



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

ISSSTE

Elevación del antígeno prostático específico en pacientes postoperados de prostatectomía radical. ¿Qué factores influyen? Experiencia del Centro Médico Nacional 20 Noviembre durante el periodo 2002-2007.

Número de Registro 200-2008

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN:

UROLOGIA

PRESENTA:

DR. EFREN KASSIM YABER GOMEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ROBERTO CORTEZ BETANCOURT

JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGIA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

MEXICO DISTRITO FEDERAL FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR MAURICIO DI SILVIO LOPEZ _____

**SUBDIRECTOR DE EDUCACION MÉDICA E INVESTIGACIÓN DEL CMN 20
DE NOVIEMBRE.**

DR ROBERTO CORTEZ BETANCOURT _____

**PROFESOR TITULAR Y JEFE DE SERVICIO DE UROLOGIA CMN 20
NOVIEMBRE ISSSTE**

DIRECTOR DE TESIS

DR EFREN KASSIM YABER GOMEZ _____

AUTOR DE TESIS

COASESORES:

DRA. KAREN BOBADILLA LOZOYA

INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS B INER

DR. FELIPE GUZMAN HERNANDEZ

**UROLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGIA CMN 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE**

AGRADECIMIENTOS

Sin orden de importancia.

Gracias Dios por darme la oportunidad de poderme realizar como profesionista y padre de familia.

Gracias Papá por enseñarme las bases para poder desarrollar mi trabajo de una manera honesta y responsable, sin descuidar lo más preciado que se tiene en esta vida: LA FAMILIA.

Gracias Mamá por tu entrega apasionada, desmedida y desinteresada que has tenido toda tu vida para mí y ahora para mi familia.

Gracias Papá y Mamá por su esfuerzo, por su comprensión y apoyo para despegar en esta difícil pero muy satisfactoria carrera. Nada me alcanzará para retribuirles lo mucho que me han dado.

Paula y Farid gracias por ser mis compañeros, amigos y cómplices.

Adrián, eres un gran hombre, íntegro y de buenos principios, al cual le confío ciegamente a mi hermana.

Emiliano eres un ser hermoso y muy valioso.

Karen (Mi Gordis) le tengo que agradecer también a Dios, el que nos haya puesto en el mismo camino. Ese camino que hemos compartido por 5 años ha sido hermoso. Gracias por tu apoyo en los momentos más difíciles de esta aventura llamada residencia que me hicieron flaquear y llorar. Reconozco siempre, tu esfuerzo por ser una gran profesionista y por dedicarte a mí. Pero sobre todo, lo sabes bien, estaré eternamente agradecido por permitirme ser papá. Continuemos juntos hasta el fin cosechando logros y éxitos personales, familiares y profesionales. TE AMO DEMASIADO.

Efrencito y Yussef mis dos más grandes y bellos tesoros, doy mi vida por ustedes. Gracias por existir.

MIS TRIUNFOS SON DE USTEDES.

Gracias al Dr. Alberto Velarde y al Dr. Roberto Cortéz por darme la oportunidad de ingresar al CMN 20 de Noviembre para alcanzar mi meta: ser Urólogo.

Gracias Dr. Felipe Guzmán, Dr. Jesús Morales, Dr. Ernesto Neave, Dr. Pedro de León, Dr. Julio Casasola y al Dr. Cuauhtémoc Días por ser partícipes de mi formación.

Gracias a todos mis compañeros residentes, con los que tuve la maravillosa oportunidad de convivir, les deseo el mejor de los éxitos en sus vidas profesionales.

INDICE

RESUMEN	7-8
INTRODUCCION	9
MARCO TEORICO	10-30
OBJETIVOS	31
JUSTIFICACION	32
MATERIAL Y METODOS	33-34
RESULTADOS	35-36
CONCLUSION	37-38
DISCUSION	39-40
ANEXOS	41.46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46-49

RESUMEN

En el 2002 en México se reportó en los hombres la mayor frecuencia de cáncer por cáncer de piel (20%), próstata (17%) y estómago (6%). El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en los hombres, después del cáncer de piel, y la segunda causa principal de muerte por cáncer en los hombres, después del cáncer del pulmón. Es un tumor que se presenta en hombres mayores (promedio 72 años), frecuentemente responde a tratamiento aún cuando esté generalizado y puede curarse cuando está localizado. La gran mayoría de estos tumores son clínicamente significativos y se detectan una mayor proporción de tumores órgano-confinados. El tratamiento puntero del cáncer de la próstata proporciona una supervivencia prolongada sin enfermedad para muchos pacientes con enfermedad localizada, pero es escasamente curativo en pacientes con tumor local extenso. Aun cuando en cáncer aparece localizado clínicamente en la glándula de la próstata, una fracción substancial de pacientes desarrollará propagación tumoral después de recibir terapia local con cirugía o irradiación, situación que se puede detectar por medio de la elevación del antígeno prostático específico. El objetivo de este estudio es determinar qué factores se relacionan con la elevación del antígeno prostático específico en pacientes postoperados de prostatectomía radical.

Material y Métodos: Se revisaron los expedientes disponibles del CMN 20 de Noviembre ISSSTE del servicio de urología de los pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical durante el periodo enero 2002 a julio 2007, con un año de seguimiento postoperatorio. Se encontraron 65 expedientes completos, determinando las características preoperatorias clínicas y patológicas que incluyeron APE preoperatorio, escala de Gleason de la biopsia

preoperatoria, porcentaje de tejido positivo en la biopsia diagnóstica, TNM preoperatorio y el grupo de riesgo preoperatorio. Posteriormente se determinó la escala de Gleason de la pieza quirúrgica, la etapa TNM patológica y si es que existieron márgenes quirúrgicos positivos o negativos. Se excluyeron a 43 pacientes debido a que estos no presentaron elevación del antígeno prostático específico posterior a la cirugía. Los 22 restantes se incluyeron como objeto de estudio, determinando el tiempo que transcurrió después de la cirugía para que se elevara el antígeno prostático específico, tomando como punto de corte de 0 a 6 meses y de 6 a 12 meses.

Resultados: De los 65 pacientes postoperados se observó que 22 de ellos presentaron elevación del antígeno prostático específico (en por lo menos dos determinaciones consecutivas). El 54% de los pacientes presentaron la elevación del APE en los primeros 6 meses y el 45% restante lo hizo de los 6 meses hasta el año de la cirugía (fig. 10). Las características clínicas y patológicas de los pacientes que presentaron elevación del APE se encuentra en la tabla 6. De todos los factores que se evaluaron, los resultados significativos fueron el porcentaje del tejido en la biopsia diagnóstica ($p=0.035$) y la clasificación pTNM ($p=0.025$).

Conclusiones: Los datos que presentamos nos muestran, que de acuerdo a los datos de los pacientes operados en nuestra institución, dos factores pueden asociarse a la elevación del APE posterior a la realización de la prostatectomía radical: el porcentaje de positividad en la biopsia y la etapa pTNM.

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es, según cifras oficiales en México, la primer causa de mortalidad por cáncer en el sexo masculino. Hasta este momento existen diferentes tratamientos, todos de ellos otorgándole al paciente la posibilidad del control de la enfermedad, cuando ésta se encuentra localizada. Dentro de estas opciones terapéuticas se encuentra la cirugía (prostatectomía radical), radioterapia, crioterapia y la braquiterapia. Cada uno de estos tratamientos presentan riesgos y beneficios propios de cada procedimiento, es la obligación del urólogo informarle al paciente las distintas modalidades terapéuticas así como los riesgos y posibles complicaciones, para que el paciente y el médico, de una manera informada y orientada, puedan decidir sobre cual tratamiento es el más óptimo.

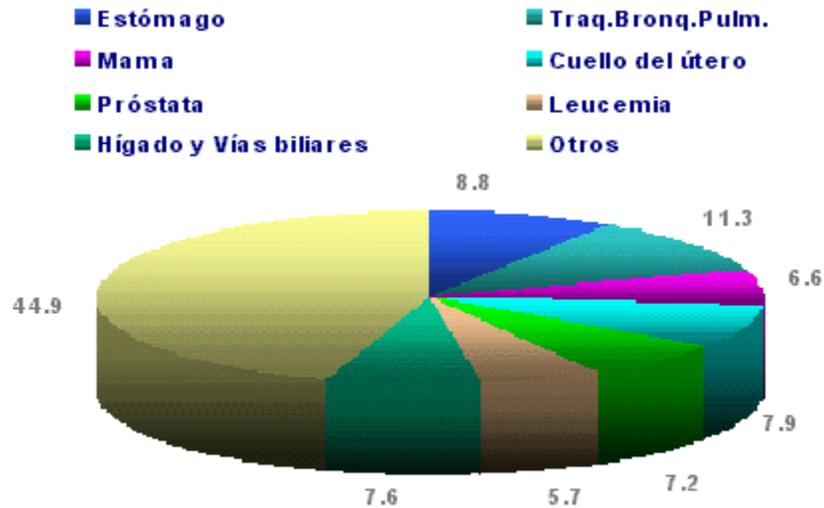
El antígeno prostático específico es un marcador de gran importancia en el campo urológico, utilizado desde 1979, nos ofrece la posibilidad de ser utilizado como un estudio de tamizaje e incluso como un estudio para el seguimiento de los pacientes que reciben algún tipo de tratamiento para el cáncer de próstata localizado.

Se ha observado que algunos pacientes presentan, después de haber recibido algunos de los tratamientos disponibles para el cáncer de próstata, elevación de las cifras de antígeno prostático específico, sin tener claro si estas cifras tendrán un impacto claro en la expectativa de vida de los pacientes o si se tendrá que ofrecer algún tipo de terapia adyuvante para lograr el control de la enfermedad. Por lo cual el motivo de haber realizado este estudio fue determinar si existe algún factor que influya sobre los pacientes postoperados de prostatectomía radical para que se eleve el antígeno prostático posterior a la cirugía.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de próstata ya es reconocido como una de las principales patologías que afectan a la población masculina. A nivel mundial ocupa el cuarto lugar de mortalidad, su incidencia varía entre cada país y entre los grupos étnicos. La incidencia más baja ocurre en Asia y la más alta en Norteamérica y Escandinavia. La mortalidad varía igualmente entre países siendo la más alta en Suecia y la más baja en los países asiáticos. En Europa se estima que cada año son diagnosticados 2.6 millones de nuevos casos, constituyendo el 11% de las neoplasias malignas en la población masculina y el 9% de las muertes por cáncer. En los Estados Unidos de Norteamérica ocupa el primer lugar en frecuencia de las neoplasias malignas desde 1984, con un riesgo estimado para la población del 17.6% y un riesgo de muerte del 2.8%. En México, de acuerdo a cifras oficiales hasta el 2001, los tumores malignos que se presentan con mayor frecuencia son el cáncer cervicouterino (24.4%), piel (13.6%), mama (11%), próstata (6%) y estómago (3%) (1). En la población masculina ocupa el segundo lugar en frecuencia (17%) solo después del cáncer de piel (2). Esta patología concentró en México el 7% de las muertes por tumores malignos, con una tasa de 20 defunciones por 100,000 hombres de 25 y más años de edad (fig. 1). En México, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar como causa de muerte por tumores malignos en el sexo masculino (fig. 2). El cáncer de próstata es diagnosticado antes de los 50 años en el 0.1% de los pacientes, el pico máximo del diagnóstico ocurre entre los 70 y 74 años. En la población mundial, el riesgo acumulado de padecer cáncer de próstata a los 85 años está entre el 0.5% y el 20% (3). Desde 1989 la incidencia de cáncer entre individuos de

50 y 59 años se incrementó hasta en un 50%, debido a la introducción del antígeno prostático específico como herramienta diagnóstica.



Fuente: SEED / DGE, SSA, preliminar
 Figura 1. Distribución de las defunciones por tumores malignos. México 2001

Desde la introducción del antígeno prostático específico, la incidencia de enfermedad localizada se ha incrementado y la de la enfermedad metastásica ha disminuido. (Fig. 3)



Figura 2. Defunciones por neoplasia malignas en el sexo masculino. México 2001.

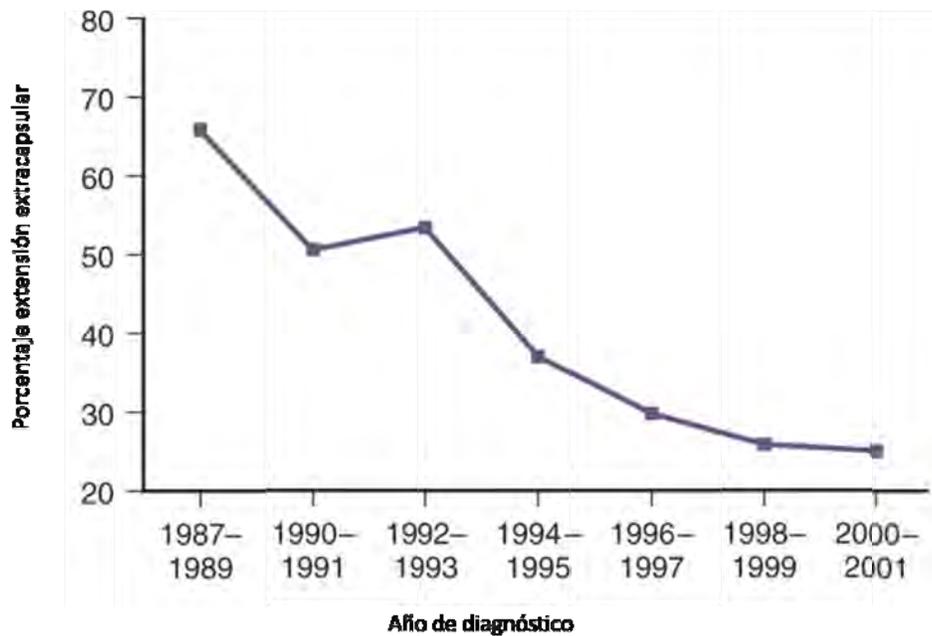


Figura 3. Disminución en la extensión extracapsular.
 Cleveland Clinic 1987-2001

Factores de riesgo

A pesar de que aun no se conocen las causas específicas de la iniciación y progresión del cáncer de próstata, existe evidencia que sugiere que ciertos factores hereditarios y ambientales juegan un papel importante en el origen y evolución de ésta patología (4).

La incidencia de cáncer prostático varía entre grupos étnicos, es más frecuente en negros que en hispanicos o blancos. Los pacientes afroamericanos tienen niveles más altos de antígeno prostático específico, mayores sumas de Gleason y enfermedad más avanzada al momento del diagnóstico. La razón de esto aún no es clara, pero se han relacionado factores socioeconómicos y de acceso a los sistemas de salud.

Un factor importante es el hereditario. Si un familiar de primer grado padece ésta enfermedad, el riesgo de presentarla se incrementa al doble. Si dos o más familiares de primer grado la

padecen, el riesgo se incrementa de 5 a 11 veces (5). Un porcentaje bajo de pacientes (9%) presentan cáncer de próstata hereditario, el cual se define como la presencia de la enfermedad en 3 o más familiares de primer grado o en más de dos familiares en los cuales la enfermedad se haya presentando en una edad temprana (menos de 55 años). El estudio de grupos familiares seleccionados con cáncer de próstata como gemelos mono o dicigóticos, muestra una concordancia en el desarrollo del cáncer prostático del 2 % y 7 % respectivamente; estos estudios indican que los genes encargados de su desarrollo se encuentran en los cromosomas 1 y X.

El descubrimiento de que una predisposición al cáncer de próstata pueda heredarse ha llegado a la búsqueda de genes específicos asociados con la enfermedad (6). A través de los estudios de familias con tres o más miembros afectados con cáncer de próstata, se ha identificado una región en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25) que contiene un gen (HPC1) (Human prostate cancer) y el HPC2, relacionados con el desarrollo de cáncer prostático. Otro gen recesivo ligado al cromosoma X ha sido considerado también como factor hereditario, así como la inactivación de genes supresores, que son importantes en cánceres esporádicos. Un número importante de cambios genéticos han sido documentados en el cáncer prostático, como: deleciones, mutaciones puntuales, metilaciones y reordenamientos. Estudios citogenéticos y moleculares muestran que las deleciones más frecuentemente involucran los cromosomas 7q, 8p, 10q, 13q, 16q, 17p y cromosoma Y. Un evento temprano en la carcinogénesis prostática parece ser la hipermetilación de regiones genómicas ricas en nucleótidos CpG (asociada a la inactivación génica). Destaca la metilación del gen GSPT, que codifica para la formación de la glutatión transferasa, que cataliza la conjugación del glutatión reducido, encargado de la

protección y defensa contra factores medioambientales y de los carcinógenos. La glutatión transferasa clase 1 (GSTP1) cumple una función defensiva contra los hidroperoxidasas, evitando el daño al material genético. La hipermetilación de este gen se encuentra presente no sólo en los cánceres, sino que también en más de un 70% de las neoplasias de alto grado, esto permite plantear la inactivación del GSTP1 como uno de los primeros cambios que promueven la inestabilidad y transformación neoplásica de la célula prostática. Por otro lado, la diferenciación, maduración y proliferación prostática son controladas por el estímulo androgénico y puede asociarse a inestabilidad genómica. El gen que codifica para este receptor androgénico se encuentra en el cromosoma Xq11.q12 y tiene una secuencia polimórfica en el exon 3 (CAG) que se asocia en forma inversamente proporcional al riesgo de desarrollar cáncer prostático. Mientras mayor sea el largo de esta secuencia a menos es la posibilidad de desarrollar cáncer, así claramente se ha demostrado en la población afro-americana, que tiene una secuencia significativamente más corta, con un mayor riesgo de desarrollar cáncer.

Por lo anteriormente comentado, los individuos con susceptibilidad genética (antecedentes familiares) deben tener un control clínico más temprano que la población normal. De acuerdo con la American Urological Association, se recomienda iniciar el control a los 40 años y no a los 50 como en la población sin historia familiar.

La inflamación crónica ocasiona hiperproliferación celular para reemplazar el tejido dañado por un proceso infeccioso, lo cual contribuye a la presencia de cánceres relacionados con infecciones, tal es el caso del cáncer de colon, esófago, estómago, hígado y vejiga (7). Actualmente existe suficiente evidencia para sugerir que este mismo proceso pueda originar el

cáncer en la próstata. Los infiltrados inflamatorios por mononucleares y macrófagos son frecuentes en la próstata. Los macrófagos producen citocinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno lo que pudiera alterar la inmunidad celular e iniciar y perpetuar el proceso de carcinogénesis en la próstata.

Una alta ingesta de grasas, especialmente las poli insaturadas, de origen animal puede ser un factor importante en el desarrollo del cáncer prostático en algunas poblaciones. La explicación probable a este factor es la alteración del microambiente prostático y la inducción de estrés oxidativo que ocasionan las grasas (8).

La obesidad se ha señalado como otro factor de riesgo. El tejido graso es un órgano productor de citocinas pro inflamatorias. El tratamiento de la obesidad, así como la reducción en la ingesta de grasas y la realización de ejercicio reducen el estrés oxidativo, lo que sugiere que la modificación del estilo de vida puede impactar en la reducción del cáncer de próstata (8).

El tabaquismo puede considerarse como otro factor de riesgo ya que provoca incremento en los niveles de cadmio, incremento en los andrógenos circulantes y ocasiona estrés oxidativo celular (8).

Desde 1993 se propuso la relación entre cáncer de próstata y vasectomía, encontrando un discreto aumento en el riesgo, sin embargo la explicación a esta relación se desconoce.

Patología

La mayoría de los cánceres prostáticos son adenocarcinomas hasta en 95% de los casos (fig. 4), 1 % son adenocarcinomas ductales y otros tumores menos comunes son el cáncer prostático de células pequeñas o neuroendócrino, linfoma, sarcoma, de células transicionales y tumores metastáticos. El patrón histológico del cáncer de próstata se relaciona con el grado de malignidad biológica. Existen en la actualidad más de 30 sistemas de clasificación propuestos. El sistema de clasificación de Gleason está basado en el grupo de investigación de veteranos de EUA, que incluyó a más de 4000 pacientes entre 1960 y 1975, el cual estableció las bases para ser considerado como el sistema de clasificación más utilizado (9). El sistema de Gleason está basado en el grado de diferenciación glandular (fig. 5), asignando un patrón primario al grado histológico dominante y un segundo patrón al no dominante, obteniendo así una suma de dos patrones histológicos. Por lo tanto se considera como bien diferenciados la suma de 2 a 4, moderadamente diferenciados la suma de 5 a 7 y pobremente diferenciados la suma de 8 a 10. El resultado obtenido de la clasificación de Gleason es un factor predictivo importante del comportamiento biológico del cáncer de próstata.

Marcadores tumorales

El descubrimiento de los marcadores tumorales ha tenido un impacto positivo en la detección, diagnóstico y estadificación de las neoplasias malignas. Entre las neoplasias urológicas, el cáncer de próstata se ha beneficiado por el descubrimiento y la aplicación de los marcadores tumorales (11). Desde su descubrimiento en 1979 por Wang (10) hasta su aplicación en los años 80 y 90, el antígeno prostático específico se ha convertido en un arma invaluable para los urólogos.

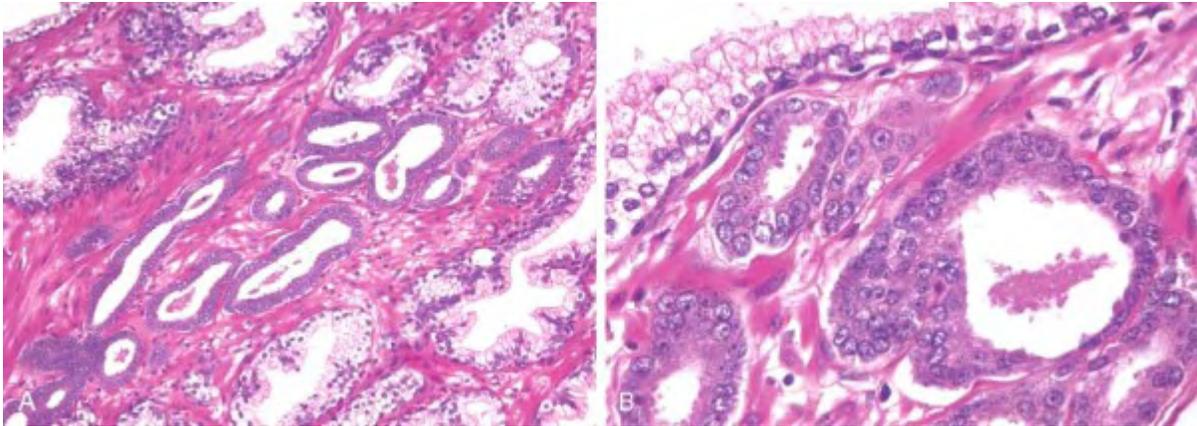


Figura 4. Adenocarcinoma de la próstata.

Su uso masivo en detección oportuna, que comenzó a mediados de los ochenta en Estados Unidos se tradujo en un marcado incremento de la incidencia de la enfermedad que alcanzó su punto máximo a comienzo de los 90, para luego estabilizarse en un nivel más bajo pero aun significativamente más elevado que antes de su introducción (14).

El antígeno prostático específico (APE) es una glicoproteína producida solamente por las células epiteliales prostáticas, su peso molecular es 33 kD y su composición (249 aminoácidos, 7% de hidratos de carbono) es muy similar a las proteasas de la familia de las calicreínas. Su función fisiológica es la licuefacción del coágulo seminal. La concentración más alta de APE en el organismo se encuentra en el lumen de las glándulas prostáticas, se produce en porciones sumamente pequeñas en las glándulas perianales, perimeatales, mama, tiroides y placenta, mas no contribuyen prácticamente en nada al antígeno sérico. Se piensa que la membrana basal de estas glándulas, el estroma, la membrana basal capilar y las células endoteliales capilares actuarían como barreras entre el lumen prostático y el capilar, y en consecuencia prevendrían el paso de APE al torrente circulatorio. Este proceso se vería facilitado en ciertas condiciones patológicas que alterarían la continuidad de estas barreras como pueden ser

cáncer, hiperplasia benigna, o procesos inflamatorios de la glándula, aumentando de esta manera el nivel sérico de APE.

El antígeno prostático circula en una forma libre y otro unido a proteínas. La mayor parte circula unido a proteínas como la α 1 antitripsina (ACT) y α 2 macroglobulina (MG). La unión a la ACT inactiva a la proteína, sin embargo esta fracción es la detectable por los estudios de laboratorio. La parte unida a la MG tiene actividad catalítica, sin embargo no es detectable (13, 15, 16). El antígeno prostático es metabolizado por el hígado y tiene una vida media de entre 2 y 3 días. Los niveles séricos de antígeno prostático específico son influenciados directamente por los andrógenos (17), teniendo variaciones de acuerdo a la edad, raza y volumen prostático.

Las patologías prostáticas (cáncer, prostatitis o hiperplasia) son determinantes para la elevación del APE. El trauma prostático que ocurre posterior a una biopsia prostática eleva niveles de APE que pueden tardar hasta 4 semanas para regresar a niveles basales. El tacto rectal ocasiona elevación del APE, sin embargo esta elevación no es clínicamente significativa (18). El uso del finasteride para el tratamiento de la hiperplasia prostática ocasiona una disminución del APE hasta en un 50% después de 6 meses de uso (19), por lo cual es necesario contar con una determinación de APE previo al inicio del tratamiento.

Los estudios iniciales indicaron como niveles normales de APE de 0 a 4 ng/ml (20), sin embargo los niveles óptimos para recomendar la realización de una biopsia transrectal de próstata son controversiales (21). Según el nivel del APE será la probabilidad de encontrar cáncer. En niveles

mayores de 10 ng/ml alrededor del 60% de los pacientes tendrán cáncer, en niveles de 4 a 10 ng/ml el 25% de los pacientes tendrán el mismo diagnóstico.

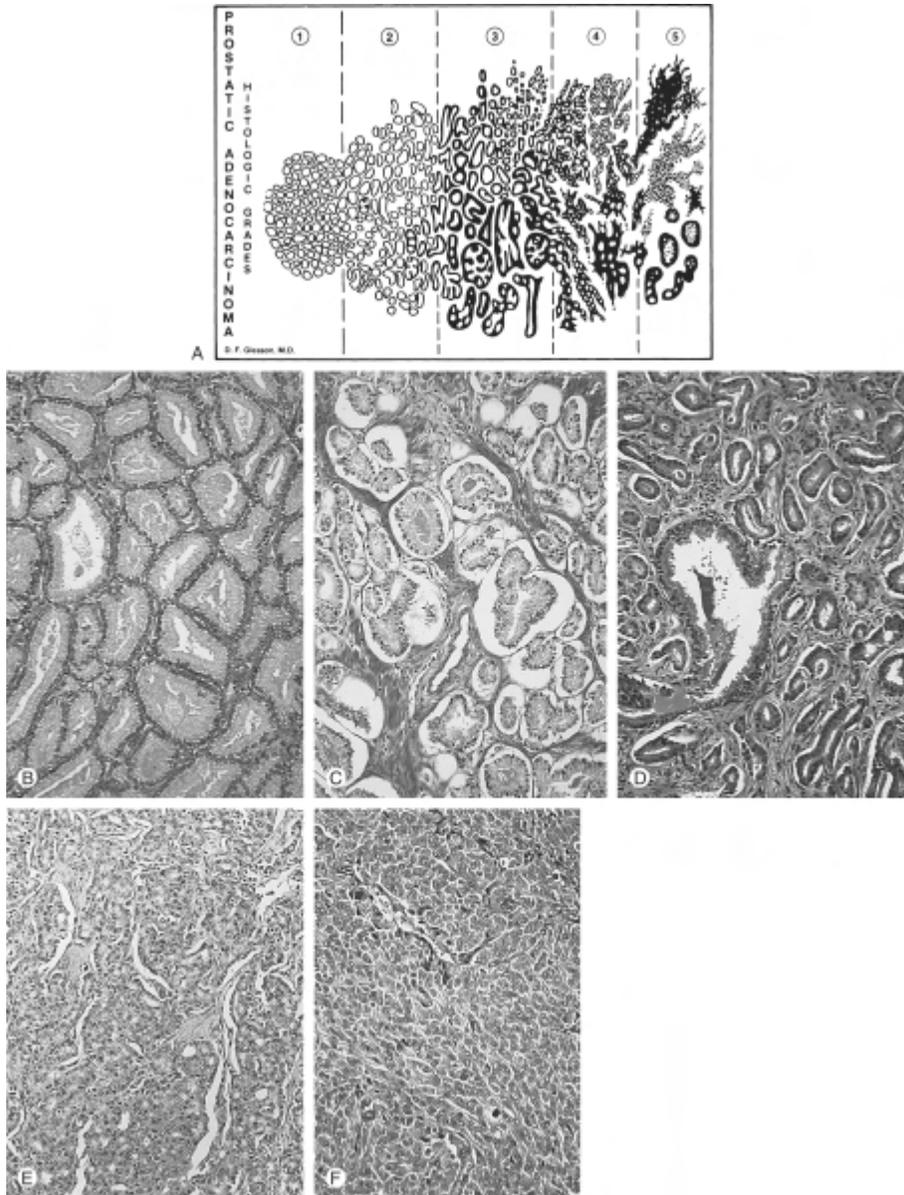


Figura 5. Clasificación de Gleason.

La probabilidad y especificidad del diagnóstico de cáncer en niveles de 4 a 10 ng/ml y actualmente de 2.5-10 ng/ml representa un reto en la actualidad. Los tumores encontrados en estos niveles representan tumores localizados y potencialmente curables, sin embargo también

representan tumores silentes e incluso insignificables. Por lo cual, se han establecido nuevos métodos que mejoren la eficacia del APE, entre los cuales se encuentra la densidad del APE, velocidad del APE y APE de acuerdo a la edad.

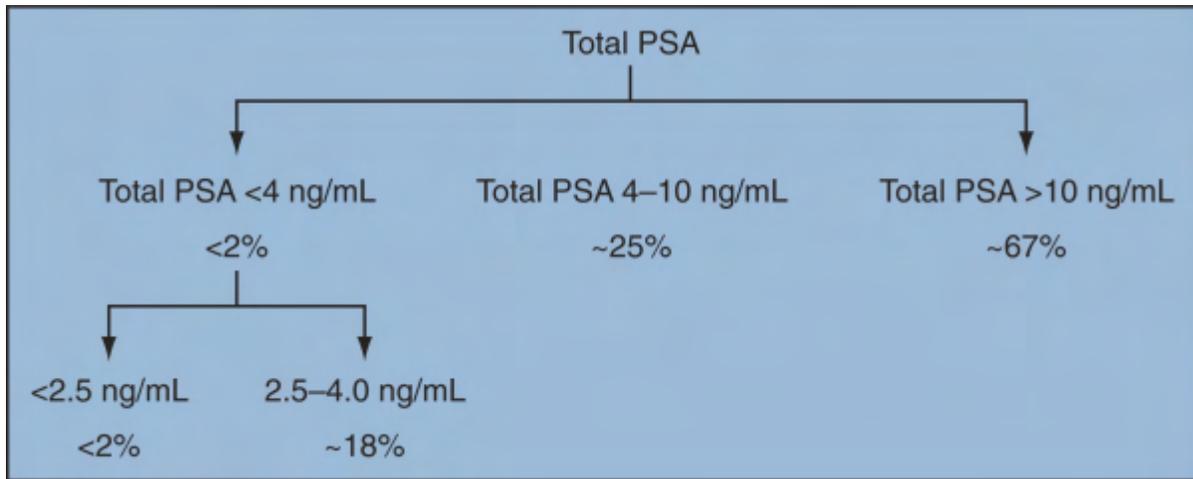


Figura 6. Probabilidad de cáncer de próstata según los niveles de APE.

La densidad del antígeno prostático considera la relación entre el nivel de APE y el tamaño de la próstata (22). El uso de la densidad del APE para interpretar los resultados es discutible porque se podría pasar por alto el cáncer en un hombre con una próstata de un volumen mayor. La densidad del APE promedio medida en cánceres de próstata es de 0.58 ng/ml/cc, mientras que en el caso de la hiperplasia prostática, la densidad es de menos de 0.04 ng/ml/cc. 97% de pacientes con una densidad del APE >0,1 ng/ml/cc tienen cáncer de próstata, mientras que solo un 7% de los pacientes con hiperplasia presentan una densidad >0,1. Una densidad corte de 0,15 ng/ml/cc tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 54%. Se encontró que la densidad del antígeno prostático sospechosa para cáncer es mayor de 0.15 ng/g, con un promedio de 0.26 ng/g (24).

La velocidad del antígeno se basa en los cambios en los niveles de PSA durante el tiempo. Una elevación pronunciada del nivel de APE despierta las sospechas de que hay cáncer. Si la concentración aumenta en más de 0.75 ng/ml en un año la especificidad aumenta a un 90% y la sensibilidad queda en un 70% comparado con usar solamente la concentración corte de 4.0 ng/ml. Al menos tres mediciones del APE en un año en el mismo laboratorio deben ser llevadas a cabo para minimizar la variabilidad (12, 23).

Los niveles de APE de acuerdo a la edad se consideran mejores predictores para el cáncer de próstata. Se han propuesto varios niveles de acuerdo a la edad. Oesterling y colaboradores (25, 26) estratificaron a 471 pacientes para determinar la probabilidad de cáncer, estableciendo así valores ajustados a la edad (tabla 1).

Edad	APE ng/ml
40 - 49	2.5
50 - 59	3.5
60 - 69	4.5
70 - 79	6.5

Tabla 1. Niveles de APE de acuerdo a edad.

A pesar de que el APE se encuentra unido a las proteínas MG y ACT, del 5 al 35% se encuentra en una forma libre. Las células neoplásicas prostáticas no producen más APE que el epitelio prostático benigno. El APE producido por las células malignas parece que escapa el procesamiento proteolítico. Por lo tanto los pacientes con cáncer de próstata tienen mayores fracciones de APE unidos a ACT y un menor porcentaje de APE libre. Esta observación originó la relación del APE libre del total (27). La diferencia en el porcentaje del APE libre del total es

mayor cuando se compara a pacientes sin cáncer. El porcentaje del APE libre es aplicable a niveles menores de 10 ng/ml.

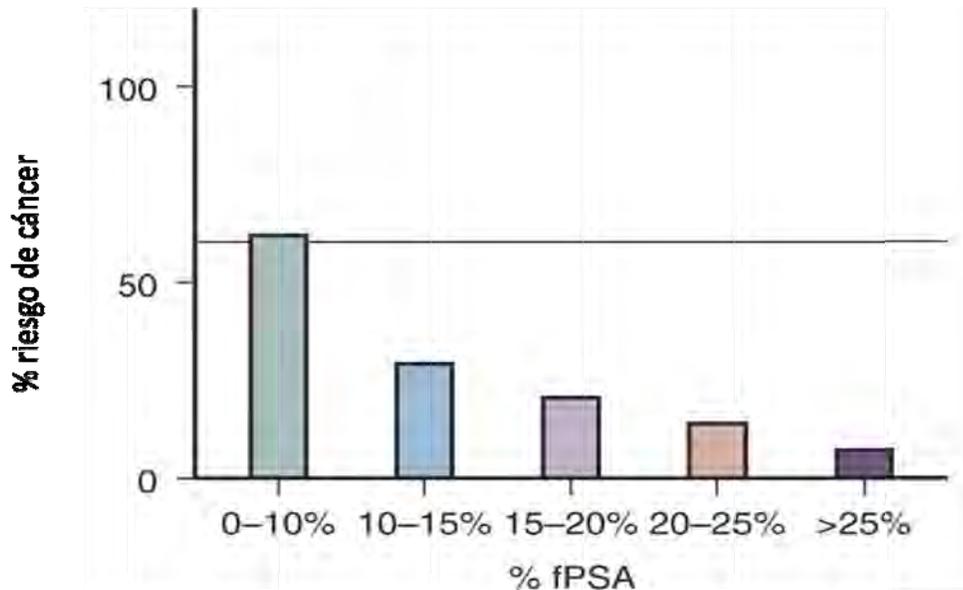


Figura 7. Probabilidad de cáncer de próstata de acuerdo al porcentaje de APE

Un % menor del 22% de fracción libre es sospechoso de cáncer. Esta medida puede ser una ayuda especialmente en la llamada zona gris de APE, con valores entre 4 y 10 ng/ml y mejorar la especificidad del examen, con el consecuente ahorro de biopsias innecesarias (fig. 7) (27).

Detección del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es poco frecuente que ocasione síntomas debido a que la mayor parte de los adenocarcinomas crecen en la zona periférica de la glándula, distales a la uretra. La presencia de síntomas sistémicos (dolor óseo, falla renal, anemia) son el resultado de una enfermedad localmente avanzada o metastásica. El crecimiento del cáncer de próstata hacia la uretra o el cuello vesical pueden producir síntomas obstructivos o irritativos. La enfermedad metastásica que afecta al esqueleto axial puede ocasionar dolor óseo o anemia por el

reemplazo de la médula ósea por tejido neoplásico. El edema de las extremidades inferiores puede ser ocasionado por involucro de los ganglios linfáticos o por compresión de los vasos iliacos.

El uso rutinario del tacto rectal y APE en pacientes asintomáticos para reducir la mortalidad del cáncer de próstata es aun controvertido (28) . En la actualidad, no existen estudios que demuestren reducción en la mortalidad. El National Cancer Institute de los Estados Unidos, está llevando a cabo un estudio prospectivo multicéntrico para la detección precoz de cánceres de próstata, pulmón, colorrectal y ovario. Este trabajo tardará aproximadamente 15 años en arrojar las primeras conclusiones. Las recomendaciones actuales incluyen que APE y tacto rectal sean ofrecidos anualmente comenzando a los 50 años a hombres con una expectativa de vida mayor de 10 años. En aquellos hombres con factores adicionales de riesgo, como por ejemplo antecedentes familiares de cáncer prostático, o raza negra recomienda comenzar a los 45 años. Se considera al tacto rectal y al APE los estudios iniciales para la detección del cáncer de próstata. El tacto rectal tiene la ventaja de su simplicidad y costo mínimo sin embargo, es un examen operador-dependiente y produce resistencia de los pacientes. Tiene una sensibilidad del 55-69% y una especificidad del 89 – 97%. Todos los pacientes con tacto rectal sospechoso y APE elevado deberán de ser sometidos a la realización de una biopsia transrectal guiada por ultrasonido, aun si no hay hallazgos sospechosos en el ultrasonido. El número de biopsias óptimo para el diagnóstico de cáncer es controvertido. A menor número de biopsias realizadas, menor es el porcentaje de detección de cáncer. Se recomienda un mínimo de 6-12 biopsias dirigidas por ultrasonido.

Sistemas de clasificación y estadificación

Actualmente existe dos sistemas de clasificación y estadificación para el cáncer de próstata. La clasificación de Whitmore-Jewett y el sistema TNM. El sistema TNM fue adoptado por el American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (AJCC) y ha sido modificado siendo la última en 1997 (tabla 2).

TNM	Descripción
TX	No se puede determinar el tumor primario
TT0	Sin evidencia de tumor
T1	Tumor no palpable, no evidente por estudios de imagen
T1a	Tumor detectado en menos del 5% obtenido por RTUP
T1b	Tumor detectado en mas del 5% obtenido por RTUP
T1c	Tumor detectado por biopsia transrectal
T2	Tumor palpable localizado en la próstata
T2a	Tumor que involucra un lóbulo
T2b	Tumor que involucra dos lóbulos
T3	Tumor palpable fuera de la próstata
T3a	Extensión extracapsular unilateral
T3b	Extensión extracapsular bilateral
T3c	Extensión a las vesículas seminales
T4	Tumor fijo que invade estructuras
T4a	Tumor que invade cuello de la vejiga, esfínter y recto
T4b	Tumor que invade la pared abdominal
NX	No se determinan ganglios
N0	Sin evidencia de ganglios
N1	Afección a un ganglio menor de 2 cm.
N2	Afección a un ganglio menor de 5 cm.
N3	Afección a un ganglio mayor de 5 cm.
MX	No se determinan metástasis
M0	Sin evidencia de metástasis
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis en ganglios no regionales
M1b	Metástasis en hueso
M1c	Metástasis en otros sitios

Tabla 2. Clasificación TNM 1997.

Predicción de la extensión tumoral

Para valorar la probabilidad de la extensión tumoral, se han diseñado nomogramas y algoritmos los cuales utilizan varios parámetros clínicos. Estos algoritmos toman en cuenta el sistema TNM, los hallazgos del tacto rectal, niveles de APE y el grado de Gleason, logrando así predecir en forma precisa el grado de extensión tumoral y los resultados a largo plazo del tratamiento del tumor primario. Uno de estos sistemas son las tablas de Partin (29) las cuales toma en cuenta estas variables para tratar de predecir el estado patológico final (Tabla 3).

TRATAMIENTO

El tratamiento puntero del cáncer de la próstata proporciona una supervivencia prolongada sin enfermedad para muchos pacientes con enfermedad localizada, pero es escasamente curativo en pacientes con una enfermedad avanzada. Aun cuando la enfermedad aparece localizada clínicamente en la glándula prostática, una fracción substancial de pacientes desarrollará propagación tumoral después de recibir terapia local con cirugía o radiación.

Etapa clínica T1c		Gleason				
APE		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	OC	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	EPE	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	SV (+)	-	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	LN (+)	-	-	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	OC	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	51 (41-63)
	EPE	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	SV (+)	-	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	LN (+)	-	-	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	OC	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	EPE	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	SV (+)	-	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	LN (+)	-	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	OC	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	EPE	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	46 (39-57)
	SV (+)	-	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	LN (+)	-	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
> 10.0	OC	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	21 (16-30)
	EPE	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	SV (+)	-	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	LN (+)	-	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

Tabla 3. Tablas de Partin.

Este desarrollo es el resultado de la alta incidencia de subclasificación clínica aún con la utilización de las técnicas actuales de diagnóstico. El tumor metastásico actualmente no es curable. Algo importante antes de decidir el manejo del cáncer de próstata es determinar el estadio tumoral, la agresividad de este, la posibilidad de extensión extraprostática (tabla 3), el tiempo estimado de vida del paciente y las preferencias de este. Dentro de las opciones terapéuticas para el manejo del cáncer de próstata localizado, se incluyen: vigilancia activa,

prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia y crioterapia.

Vigilancia activa: Estrategia de tratamiento que establece el inicio del tratamiento hasta que es requerido. El cáncer de próstata es un tumor de crecimiento lento, con un tiempo de doblaje de 2 a 4 años. Algunos tumores se ha demostrado que son muy pequeños, de bajo grado y no invasivos por lo cual el riesgo hacia la salud y la vida es mínimo. El manejo conservador, es decir, diferir el inicio del tratamiento hasta que exista suficiente evidencia de que el tumor amerita tratamiento, puede ser apropiado en pacientes con tumores de bajo grado y expectativas de vida cortas. La vigilancia requiere monitorización periódica con antígeno prostático específico, biopsias de próstata. Se indica iniciar tratamiento cuando hay elevación del APE, niveles más elevados en las biopsias de próstata (30).

Prostatectomía radical: Fue el primer tratamiento para el cáncer de próstata y ha sido utilizada por más de 100 años. Es un tratamiento para la enfermedad localizada. Ningún otro tratamiento la ha reemplazado y continúa siendo el estándar de oro para el manejo del cáncer de próstata localizado en pacientes que tengan una expectativa de vida mayor de 10 años. El desarrollo de mejores técnicas quirúrgicas que permiten preservar la continencia y la potencia sexual ha incrementado el uso de ésta técnica quirúrgica. Además, ofrece la posibilidad de curación y provee en forma más acertada la estadificación del tumor (31). Actualmente puede realizarse por vía retropúbica, laparoscópica o por robótica, todas ellas con excelentes resultados.

El objetivo principal de la prostatectomía radical es retirar completamente el cáncer. Los objetivos finales del tratamiento son obtener márgenes quirúrgicos negativos, evitar

recurrencia bioquímica y progresión local y un incremento en la supervivencia. Dependiendo de la escala de Gleason y el tiempo de doblaje del APE, la falla bioquímica precede a la aparición de metástasis clínicas en promedio 8 años. Las tasas de no progresión varían dependiendo de ciertos factores de riesgo clínicos y patológicos. Los factores independientes son la etapa clínica, escala de Gleason y los niveles preoperatorios de APE. Factores pronósticos adversos son enfermedad extraprostática, invasión perineural y linfovascular, extensión extracapsular, márgenes quirúrgicos positivos y metástasis ganglionares. Un APE que se eleva posterior a la cirugía es la evidencia más pronta de la recurrencia del tumor. Los pacientes que presentan recurrencia bioquímica no necesariamente desarrollarán metástasis ni todos morirán de cáncer.

Radioterapia: Actualmente existen nuevas técnicas como la radioterapia conformacional para minimizar los efectos colaterales. Existe evidencia que a mayor dosis, mejores efectos se obtienen. Las dosis de 76 a 80 Gy ofrecen mejor control de la enfermedad. Los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados con dosis de 70 a 72 Gy, los de riesgo intermedio con 75 a 76 Gy y los de alto riesgo con 80 Gy o más (32). Dentro de las complicaciones que se puede presentar están la proctitis y cistitis que se pueden manifestar con hematuria, síntomas irritativos urinarios y rectorragia.

El antígeno prostático disminuye a niveles indetectables a las 3 semanas posteriores a la prostatectomía radical. La persistencia de niveles detectables de antígeno prostático específico indican que existe tejido productor de dicha sustancia en el cuerpo, lo cual puede ser ocasionado por micrometástasis o cáncer residual (márgenes quirúrgicos positivos). El tiempo

en que tarda en elevarse el antígeno prostático y la diferenciación del tumor son factores importantes para predecir la recurrencia tanto local y sistémica, sin embargo la recurrencia y las metástasis pueden ocurrir con niveles indetectables de antígeno. En aquellos pacientes con estadificación menor de pT3 y un Gleason menor de 8, el antígeno prostático se puede considerar como la herramienta más útil de seguimiento postoperatorio.

Etapa	Tratamiento	Comentario
T1a	Vigilancia activa	Considerado en tumores poco y moderadamente diferenciados con expectativa de vida menor de 10 años.
	Prostatectomía radical	Opción en tumores poco diferenciados, expectativa de vida larga.
	Radioterapia	Opción en tumores poco diferenciados, expectativa de vida larga.
	Hormonales	No aplica
	Combinados	No aplica
T1b-T2b	Vigilancia activa	Considerado en tumores poco y moderadamente diferenciados con expectativa de vida menor de 10 años.
	Prostatectomía radical	Tratamiento estándar en pacientes con expectativa de vida mayor de 10 años.
	Radioterapia	Tratamiento estándar en pacientes con expectativa de vida mayor de 10 años.
	Hormonales	Paciente con contraindicaciones para cirugía. Utilización en pacientes sintomáticos que necesitan paliación en espera de tratamiento definitivo.
	Combinados	Neoadyuvancia + prostatectomía radical/ neoadyuvancia + radioterapia.
T3-T4	Vigilancia activa	Pacientes asintomáticos con tumores moderadamente diferenciados con expectativa de vida menor de 10 años.
	Prostatectomía radical	Opción en pacientes con T3a con expectativa de vida mayor de 10 años.
	Radioterapia	Opción en pacientes con T3 con expectativa de vida entre 5 y 10 años.
	Hormonales	Pacientes sintomáticos con niveles elevados de APE.
	Combinados	Radioterapia + hormonales.
N+ M0	Vigilancia activa	Pacientes asintomáticos.
	Prostatectomía radical	No aplica
	Radioterapia	No aplica
	Hormonales	Tratamiento estándar
	Combinados	No aplica
M+	Vigilancia activa	No aplica
	Prostatectomía radical	No aplica
	Radioterapia	No aplica
	Hormonales	Tratamiento estándar
	Combinados	No aplica

Tabla 4. Resumen de los tratamientos disponibles para el cáncer de próstata de acuerdo a su etapa.

En años anteriores se consideraba recurrencia de la enfermedad cuando se detectaban alteraciones en el tacto rectal o cuando aparecían metástasis. Actualmente se define recurrencia de la enfermedad cuando hay elevación del antígeno prostático.

El nivel de corte en los pacientes sometidos a prostatectomía radical y la radioterapia varía. En los pacientes sometidos al procedimiento quirúrgico se considera cuando hay dos elevaciones de 0.4 ng/ml de acuerdo a los últimos consensos internacionales. En los pacientes sometidos a radioterapia se considera falla bioquímica cuando hay elevación de 2 ng/ml por arriba del nadir.

Históricamente se considera que aproximadamente el 40% de los pacientes presentaran falla bioquímica durante la primer década después de operados. Sin embargo, solo una parte pequeña de estos pacientes morirán por esta causa. El tiempo en presentar un incremento en el doble del APE (PSADT) se ha demostrado que es un determinante para la recurrencia a distancia y la mortalidad asociada al cáncer de próstata posterior a una prostatectomía radical. Específicamente un PSADT de menos de 3 meses se ha determinado como punto de corte que influya en la mortalidad específica por cáncer de próstata. Debido a que el PSADT predice tanto la recurrencia a distancia como la mortalidad asociada al cáncer de próstata después de una prostatectomía radical, se ha intentado identificar los factores clínicos preoperatorios y los factores postoperatorios patológicos para seleccionar adecuadamente los pacientes sometidos a esta cirugía y determinar la necesidad de terapias adyuvantes.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar qué factores se relacionan con la elevación del antígeno prostático específico en pacientes postoperados de prostatectomía radical.

Objetivos Específicos:

- Determinar si el valor preoperatorio del antígeno prostático se relaciona con la elevación del mismo, después de la prostatectomía radical a los 0-6 meses y 6-12 meses.
- Determinar si el porcentaje de la biopsia, la escala de Gleason de la biopsia, la estadificación TNM así como el riesgo preoperatorio, al momento del diagnóstico se relacionan con la elevación del antígeno prostático después de la prostatectomía radical a los 0-6 meses y 6-12 meses.
- Determinar si la escala de Gleason, la estadificación TNM posoperatorios así como los márgenes quirúrgicos se relacionan con la elevación del antígeno prostático posterior a la prostatectomía radical a los 0-6 meses y 6-12 meses.

JUSTIFICACION

La elevación del antígeno prostático en los pacientes postoperados de prostatectomía radical implica la utilización de terapias adyuvantes que impactan en la calidad de vida de los pacientes, así como en los costos para el paciente y la institución.

Por lo tanto el conocer los factores clínicos y patológicos que influyen en la elevación del antígeno prostático específico en los pacientes postoperados de prostatectomía radical nos permitirá seleccionar a los candidatos idóneos para este procedimiento y a aquellos a los que tal vez después del procedimiento tengan que utilizar algún tipo de terapia adyuvante.

MATERIAL Y METODOS

Diseño:

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo, abierto.

Grupo de estudio:

Pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical.

Criterios de inclusión:

Pacientes con cáncer de próstata postoperados de prostatectomía radical en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE durante el periodo 2002-2007.

Criterios de exclusión:

Pacientes en los que no se cuente con el expediente o no se cuente con datos completos.

Criterios de eliminación:

Pacientes con cáncer de próstata postoperados de prostatectomía radical sin elevación del antígeno prostático específico.

Se revisaron los expedientes disponibles del CMN 20 de Noviembre ISSSTE del servicio de urología de los pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical durante el periodo enero 2002 a julio 2007, con un año de seguimiento postoperatorio. Se encontraron 65 expedientes completos, determinando las características preoperatorias clínicas y patológicas que incluyeron APE preoperatorio, escala de Gleason de la biopsia preoperatoria, porcentaje de tejido positivo en la biopsia diagnóstica, TNM preoperatorio y el grupo de riesgo preoperatorio.

Los grupos de riesgo se hicieron de acuerdo a la clasificación de D'Amico: Bajo riesgo (APE menor de 10 ng/ml, Gleason menor de 6, TNM T1c y T2a), riesgo intermedio (APE 10-20 ng/ml, Gleason 7, TNM T2b) y alto riesgo (APE mayor de 20 ng/ml, Gleason 8, TNM T2c). Posteriormente se determinó la escala de Gleason de la pieza quirúrgica, la etapa TNM patológica y si es que existieron márgenes quirúrgicos positivos o negativos. Se excluyeron a 43 pacientes debido a que estos no presentaron elevación del antígeno prostático específico posterior a la cirugía. Los 22 restantes se incluyeron como objeto de estudio, determinando el tiempo que transcurrió después de la cirugía para que se elevara el antígeno prostático específico, tomando como punto de corte de 0 a 6 meses y de 6 a 12 meses. Se definió como falla bioquímica la elevación del APE posterior a la cirugía en por lo menos dos determinaciones. Las características clínicas pretratamiento de la población se encuentran enlistadas en la Tabla 5 (ver Anexos). Para evaluar si existió una asociación entre las características clínicas y patológicas pre y postoperatorias con el tiempo de elevación del antígeno prostático específico, se realizó una chi cuadrada X^2 utilizando el programa estadístico SPSS versión 10.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la revisión de expedientes (fig. 8) mostraron que de los 65 pacientes sometidos a prostatectomía radical el 53% tuvieron un APE de presentación menor de 10 ng/ml, un 35% con un APE entre 10 y 20 ng/ml y un 10% por arriba de 20 ng/ml. El resultado de la biopsia diagnóstica de la escala de Gleason más frecuente fue por debajo de 6 (76%), Gleason 7 un 18% y Gleason entre 8 y 10 un 4%. De las biopsias diagnósticas, se observó que fueron positivas en menos del 50% del tejido obtenido hasta en un 63%. La estadificación preoperatoria más frecuente de acuerdo al TNM fue el T1c hasta en un 69% de los casos, seguido por el T2a en un 18%, T2b en un 10% y T2c en 1%. El grupo de riesgo preoperatorio de acuerdo a la clasificación de D'Amico fue la de riesgo intermedio en un 38%, seguido por el grupo de bajo riesgo en un 36% y el de alto riesgo en un 24%.

Los resultados postoperatorios obtenidos mostraron que la escala de Gleason en las piezas quirúrgicas más frecuente fue de 6 en un 63%, Gleason 7 un 21% y Gleason 8 a 10 en un 15% de los casos. El TNM patológico más frecuente fue T2 en 69% de los casos, T3b un 16% y T3a un 13%. Teniendo como reportes histopatológicos márgenes negativos en 76% de los casos (fig. 9).

De los 65 pacientes postoperados se observó que 22 de ellos presentaron elevación del antígeno prostático específico (en por lo menos dos determinaciones consecutivas). El 54% de los pacientes presentaron la elevación del APE en los primeros 6 meses y el 45% restante lo hizo de los 6 meses hasta el año de la cirugía (fig. 10). Las características clínicas y patológicas de los pacientes que presentaron elevación del APE se encuentra en la tabla 6. De todos los factores

que se evaluaron, los resultados significativos fueron el porcentaje del tejido en la biopsia diagnóstica ($p=0.035$) y la clasificación pTNM ($p=0.025$).

CONCLUSIONES

El 34% de los pacientes postoperados de prostatectomía radical presentaron una elevación del antígeno prostático específico posterior al evento quirúrgico. Más de la mitad (54%) de los pacientes presentaron la elevación del APE en los primeros 6 meses del postoperatorio. De acuerdo al antígeno prostático de presentación no se logró demostrar asociación con la elevación del APE posterior a la cirugía. En la escala de Gleason preoperatoria se observó una mayor frecuencia de la calificación de 6, tanto en los pacientes que elevaron el APE en los primeros 6 meses como en los que lo hicieron después de los 6 meses, sin embargo no se detectó asociación entre estas cifras y la elevación del APE. Cuando se analizó el porcentaje de biopsia positiva preoperatoria, se encontró una asociación entre este punto y la elevación del APE. Siendo más frecuente en el grupo de los primeros 6 meses que fuera de más del 50% y en el grupo del segundo semestre de postoperado, las biopsias fueron positivas en menos del 50% del tejido obtenido. La mayor parte de los pacientes tuvieron una etapa clínica TNM T1c, sin encontrar asociación alguna. Al clasificar a los pacientes en grupos de riesgo se observó que la mayoría correspondió al del grupo de riesgo intermedio, sin embargo no se encontró asociación entre este punto y la elevación del APE. La escala de Gleason postoperatoria más frecuente fue de 6, sin encontrar alguna asociación. La etapa pTNM más frecuente correspondió al T2, encontrando una asociación entre esta etapa y la elevación del APE postoperatorio. Los márgenes quirúrgicos fueron negativos en la mayoría de los pacientes, sin embargo no se encontró asociación en este punto.

Lo observado en este estudio, fue que el porcentaje de positividad de la biopsia diagnóstica se asocia a la elevación del antígeno prostático específico posterior a la cirugía. En el grupo de pacientes que elevaron las cifras en los primeros 6 meses la mayor parte presentó más del 50% de positividad en la biopsia, situación contraria en los pacientes que elevaron el APE en el segundo semestre. La etapa pTNM se asoció con la elevación del APE posterior a la cirugía siendo la etapa más frecuente el T2.

Los datos que presentamos nos muestran, que de acuerdo a los datos de los pacientes operados en nuestra institución, dos factores pueden asociarse a la elevación del APE posterior a la realización de la prostatectomía radical: el porcentaje de positividad en la biopsia y la etapa pTNM.

DISCUSION

Los pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a la realización de una prostatectomía radical, deben ser sujetos bien valorados a quienes se les propone este procedimiento con el fin del control de la enfermedad, sin embargo a pesar de estar bien seleccionados, cerca del 40% presentarán datos de extensión extracapsular en las piezas de patología.

Es claro que muchos de los pacientes que presentan elevación del antígeno prostático específico posterior a la cirugía no fallecerán por causas atribuibles al cáncer de próstata. El primer y único estudio en examinar la historia natural de los pacientes con falla bioquímica fue de Pound (33) en el hospital Johns Hopkins, en donde se evaluó a 1997 pacientes y se les dio seguimiento por 5 años, 315 pacientes presentaron falla bioquímica y se siguió a 304 pacientes hasta que desarrollaron una enfermedad metastásica. En este estudio se observó que el tiempo promedio de progresión de la enfermedad fueron 8 años y muerte 5 años después de haberse detectado la progresión, lo cual indica que muchos pacientes cursan con una enfermedad de curso indolente.

Múltiples han sido los estudios que han tratado de determinar cuáles son los factores preoperatorios que nos puedan indicar cuales pacientes serán los que después de la cirugía presentarán elevación del antígeno prostático. Los indicadores de ésta progresión son el APE, específicamente el tiempo de doblaje, la escala de Gleason, la estadificación TNM y el porcentaje de positividad en las biopsias diagnósticas.

El porcentaje de positividad en las biopsias diagnósticas juega un papel importante en la elevación del antígeno prostático específico posterior a la cirugía. Un estudio realizado por Freedland, evaluó los factores ya conocidos que se pudieran asociar a una falla bioquímica. Determinó que el factor independiente más importante para presentar falla bioquímica fue el porcentaje de positividad en las biopsias (34). Esta situación observamos que en nuestro estudio se asoció a la elevación del APE posterior a la cirugía.

La importancia de tomar en cuenta estos factores en los pacientes postoperados de prostatectomía radical es para determinar su pronóstico. Por lo cual se han realizado muchos modelos para intentar predecir que pacientes necesitarán terapias adyuvantes y tratar de determinar que pacientes pudieran morir por causas relacionadas con el cáncer de próstata.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente: _____

Expediente: _____ Folio: _____

Edad _____ Fecha de cirugía: _____

APE presentación: _____ TNM preoperatorio: _____

Gleason preoperatorio: _____

% positividad en biopsias: _____

Grupos de riesgo:

Bajo: _____

Intermedio: _____

Alto: _____

Gleason postoperatorio: _____

TNM postoperatorio: _____

Márgenes quirúrgicos: Positivos: _____ Negativos: _____

APE postoperatorios: _____

Tiempo de cirugía a la elevación del APE: _____

APE PREOPERATORIO ng/ml	% pacientes
menos 10	53.84
10—20	35.38
mayor 20	10.76
BIOPSIA GLEASON	
menos 6	76.92
7	18.46
8—10	4.61
% BIOPSIAS POSITIVAS	
menos 50	63.07
mayor 50	36.92
TNM	
T1c	69.23
T2a	18.46
T2b	10.76
T2c	1.53
RIESGO PREOPERATORIO	
Bajo	36.92
Intermedio	38.46
Alto	24.61

Tabla 5. Características preoperatorias.

Características Clínicas Pretratamiento

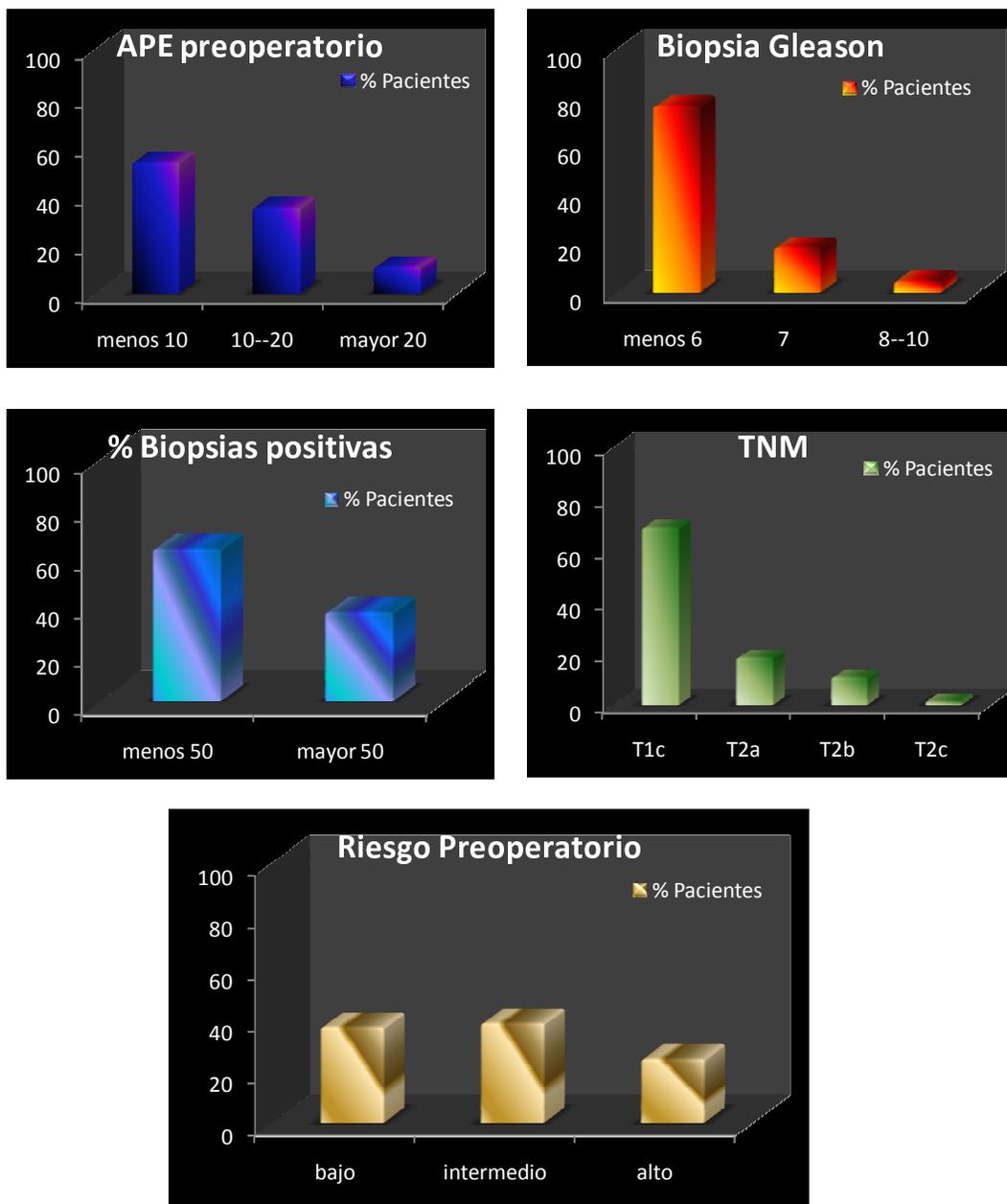


Figura 8. Características preoperatorias de pacientes postoperados de prostatectomía radical.

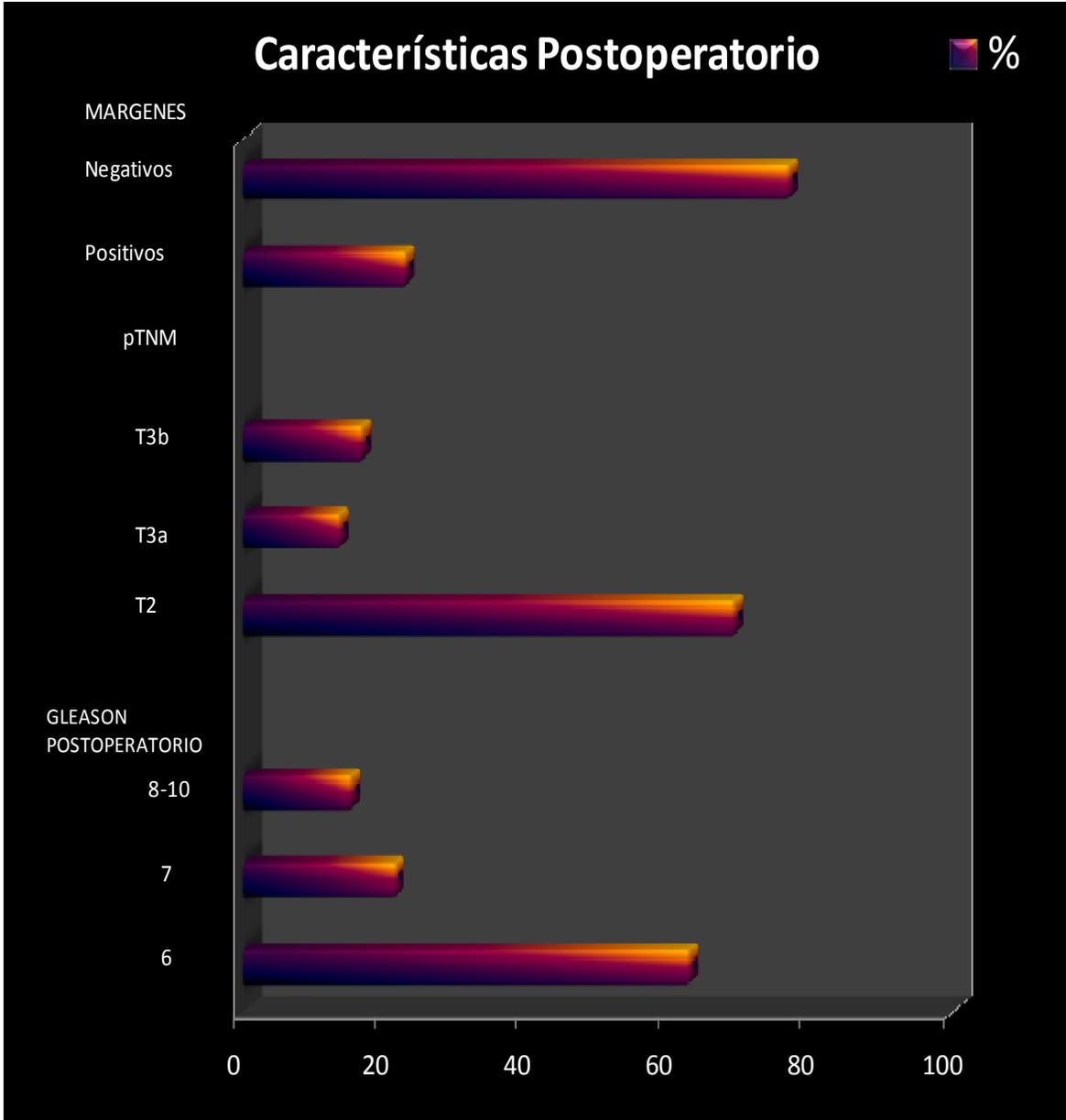


Figura 9. Características patológicas postoperatorias

Tiempo de Doblaje APE

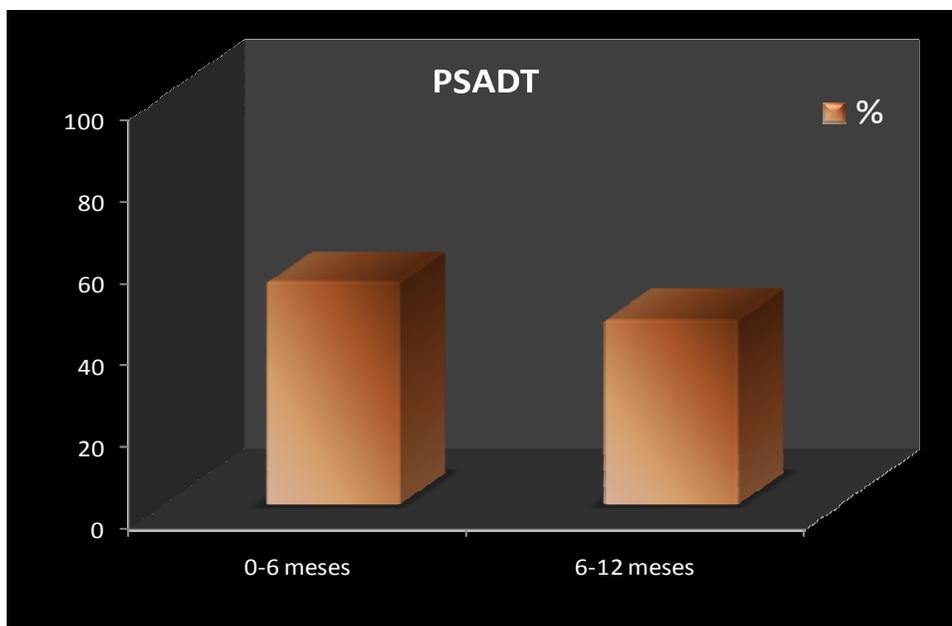


Figura 10. Tiempo de elevación del APE posterior a la cirugía.

POST TRATAMIENTO	PSADT		
	0-6 meses	6-12 meses	Valor p
APE PREOPERATORIO ng/ml	%	%	0.119
menos 10	33.33	40	
10—20	33.33	60	
mayor 20	33.33	0	
BIOPSIA GLEASON			0.328
menos 6	66.66	90	
7	16.66	10	
8—10	16.66	0	
% BIOPSIAS POSITIVAS			0.035
menos 50 %	25	70	
mayor 50 %	75	30	
TNM			0.193
T1c	58.33	90	
T2a	8.33	10	
T2b	33.33	0	
T2c	0	0	
RIESGO PREOPERATORIO			0.754
Bajo	16.66	30	
Intermedio	50	40	
Alto	33.33	30	
GLEASON POSTOPERATORIO			0.425
menos 6	50	70	
7	16.66	20	
8—10	33.33	10	
pTNM			0.025
T2	33.33	90	
T3a	16.66	0	
T3b	50	10	
MARGENES			0.193
Positives	33.33	10	
Negatives	66.66	90	

Tabla 6. Características clínicas y patológicas de los pacientes postoperados de prostatectomía radical con elevación del APE.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dirección General de Epidemiología; SSA; Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones, 2001 (Base de datos preliminar).
2. Dirección General de Epidemiología; SSA; Compendio de Cáncer 2000.
3. Jemal et al., 2004. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al: American Cancer Society: Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
4. The Epidemiology of prostate Cancer *Urol clin N am* 30 (2003) 209 – 217.
5. Carter et al., 1992. Carter B, Beaty TH, Steinberg GD, et al: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:3367-3371.
6. Carter et al., 1993. Carter B, Bova GS, Beaty T, et al: Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150:797-802.
7. Coussens and Werb, 2002. Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-867.
8. Bostwick et al., 2004. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101:2371-2490
9. Gleason et al., 1974. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group : Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111:58-64.
10. Wang et al., 1981. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al: Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2:89-96.
11. Cooner, 1994. Cooner WH: Prostate cancer. *J Urol* 1994; 151:103-104.
12. Smith and Catalona, 1994. Smith DS, Catalona WJ: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152:1163-1167.
13. Sokoll, 1998. Sokoll LJ: Is complexed PSA alone clinically useful?. *J Urol* 1998; 159(Suppl):234A
14. Stamey et al., 1987. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909-916.
15. Stenman et al., 1994. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, et al: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994; 344:1594-1598.
16. Stenman et al., 1991. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51:222-226.
17. Young et al., 1991. Young CY, Montgomery BT, Andrews PE, et al: Hormonal

- regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Cancer Res* 1991; 51:3748-3752.
18. Chybowski et al., 1992. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: Results of a randomized study. *J Urol* 1992; 148:83-86.
 19. Guess et al., 1993. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ: The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22:31-37.
 20. Myrtle and Ivor, 1989. Myrtle J, Ivor L: *Measurement of PSA in serum by two immunometric methods (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA)*. In: Catalona WJ, ed. *Clinical Aspects of Prostate Cancer*, New York: Elsevier; 1989:161-171.
 21. Carter, 2000. Carter HB: A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: The only rational approach for men 50 years old and older. *Urology* 2000; 55:796-799.
 22. Seaman et al., 1993. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al: PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; 20:653-663.
 23. Prestigiacomo and Stamey, 1996. Prestigiacomo AF, Stamey TA: Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml range in male volunteers. *J Urol* 1996; 155:1977-1980.
 24. Rommel et al., 1994. Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, et al: The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1994; 151:88-93.
 25. Oesterling et al., 1993a. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, et al: Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993; 20:671-680.
 26. Oesterling et al., 1993b. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270:860-864.
 27. Catalona et al., 1998. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279:1542-1547.
 28. Coley et al., 1997. Coley CM, Barry MJ, Mulley AG: Clinical guideline: Part III: Screening for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1997; 126:480.
 29. Partin, A.W.; Mangold, L. A.; Lamm, D. M.; Walsh, P. C.; Epstein, J. I. y Pearson, J.D.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millenium. *Urology*, 58 (6): 843-848, 2001.

30. Scardino et al., 1992. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA: Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992; 23:211-222.
31. Hull et al., 2002. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167(pt 1):528-534.
32. Pollack et al., 2002. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al: Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1097-1105.
33. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* (1999) 281 : pp 1591-1597.
34. FREEDLAND, S. **PERCENT PROSTATE NEEDLE BIOPSY TISSUE WITH CANCER IS MORE PREDICTIVE OF BIOCHEMICAL FAILURE OR ADVERSE PATHOLOGY AFTER RADICAL PROSTATECTOMY THAN PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN OR GLEASON SCORE.** *Journal of Urology*. 167(2):516-520, February 2002.