁹⁾. Esto también se

soporta en una revisión de 87 estudios con 20698 pacientes, en dónde se concluye que la biopsia con 12 tomas mantienen el balance entre un buen grado de detección de cáncer y la aparición de efectos adversos ⁽⁴⁰⁾. Valorando la sensibilidad y especificidad de la fracción libre entre 6 y 12 tomas de biopsia, no se encontró un gran cambio entre una y otra cantidad de tomas utilizadas ⁽⁴¹⁾. Otro estudio dónde se valoró la realización de 10 y 14 biopsias, no se encontró mayor detección de cáncer aumentando el número de tomas ⁽⁴²⁾.

En estudios de evaluación por Ultrasonido transrectal de pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml, se encontró como edad promedio 63 años, APE promedio de 6.1 ng/ml, % de fracción libre del 16%, Densidad promedio de 0.12, con un volumen prostático de 63 cc con un porcentaje de positividad para malignidad de 30 y 41% si se tomaban 6 ó 12 fragmentos ⁽¹⁶⁾.



Distribución de toma de fragmentos según el número de tomas propuestos ⁽⁴⁴⁾.

En un estudio valorando la utilidad de usar ultrasonido doppler, se encontró un promedio de APE de 6,2, % fracción libre de 12,83, volumen de 35.54 cc, concluyeron que el encontrar lesiones sospechosas presenta un 38% de posibilidades de cáncer, que puede mejorar a un 85% de sensibilidad y 80% de especificidad utilizando el doppler ⁽⁴²⁾. En un estudio mexicano, la presencia de una lesión sospechosa se asocia con cáncer de próstata en un 53% ⁽⁴³⁾.

También se ha sugerido que dependiendo del volumen prostático encontrado, se pueden tomar un mayor número de biopsias sin incrementar la morbilidad ⁽⁴⁴⁾.

Objetivos:

Objetivo Principal:

Evaluar la relación de la fracción libre y la densidad del APE en el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes biopsiados por APE entre 4 y 10 ng/ml.

Objetivos Específicos:

- 1- Evaluar la relación de la fracción libre con el diagnóstico de cáncer.
- 2- Evaluar la relación de la densidad del APE con el diagnóstico de cáncer.
- 3- Describir si los diagnósticos de Prostatitis y Neoplasia intraprostática de alto grado afectan la utilidad de la fracción libre y la densidad del APE en el diagnóstico de cáncer en comparación a pacientes con hiperplasia.

Material y Método.

Universo: Todo paciente que requirió biopsia de próstata para diagnosticar cáncer de próstata en el período comprendido de el 1ro de Mayo del 2005 al 30 de Abril del 2006 en el servicio de Urología del Hospital General de México.

Muestra: Todo paciente que requirió biopsia de próstata para diagnosticar cáncer de próstata con valores de APE total entre 4-10 ng/ml en el período comprendido de el 1ro de Mayo del 2005 al 30 de Abril del 2006 en el servicio de Urología del Hospital General de México.

Tipo de Estudio: Es un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos. Se valoraron como medidas estadísticas tablas de frecuencia simple y tablas con variables cruzadas con valor de p como medida estadística de significancia.

Criterios de Inclusión:

- 1- Paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata.
- 2- Pacientes con valor de APE entre 4 y 10 ng/ml por resultado del laboratorio de esta institución.
- 3- Pacientes con valor de fracción libre por resultado de laboratorio de esta institución.
- 4- Paciente con biopsia prostática transrectal realizada en nuestro servicio.

- 5- Paciente con resultado histopatológico procesado en el servicio de patología de esta institución.

Criterios de Exclusión:

- 1- Pacientes que no tengan expediente clínico completo.
- 2- Pacientes que no cuenten con valor de fracción libre ó valor del mismo que no sea del laboratorio de esta institución.
- 3- Pacientes que no se les realizó el ultrasonido transrectal y la toma de biopsias en el servicio de Urología.
- 4- Pacientes que no cuenten con resultado histopatológico.
- 5- Pacientes tratados con medicamentos inhibidores de la 5-aromatasa.
- 6- Pacientes con dx. previo de cáncer de próstata ó que hallan recibido tratamiento por la sospecha de cáncer.
- 7- Pacientes con tratamiento prostático quirúrgico previo.
- 8- Pacientes tratados por otro cáncer con la modalidad de radioterapia en región pélvica.

Definición de variables:

APE: Marcador tumoral útil en el diagnóstico de Cáncer de próstata, así como en el seguimiento de estos pacientes ⁽²⁾. Aprobado desde 1987 por la Federal Drug Administration, es una sustancia [proteica](#) sintetizada por la próstata normal y cuya función es la disolución del coágulo seminal. Con un valor entre 4 y 10 ng/ml, la posibilidad de tener un cáncer de próstata es del 25 %. La utilización

del valor del APE total en este grupo presenta un valor positivo predictivo de 20-35%, con valor predictivo negativo del APE total de 85%, con una sensibilidad y especificidad para un valor de APE de 4 de 24.5 y 92.3. Para un valor de 10 de APE la sensibilidad y especificidad varía a 1.0 y 99.5 ⁽⁴⁾.

Fracción Libre: Consiste en la relación porcentual entre el valor del APE total y el valor de la fracción libre ⁽²⁾. Por ejemplo, si el valor de el APE total es de 4 ng/ml y su APE libre es de 1, la fracción libre del APE sería del 25%. Se ha reportado que para un valor de APE total de 4-10 ng/ml se asocia más a cáncer cuando su porcentaje es menor al 25 % ⁽¹⁹⁾, aunque otros han reportado su asociación con un valor de 15% ⁽¹⁷⁾.

Densidad del APE: Es el resultado de la división del valor del APE total entre el volumen prostático obtenido por el ultrasonido transrectal ⁽²⁾. Por ejemplo, si el valor de APE total en un paciente es de 10 ng/ml y el peso de la próstata reportado por el ultrasonido transrectal es de 50 gramos, la densidad es de 0.2. Se ha reportado que su asociación con cáncer se da cuando su valor es mayor a 0.15 ^(18,19).

Biopsia transrectal: Constituye en la actualidad el método estándar utilizado para la obtención de muestra para el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata ⁽³⁹⁾. Se procede a obtener una imagen ultrasonográfica de la misma y bajo visión

directa se realiza la toma de los fragmentos que serán analizados por el patólogo.

Método:

Los pacientes acudieron a realización de biopsia de próstata al servicio de Urología, previa valoración e indicación de la misma en consulta externa por sospecha de cancer de próstata y APE total elevado. Se seleccionaron a los pacientes con valor de APE entre 4 y 10 ng/ml, a estos pacientes previamente se les preparó con antibiótico (Ciprofloxacina) por 3 días a dosis de 500 mgs vía oral cada 12 horas tres días previos a la toma de biopsia y luego por tres días después de la toma de biopsia. Se le instruye al paciente que un día previo a la toma de biopsia, utilice enema microlax a las 22:00 hrs. y otro enema a las 5:00 a.m. del día de la biopsia. El paciente puede ingerir líquidos claros el día de la biopsia. El paciente acude por la mañana a su cita, se procede a realizar el procedimiento en sala de toma de biopsias, se utiliza un ultrasonido de Marca Aloka con transductor tipo end-fire de 5 MHZ. El paciente es colocado en posición de decúbito lateral izquierdo, se procede a realizar anestesia regional con aguja de chiba de 20 cms y de 20 Ga de grosor. Se instila 5 cc de xilocaína al 2% en ambos ángulos vesico-prostáticos. Se realiza reconocimiento de la glándula, se realiza medición del volumen prostático por la técnica del elipse, se realiza medición de los diámetros en plano axial y luego se mide el diámetro mayor del plano sagital, se multiplican entre sí y se multiplican a su vez por una constante que es 0.52.

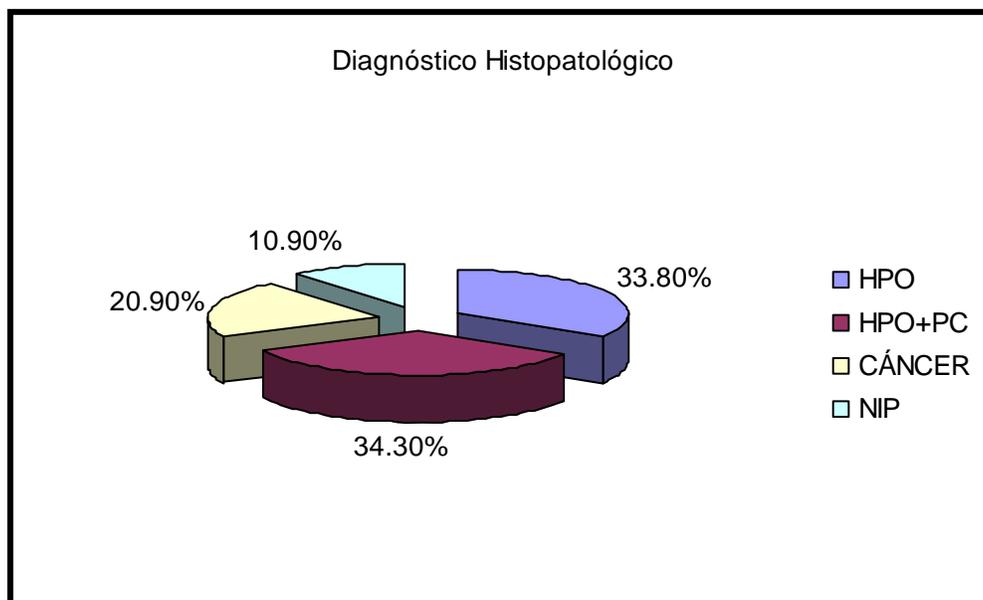
Se procede a tomar los fragmentos con la técnica de 10 ó 12 fragmentos, en casos que se evidencia una lesión por imagen se procede a tomar una lesión guiada de la misma, con una aguja automática tipo mágnun de 20 cms marca Bard. Las muestras son recolectadas por lóbulos, sin diferenciar el lugar específico de la toma del fragmento. Estas se fijan en formalina al 5% y se envían al servicio de Patología, en dónde son analizadas.

RESULTADOS.

De 556 Pacientes a los que se les realizó biopsia de próstata, 306 tenían un valor de APE total entre 4-10 ng/ml. De estos, 280 tenían completo el expediente, pero solo 201 pacientes cumplían con los requisitos de inclusión y exclusión en el estudio.

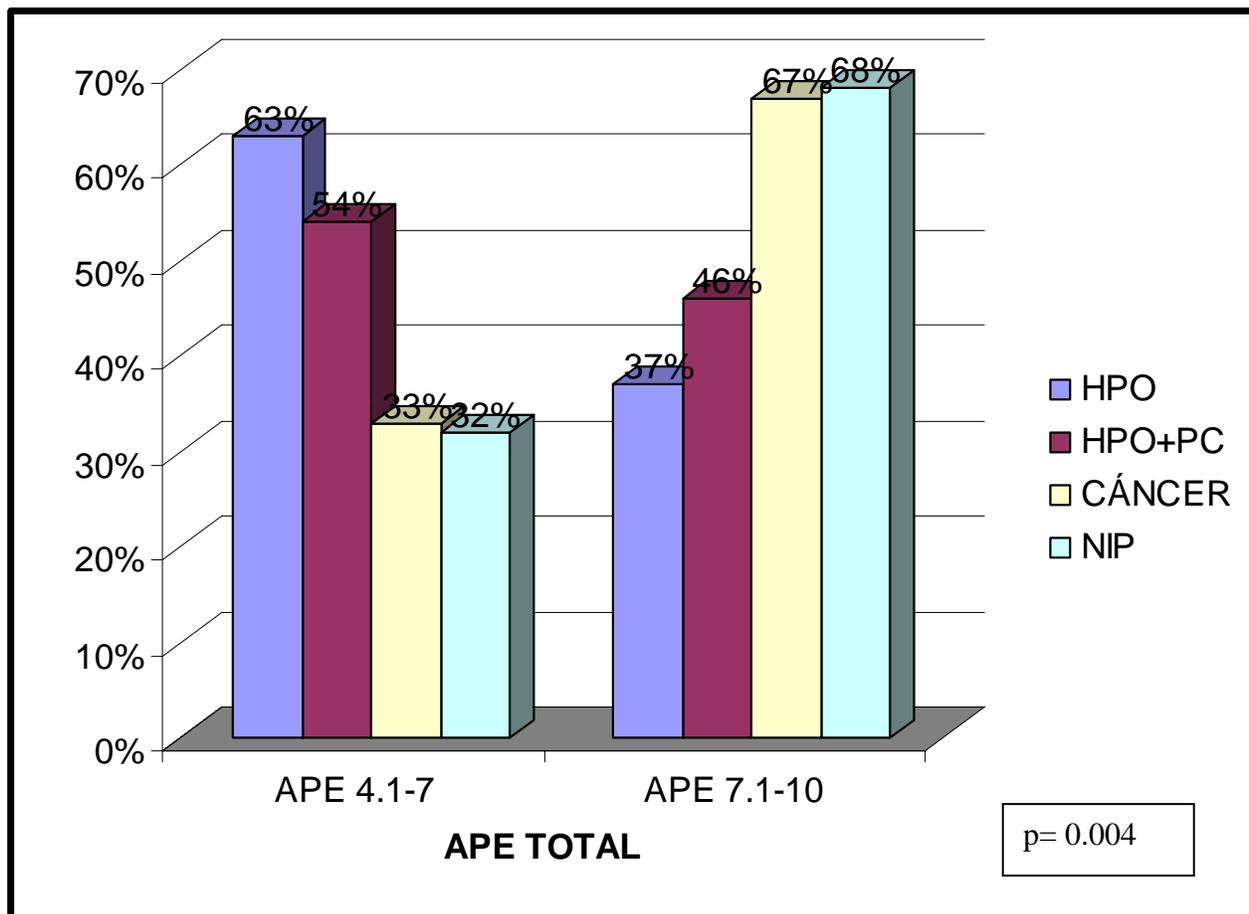
El Diagnóstico histopatológico de los 201 pacientes de este estudio se distribuyó de la siguiente forma: Cáncer de próstata en 42 pacientes (20.9%), en 21 pacientes (10.9%) Neoplasia Intraepitelial de alto grado. Se diagnosticó Hiperplasia prostática en 68 pacientes (33.8%) e Hiperplasia con Prostatitis crónica en 69 pacientes (34.3%). Ver cuadro 1.

Cuadro 1. Frecuencia de Patología prostática en 201 pacientes con valor de APE total entre 4-10 ng/ml.



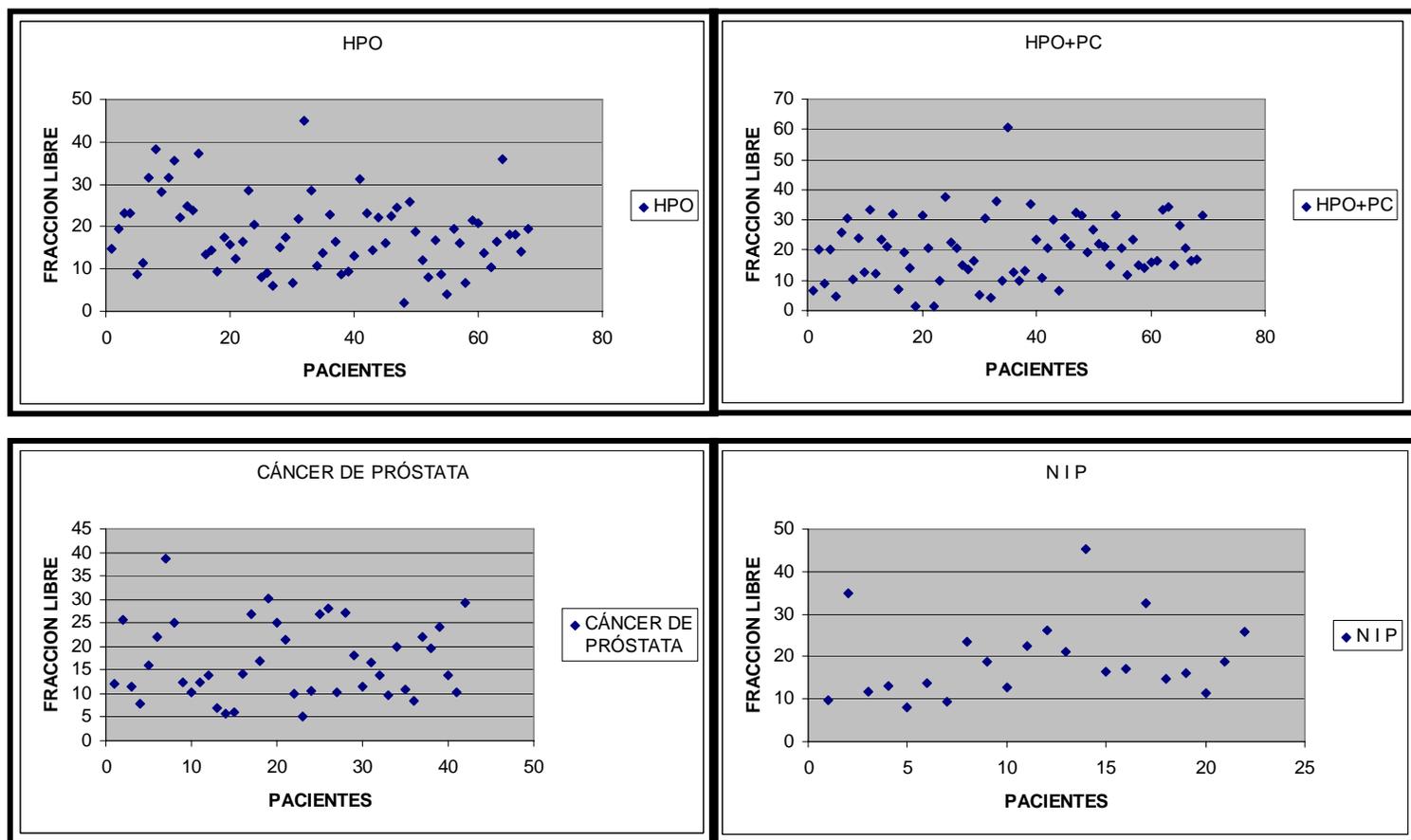
Se dividió el valor del APE total en 4-7 ng/ml y de 7.1-10 ng/ml, 28 de 42 pacientes (67%) con cáncer de próstata tuvieron un valor de APE mayor de 7 ng/ml. Para pacientes con neoplasia intraprostática de alto grado 15 de 22 (68%) tuvieron también valor de APE total mayor de 7ng/ml. En pacientes con hiperplasia prostática 43 de 68 pacientes (63%) tienen valor de APE total entre 4-7 ng/ml, al igual que en 37 de 68 pacientes con hiperplasia y prostatitis crónica (54%). Ver Cuadro 3.

Cuadro 3. Distribución de los Diagnósticos Histopatológicos según valor del APE total.



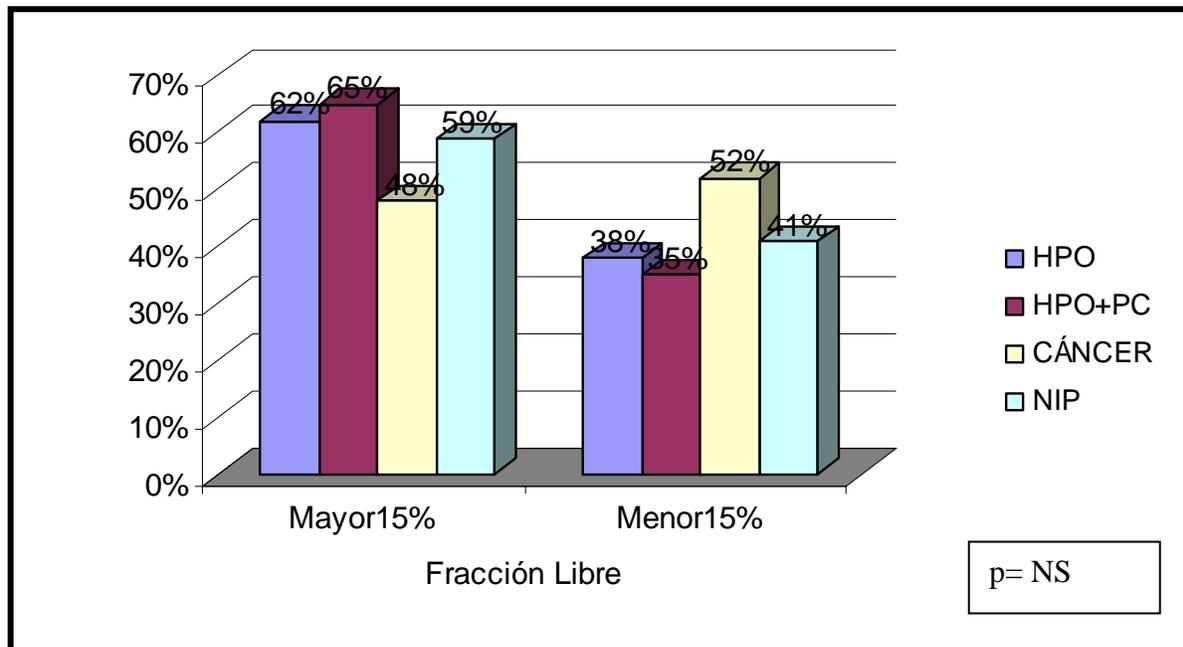
Valorando a los pacientes por diagnóstico y la distribución del valor de la fracción libre, encontramos que para la mayoría de pacientes se evidencia que el valor de la fracción libre es bajo, similar en los diferentes grupos de pacientes independientemente de su diagnóstico.

Cuadro 3. Distribución de valores de fracción libre según Diagnóstico Histopatológico.



Para un corte con valor de fracción libre menor de 15 %, en 22 de 42 (52 %) de los pacientes con cáncer y en 9 de 22 (41%) de los pacientes con Neoplasia intraprostática tuvieron fracción menor al 15%, mayor al encontrado en hiperplasia prostática (26 de 68, 38%) y en hiperplasia prostática con prostatitis (24 de 69, 35%) pero sin significancia estadística.

Cuadro 4. Distribución de Diagnósticos Histopatológicos según valor de fracción libre menor de 15%.

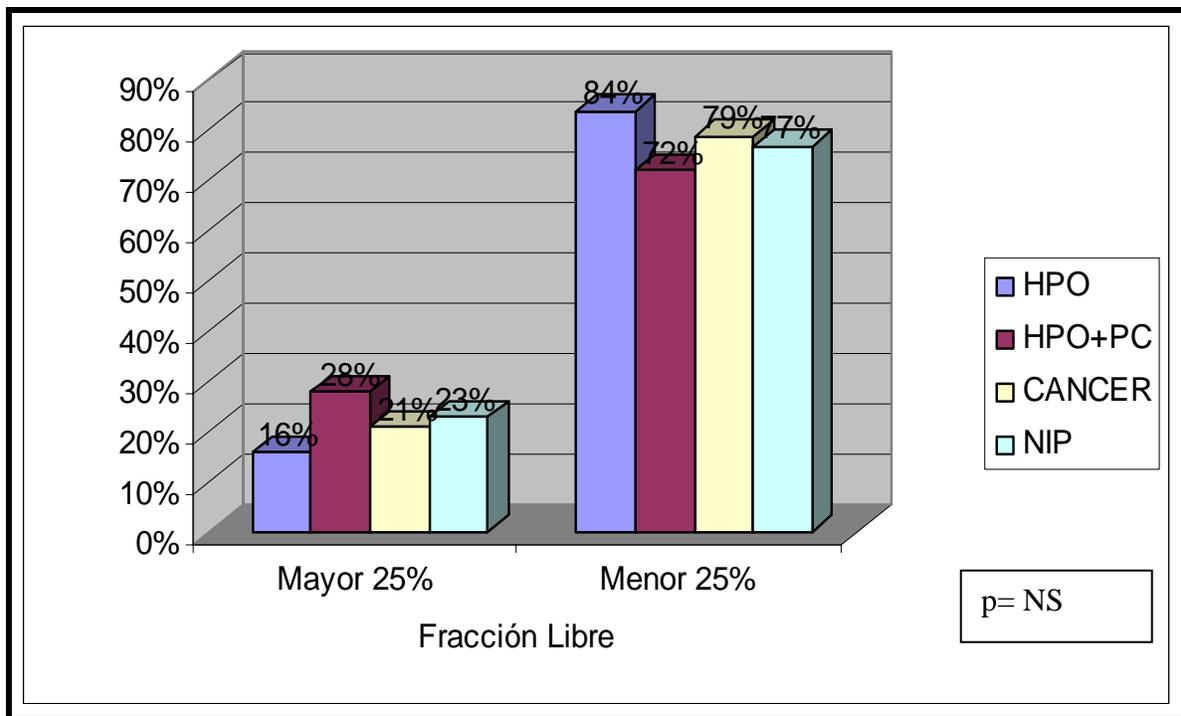


Para un corte de fracción libre menor de 25%, en 33 de 42 pacientes (79%) con cáncer tienen fracción libre menor de 25 %, para pacientes con Neoplasia intraprostática en 17 de 22 pacientes (79%). En pacientes con Hiperplasia

prostática (57 de 68, 84%) y pacientes con hiperplasia y prostatitis (50 de 69, 72%)

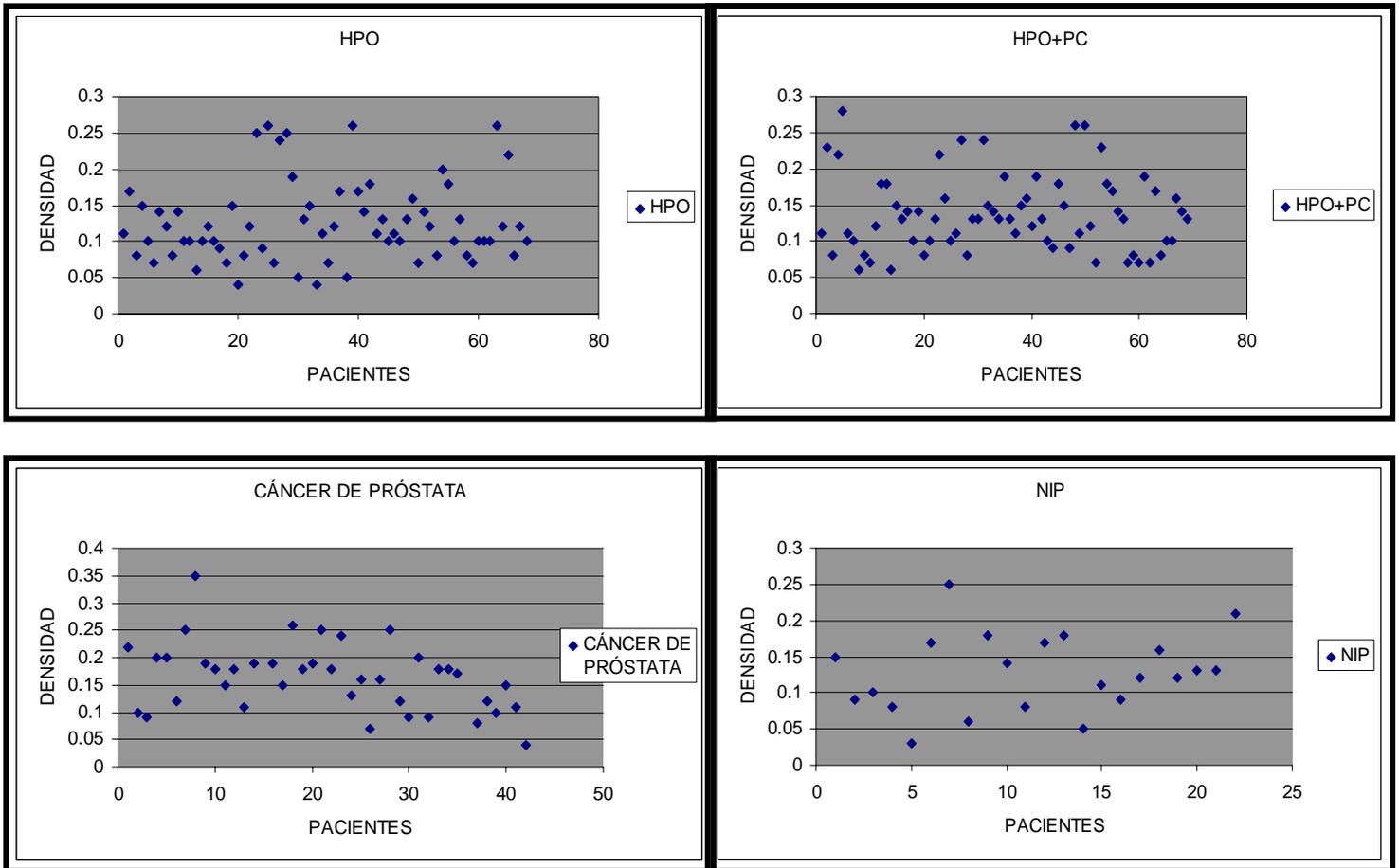
es menor la proporción pero sin diferencia estadística (p= NS).

Cuadro 5. Distribución de Diagnósticos Histopatológicos según valor de fracción libre menor de 25%.



Valorando a los pacientes por diagnóstico y la distribución del valor de la densidad del APE total, encontramos que para los pacientes con cáncer si hay una distribución de valores mayores en relación al resto de pacientes con otros diagnósticos.

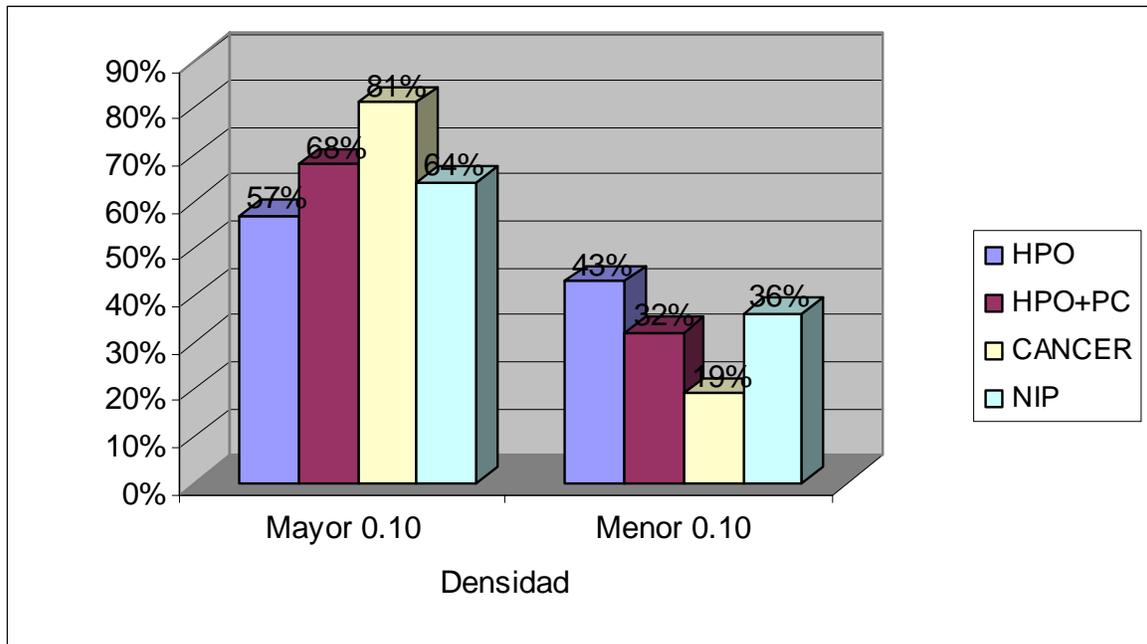
Cuadro 6. Distribución de valores de densidad del APE según Diagnóstico Histopatológico.



Tomando el valor de corte de la densidad en valores mayores y menores a 0.10, en 34 de 42 pacientes (81%) con diagnóstico de cáncer tuvieron un valor mayor de 0.10. Para pacientes con Hiperplasia prostática y prostatitis, en 47 de 69 pacientes (68%) tuvieron valor de densidad mayor de 0.10. En pacientes con Neoplasia intraprostática el valor fue mayor de 0.10 en 14 de 22 (64%). El porcentaje de

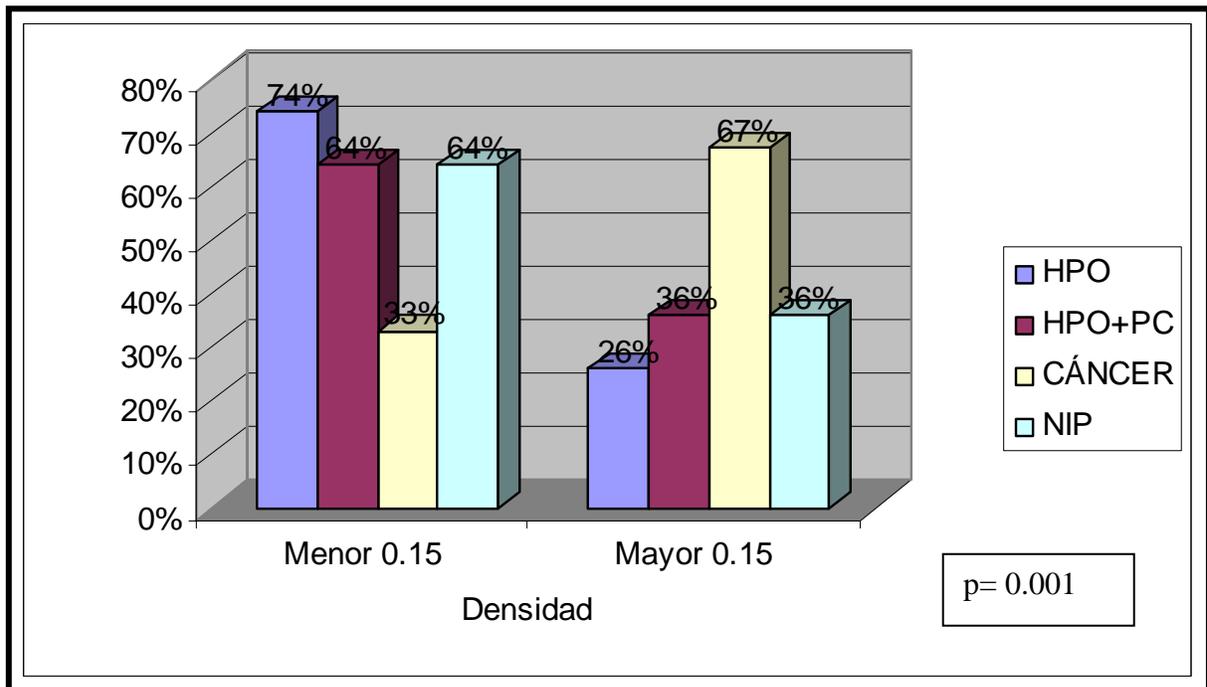
pacientes con hiperplasia prostática fue de 57% (48 de 68 pacientes). Ver Cuadro 7.

Cuadro 7. Distribución de Diagnósticos Histopatológicos según valor de Densidad del APE total mayor de 0.10.



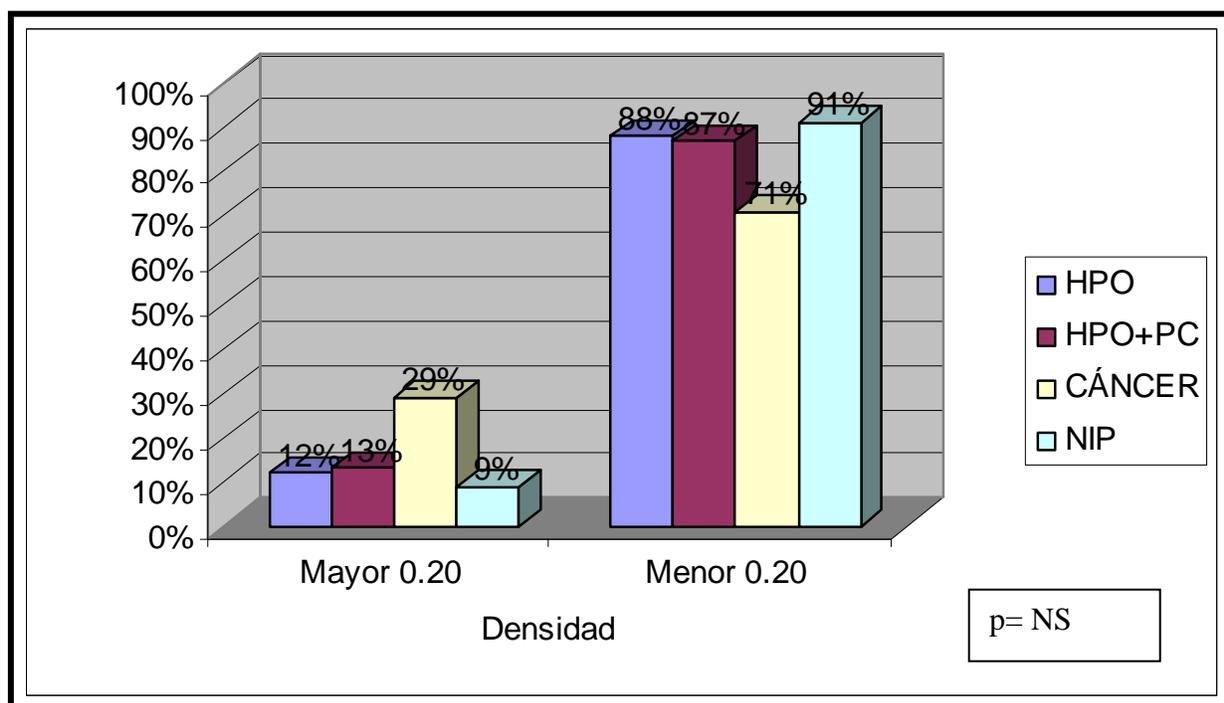
Utilizando un valor de corte en mayores y menores a 0.15, encontramos que para pacientes con cáncer, el 67% de ellos (28 de 42) tienen densidad mayor de 0.15. Para pacientes con hiperplasia prostática el valor es mayor en 18 de 68 pacientes (26%). Para pacientes con diagnóstico de hiperplasia + prostatitis, este valor fue mayor en 25 de 69 pacientes (36%), mismo porcentaje encontrado en pacientes con neoplasia intraprostática, pero en 8 de 22 pacientes. Se encontró un valor de $p= 0.001$

Cuadro 8. Distribución de Diagnósticos Histopatológicos según valor de Densidad del APE total mayor de 0.15.



Para un valor de corte de 0.20, en los pacientes con cáncer de próstata se encontró que sólo 12 de 42 pacientes (29%) tienen valor mayor de 0.20 de densidad de APE total. Para pacientes con hiperplasia prostática, este valor fue mayor en 8 de 68 pacientes (12%). En pacientes con hiperplasia y prostatitis fue en 9 pacientes (13%), en pacientes con Neoplasia intraprostática fue solo en 2 de 22 pacientes (9%). Ver Cuadro 9.

Cuadro 9. Distribución de Diagnósticos Histopatológicos según valor de Densidad del APE total mayor de 0.20.



Discusión.

El número de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, 42 pacientes de 201 (20.9 %) resultó ser más bajo que los porcentajes reportados en otros estudios que reportan valores entre 25 y 37% ^(10, 16, 28). Así mismo, el índice de pacientes con neoplasia intraprostática de alto grado es menor, ya que se ha encontrado hasta en el 16% de los pacientes con enfermedad benigna ⁽¹⁹⁾, superior a lo valorado en este estudio, con 22 pacientes el 10.9% (Ver cuadro 1).

El valor promedio del APE fue de 7.03, con un valor mínimo de 4.1 y máximo de 9.9, cumpliendo con los valores establecidos para el estudio, parecido a lo reportado de 7.01 en una serie de pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml ⁽¹⁹⁾, pero mayor que el 6.1 y 6.2 reportado en otros estudios ^(16,42). Agrupándolos en valores de 7.1 y más y valor de 7 ng/ml de APE total y menos, encontramos que 2/3 de los pacientes con cáncer tienen valor de APE total mayor de 7, superior al número de pacientes con patología benigna que tienen un valor de APE total menor de 7 ng/ml. Es decir, los pacientes con valores del APE total mayor de 7 tienen mayor posibilidad de tener una biopsia positiva que los pacientes con valores menores, aunque con este valor se pierde 1/3 de los pacientes con cáncer. Es importante resaltar que los pacientes con hiperplasia tengan un valor menor de APE total que los pacientes con cáncer, aunque en parámetros de valores mayores a 4 ng/ml, ya que se ha sugerido ampliamente que la presencia de hiperplasia prostática es la que más eleva el APE en estos pacientes⁽¹⁹⁾. Llama mucho la atención que los valores de APE total para los pacientes con cáncer

sean similar a los de los pacientes con neoplasia intraprostática, talvez porque estas enfermedades tengan algo en común mas importante que la asociación estadística (Ver cuadro 3).

Con respecto al valor de la fracción libre, se evidencia en la tabla de dispersión, que independientemente del diagnóstico, los pacientes en este estudio presentan valores de fracción libre bajos (Ver Cuadro 4). Se realizó un valor de corte de 15% y de 25%, que son los valores reportados como útiles en el diagnostico de cáncer. Si tomamos en cuenta como valor de corte 15 %, hasta un 38% de los 201 pacientes tendrían un valor de porcentaje de fracción libre menor a este. En pacientes con cáncer, el 52% de los pacientes tienen un valor menor a 15% y el 48 % de los pacientes tienen un valor mayor de 15%, por lo tanto no se asocia con la sensibilidad presentada en otro estudio para este valor de corte de 15% (100% y especificidad de 92.4 %) ⁽³⁰⁾, aunque con este estudio no se puede comprobar la sensibilidad y la especificidad de esta prueba, si podemos discernir que en estos 201 pacientes el valor de fracción libre de 15% no se asocia con los pacientes con diagnóstico de cáncer con significancia estadística (Ver cuadro 4).

Para pacientes con un valor de fracción de APE libre de 25%, se abarcaría con este valor a un 79% de pacientes con cáncer, pero se perdería un 21 %, mejor que con el corte de 15 %, pero el abarcar al 78% de los 201 pacientes en este estudio con un valor similar descarta la utilidad de esta prueba para su uso como indicador de cáncer, ya que la mayoría de pacientes con enfermedad benigna también tienen un valor similar de fracción libre menor de 25%. Aunque el valor

de la fracción libre es menor en pacientes con cáncer, no tiene significancia estadística (valor de p no significativa) (Ver cuadro 5).

La media del volumen promedio del tamaño de la próstata de esta serie es de 55.41 cc, para cáncer de próstata es de 50.6 cc, menor que lo encontrado para los pacientes con enfermedades benignas, a pesar de esto, no tiene significancia estadística. La media es mayor que el reportado en otra serie de pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml que es de 40.5 cc ⁽¹⁹⁾. La media del valor de densidad del APE es de 0.14, para cáncer de próstata es de 0.18, similar al 0.19 reportado en otra serie ⁽¹⁸⁾. Para un valor de corte de 0.10, el 81% de los pacientes con cáncer tienen un valor superior al valor promedio encontrado en las enfermedades benignas, pero sin significancia estadística, esto significa que aunque se abarque el 81% de pacientes con cáncer, la cantidad de pacientes con patología benigna que también se encuentran en este grupo es alta, limitando la utilidad de este valor para determinar pacientes con cáncer (Ver Cuadro 6).

Con el corte de densidad de 0.15, si hay significancia de este valor con respecto al valor de la densidad en pacientes con patología benigna ($p=0.001$), pero esto sólo cubre al 67 % de los pacientes con cáncer, ya que 14 pacientes con cáncer tienen densidad menor de 0.15, esto no concuerda con lo descrito en otros estudios ^(18, 19, 37,38), en dónde este valor de corte presenta una sensibilidad del 96% (Ver Cuadro 7).

Si tomamos en cuenta el corte de 0.20, encontramos que sólo 14 de 42 pacientes tienen densidad mayor de 0.20, lo que significa que se perdería un 80% de los pacientes con cáncer tomando en cuenta este valor (Ver Cuadro 8).

El valor del APE total es mayor en pacientes con hiperplasia prostática con prostatitis que los pacientes que sólo tienen hiperplasia prostática, con significancia estadística, es decir, la presencia de prostatitis eleva el APE total en este grupo de pacientes (Ver cuadro 3). Al valorar si la presencia de prostatitis afecta el valor de la fracción libre con cortes de 15 % y 25%, encontramos que casi el mismo porcentaje de pacientes con hiperplasia prostática e hiperplasia con prostatitis crónica tienen valores menor de 15 y 25%, es decir, no afecta la presencia de prostatitis el valor del porcentaje de fracción libre, contrario a lo reportado en otros estudios ⁽³¹⁾. (Ver Cuadro 4 y 5). A su vez, el valor de la densidad con los diferentes cortes utilizados de 0.10, 0.15 y 0.20 no hay significancia entre estos dos grupos de pacientes (Ver Cuadro 6,7 y 8).

En la comparación de los pacientes con hiperplasia prostática y los pacientes con Neoplasia intraprostática de alto grado, si hay un valor de APE total mayor en los pacientes con NIP que en los pacientes con hiperplasia, ya que el 68% de estos pacientes tienen valor de APE mayor de 7 ng/ml, comparado con el 27% de los pacientes con hiperplasia (Ver Cuadro 3). Al comparar el valor de la fracción libre por debajo de 15 y 25 % tienen la misma distribución, es decir, que la presencia de neoplasia intraprostática no afecta el valor del porcentaje de la fracción libre, a como fue sugerido en otros estudios ⁽³²⁾ y que no se corroboraron en otro estudio

⁽³³⁾ (Ver Cuadro 4 y 5). De igual manera, la presencia de Neoplasia intraprostática se comparó para valorar si afecta el valor de la densidad del APE total, sin embargo no se encontró una diferencia importante entre estos grupos (Ver Cuadro 6,7 y 8).

Conclusiones.

En este estudio de 201 pacientes con valor de APE total entre 4-10 ng/ml y biopsiados por sospecha clínica de cáncer de próstata, encontramos que el valor del APE total es mayor en los pacientes con Cáncer de próstata y en pacientes con Neoplasia intraprostática y con prostatitis e hiperplasia prostática que en los pacientes con sólo hiperplasia ($p=0.004$).

El valor de fracción libre de 15 y 25% no se asocia estadísticamente con el diagnóstico de cáncer de próstata, neoplasia intraprostática y prostatitis crónica más hiperplasia en relación a pacientes con sólo hiperplasia prostática.

El valor de densidad mayor de 0.15 si es significativo estadísticamente en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata ($p=0.001$) no así los valores de densidad de 0.10 y 0.20. La presencia de Neoplasia intraprostática y Prostatitis crónica no afecta los valores de la densidad del APE total en relación a los pacientes con sólo hiperplasia prostática.

Bibliografía:

- 1- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics CA. Cancer J Clin 2006; 56: 106-30.
- 2- Prostate Cancer Early Detection. NCCN Practice Guidelines in Oncology. V.1.2006.
- 3- Grubb R, Catalona W, et al. Results of compliance with prostate cancer screening guidelines. Journal of Urology. August 2005; 174(2): 668-672.
- 4- Thompson I, Pauler D, et al. Prevalence of prostate cancer among men with Prostate- Specific Antigen < 4 ng/ dl. NEJM 359: 2239. May 2004.
- 5- Aus, G; Damber, A. et al. Individualized Screening Interval for Prostate Cancer Based on Prostate-Specific Antigen Level: Results of a Prospective, Randomized, Population-Based Study. Archives of Internal Medicine. 165(16):1857-1861, September 12, 2005.
- 6- Kobayashi T, Mitsumori K, et al. Prostate cancer detection among men with Prostate Specific Antigen levels of 2.5-4 ng/ml in a Japanese Urological Referral Population. Journal of Urology. 175(4): 1281-1285. April 2006.
- 7- Hoedemaeker. European Randomized Study of Prostate Cancer.
- 8- Oesterling J, Jacobsen S, Chute C, Guess H, Girman C, Panser L, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993;270:860-4.

- 9- Catalona WJ; Southwick PC; Slawin KM; Partin AW; Brawer MK; Flanigan RC; Patel A; Richie JP; Walsh PC; Scardino PT; Lange PH; Gasior GH; Loveland KG; Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 56(2):255-60, 2000 Aug 1.
- 10-Catalona W, Loeb S, Han M. Viewpoint: Expanding Prostate cancer screening. *Annals of Internal Medicine*. Vol144(6);21: 440-443. March 2006.
- 11-Freedland S, Mangold L, Walsh P, Partin A. The prostatic specific antigen era is alive and well: Prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *The Journal of Urology*. Volume 174(4, Part 1 of 2), October 2005, pp 1276-1281.
- 12-Kobayashi T, Mitsumori K, Kawahara T, et al. Prostate gland volume is a strong predictor of biopsy results in men 70 years or older with prostate-specific antigen levels of 2.0-10.0 ng/mL. *International Journal of Urology*. 12(11):969-975, November 2005.
- 13-Stamey T, Caldwell M, McNeal J et al. The prostate specific antigen era in The United States is over for prostate cancer: What happened in the last 20 years? *The Journal of Urology*. Volume 172(4, Part 1 of 2), October 2004, pp 1297-1301.
- 14-Stamey T, Johnstone I, Mc Neal , Lu A, Yemoto C. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: Prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. *The Journal of Urology*. Volume 167(1), January 2002, pp 103-111.

- 15-Chan S, Kim CH, Jeon S, Kim Y, Choi B. Is chronic inflammatory change in the prostate the major cause of rising serum prostate-specific antigen in patients with clinical suspicion of prostate cancer? *International Journal of Urology*. 13(2):122-126, February 2006.
- 16-Canto E, Singh H, et al. Effects of systematic 12-core biopsy on the performance of percent free prostate specific antigen for prostate cancer detection. *The journal of Urology*. 172(3), pp 900-904 , September 2004
- 17-Pelzer, A.; Volgger, H et al. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU International*. 96(7):995-998, November 2005.
- 18-Van der Kwast, Theo H *; Roobol, MJ. Can PSA density be used to detect prostate cancer? *Nature Clinical Practice Urology*. 3(3):130-131, March 2006.
- 19-Morote, J.; Raventos, C. X.; Lorente, J. A.; Lopez-Pacios, M. A.; Encabo, G.; de Torres, I.; Andreu, J. Comparison of Percent Free Prostate Specific Antigen and Prostate Specific Antigen Density as Methods to Enhance Prostate Specific Antigen Specificity in Early Prostate Cancer Detection in Men With Normal Rectal Examination and Prostate Specific Antigen Between 4.1 and 10 ng./ml. *Journal of Urology*. Vol 158(2), August 1997, pp 502-504. 19
- 20-Knight R, Khan F, Jarmulowicz, Kennedy A, St George D. Kaisary A. Predictive value in prostatic adenocarcinoma of PSA, Free vrs Total PSA,

- and PSA density. *British Journal of Urology*. Volume 9 Supp 1, February 2005, p 20.
- 21-Medd J, Stockler M, et al. Measuring Men's opinions of prostate needle biopsy. *ANZ Journal of Surgery*. 75(8): 662-4. August, 2005. 22
- 22-Stamey, T A; Yang, N; Hay, A R; McNeal, J E; Freiha, F S; Redwine, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 317(15):909-16, 1987 Oct 8.
- 23-Carter H, Pearson J, et al. Longitudinal evaluation of Prostate – specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992; 267: 2215-20.
- 24-Catalona W. Prostate Cancer Screening. *British Journal of urology*. Vol 94(7), November 2004, p 964–966.
- 25-D' Amico A, Catalona W, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *NEJM*. 2004; 351: 125-35.
- 26-Benecchi, L. PSA velocity and PSA slope. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases*. 9(2):169-172, 2006.
- 27-Catalona W, Hudson M, Scardino P, Richie J, Ahmann F, Flanigan R, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994;152:2037-42.
- 28-Makarov, Danil V. *; Humphreys, Elizabeth B.; Mangold, Leslie A.; Walsh, Patrick C.; Partin, Alan W.; Epstein, Jonathan I.; Freedland, Stephen J. Pathological Outcomes and Biochemical Progression in Men With T1c

Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy With Prostate Specific Antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. *Journal of Urology*. 176(2):554-558, August 2006.

29-Aleman M; Karakiewicz PI; Kupelian P; Kattan MW; Graefen M; Cagiannos I; Eastham J; Scardino PT; Huland H; Klein EA. Age and PSA predict likelihood of organ-confined disease in men presenting with PSA less than 10 ng/mL: implications for screening. *Urology*. 62(1):70-4, 2003 Jul.

30-Gann P, Ma J, Catalona W, Stampfer M. Strategies Combining Total and Percent Free Prostate Specific Antigen for Detecting Prostate Cancer: A Prospective Evaluation. *The Journal of Urology*. Volume 167(6), June 2002, pp 2427-2434.

31-Martinez C, Pacheco C, Mata M, Calderon F. Comparación de la sensibilidad en las biopsias de nonantes con sextantes en pacientes con APE de 4 a 10 ng/mL y fracción libre de 15% o menor. *Rev Mex Urol* 2004; 64(1): 13-17.

32-Rowe E, Laniado M, Walker M, Anup P. Incidental acute prostatic inflammation is associated with a lower percentage of free prostate-specific antigen than other benign conditions of the prostate: a prospective screening study. *BJU International*. 97(5):1039-1042, May 2006.

33-Ramos C, Carvahal G, Mager D, Haberer B, Catalona W. The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *The Journal of Urology*. Volume 162(5), November 1999, p 1587.

- 34-Morote J, Encabo G, López M, de Torres I: Influence of high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia on total and percentage free serum prostatic specific antigen. *British journal of urology*.Volume 84(6), October 1999, pp 657-660.
- 35-Jackson, B, Roberts, L. Free Prostate-Specific Antigen Test Utilization: Consistency with Guidelines. *Journal of General Internal Medicine*. 20(9):859-861, September 2005.
- 36-Ramos C, Carvahal G, Mager D, Haberer B, Catalona W. The effect of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *The Journal of Urology*. Vol 162(5), November 1999, p 1587.
- 37-Fawzy A, Shirvani A. The incidence of chronic prostatitis in ultrasound guided prostate biopsy of asymptomatic men with elevated PSA. *British Journal of Urology*. Vol 80 Supplement 2, September 1997, p 247.
- 38-Pujadas J, Guix B. Clinical use of prostate-specific antigen density in treatment decision for localized prostate cancer: 4719. *American Society of Clinical Oncology*. Vol 22 Sup 14, p 436. July 2004.
- 39-Matagla B, Eskew L, Mc Cullough D. Prostate Biopsy: Indications and Technique. *Journal of Urology*.Vol. 169(1), January 2003, pp 12-19. 39
- 40-Lin K, Dinn H, et al. Clinical impact of changing practice patterns in Prostate biopsies. *Modern Pathol*. 2005; 18: 153 A.
- 41-Eichler, Klaus , Hempel, Susanne; Wilby, Jennifer; Myers, Lindsey; Bachmann, Lucas M.; Kleijnen, Jos. Diagnostic Value of Systematic Biopsy

Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review.
Journal of Urology. 175(5):1605-1612, May 2006.

42-Pelzer A, Bektic J, Berger A, Pallwein L et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. Journal of urology Vol. 173(6), June 2005, pp 1926-1929.

43-Saavedra J, Stoopem M, Barois V, Sanchez R. Biopsia de la próstata guiada por ultrasonido transrectal. Experiencia de nueve años en 2,016 pacientes. An Radiol Mex 2004; 3(3) : 181-189.

44-Mariappan P, Chong W, Sundram M, Mohamed S. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. British Journal of Urology. Vol.94(3), August 2004, p 307-310

Anexo

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

Edad:

No. Expediente:

Valor de APE total:

Valor de fracción libre:

Porcentaje de fracción libre:

Fecha de Toma de Biopsia:

Nro. de Fragmentos tomados:

Lóbulo Derecho:

Lóbulo Izquierdo:

Volumen de próstata (cc) :

Densidad de APE:

Diagnóstico Histopatológico: