

República Dominicana



Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Centro De Educación Médica de Amistad Dominico-Japonesa
Residencia De Imaginología

**INCIDENCIA DE CARCINOMA DE PRÓSTATA EN PACIENTES ESTUDIADOS EN
CEMADOJA DE NOVIEMBRE 2011 - ABRIL 2012 Y LA ADECUACIÓN DE LAS
IMÁGENES DE ECOGRAFÍA.**

Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

IMAGENOLOGÍA

Sustentante:

Dr. Luís Albertis Fortuna Del Rosario

Asesores:

Dr. Antonio López Vargas (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2012

CONTENIDO	
Agradecimientos.	
Dedicatorias.	
Resumen.	
Abstract.	
I. Introducción.	8
II. Planteamiento del Problema.	10
III. Objetivos.	11
III.1. Generales	11
III.2. Específicos.	11
IV. Marco Teórico	12
IV.1. Próstata.	12
IV.1.1. Etimología.	12
IV.1.2. Anatomía y fisiología prostática.	12
IV.1.3. Epidemiología del cáncer de próstata.	14
IV.1.4. Etiología.	15
IV.1.4.1. Etiología del GP.	15
IV.1.4.1.1. Factores genéticos.	15
IV.1.5. Patología.	18
IV.1.5.1. Diagnóstico patológico y clasificación.	18
IV.1.5.2. Alteraciones de la arquitectura glandular.	19
IV.1.5.3. Invasión.	19
IV.1.5.4. Anaplasia nuclear.	20
IV.1.6. Gradación del cáncer de próstata.	20
IV.1.6.1. Marcadores inmunológicos.	22
IV.1.7. Citometría y citopatología del cáncer de próstata.	23
IV.1.8. Diagnóstico del carcinoma de próstata.	24
IV.1.9. Tacto rectal.	25
IV.1.10. Ecografía transrectal.	26
IV.1.11. Marcadores tumorales.	28
IV.1.11.1. Evolución histórica de los marcadores tumorales.	28
IV.1.11.2. Clasificación.	29
IV.1.11.3. Características del marcador ideal.	30
IV.1.12. Fosfatasa acida prostática en el diagnostico del cáncer de próstata.	33
IV.1.12.1. Métodos de determinación.	35
IV.1.12.2. Aplicaciones clínicas de la FAP en la era del APE.	35
IV.1.13. El APE como marcador tumoral.	36
IV.1.13.1. APE historia y características fundamentales.	36

IV.1.13.2. Localización del APE.	38
IV.1.13.3. Distribución del APE.	39
IV.1.13.4. Secreción del APE.	40
IV.1.13.5. Excreción del APE.	41
IV.1.13.6. Eliminación del APE sérico.	41
IV.1.13.7. El APE como marcador tumoral del cáncer de próstata. . .	42
IV.1.14. Estadiaje del cáncer de próstata.	43
IV.1.15. Sistema de clasificación de whitmore.	44
IV.1.15.1. Estadio a.	44
IV.1.15.2. Estadio b.	44
IV.1.15.3. Estadio c.	44
IV.1.15.4. Estadio d.	44
V. Hipótesis.	50
VI. Operacionalización de las variables.	51
VII. Material y métodos.	52
VII.1. Tipo de estudio.	52
VII.2. Demarcación geográfica.	52
VII.3. Población y muestra.	52
VII.4. Criterios de inclusión.	52
VII.5. Instrumento de recolección de la información.	53
VII.6. Procedimiento.	53
VII.7. Tabulación.	53
VII.8. Análisis.	53
VII.9. Aspecto ético.	54
VIII. Resultados	55
IX. Discusión.	62
X. Conclusiones.	64
XI. Recomendaciones.	65
XII. Referencias.	66
XIII. Anexos.	70
XIII.1. Cronograma.	70
XIII.2. Instrumento de recolección de la información.	71
XIII.3. Costos y recursos.	72
XIII.4. Evaluación.	73

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Por darme la fuerza para recorrer este camino de sabiduría por permitirme cumplir mi meta y llegar hacer lo que hoy soy, solicitándole además su compañía en lo que me queda por recorrer.

A la UNPHU.

Por hacerme joven emprendedor en el medio que me desenvolveré.

Al Centro de Educación Medico de Amista Dominico Japonés.

Por haberme dado la oportunidad de afianzar mis conocimientos y brindarme su apoyo incondicional y desinteresado.

A mis maestros y coordinadora:

Gracias porque de una forma desinteresada me dieron la oportunidad de crecer y madurar al termino de esta jornada en la cual fueron participes ustedes me llenaron de satisfacción el corresponder su gran esfuerzo hacia mí.

A mis compañeros de residencia:

En medio de tantas dificultades, siempre que la unión hace la fuerza y nos sentimos orgullosos de nuestra amistad que crecieron tras años de estudio y trabajo.

A mis asesores: Dr. Antonio López y Dr. Rubén Darío Pimentel.

Por orientarme y enseñarme en que esta investigación se lleve a cabo por su disponibilidad de dedicar su valioso tiempo. Gracias de corazón.

El sustentante

DEDICATORIAS

A mis Padres

Gracias por el apoyo brindado tanto en lo material como en lo espiritual, y a que pude contar con ustedes en cada una de mis necesidades, sin importar hora o circunstancia, y por su entrega conmigo para que yo sea algo en la vida.

A mis hermanos

Gracias porque cada una de ustedes significan algo importante en mi vida y pusieron un granito de arena para que hoy esta parte de mi vida sea una realidad.

A mi esposa:

Gracias ya que fue mi mano derecha y mi baston para recorrer esta parte de mi vida que hoy culmina brindándome su comprensión y apoyo para realizar mi meta.

Dr. Luis Albertis Fortuna Del Rosario.

RESUMEN

Se realizó de un estudio prospectivo, exploratorio y descriptivo que se desarrollara a través de una encuesta transversal dirigida a pacientes sometidos a biopsia en el Centro de Educación Médica de Amistad Dominico Japonesa (CEMADOJA) bajo el procedimiento de estudio transrectal. La tesis se realizó en el lugar durante el periodo comprendido de noviembre 2011/abril 2012. Del total de pacientes que se realizaron ecografía en CEMADOJA 1260 (100.0 %), el 5.0 por ciento se le realizó biopsia de próstata. De los 63 pacientes estudiados el 32 por ciento presentó como resultado en la biopsia adenocarcinoma de próstata. Un 6.3 por ciento de los pacientes estudiados presentaban el antígeno prostático total inferior a los 4 ng/ML. El 65 por ciento de los pacientes con adenocarcinoma de próstata presentaban como diagnóstico ecográfico hipertrofia nodular prostática. El 100 por ciento de los pacientes con adenocarcinoma de próstata presentaba un antígeno prostático elevado. El rango general de edad de los pacientes con adenocarcinoma de próstata fue de 62-83 años. El 62 por ciento de los pacientes estudiados con antígeno prostático superiores a los parámetros de referencias. Obtuvo resultados negativos para adenocarcinoma de próstata. El 55.6 por ciento de los encuestados son solteros, 31.7 por ciento está casado, 11.4 por ciento unión libre y un 1.3 por ciento es viudo. El 100 por ciento de los pacientes estudiados, no se habían realizado biopsia prostática anteriormente. El 90 por ciento de los pacientes estudiados no tienen antecedente familiar de adenocarcinoma de próstata. De los pacientes con adenocarcinoma de próstata solo el 15 por ciento presenta antecedente familiar de adenocarcinoma de próstata.

Palabras clave: Biopsia adenocarcinoma de próstata, diagnóstico ecográfico, hipertrofia nodular prostática.

ABSTRACT

A prospective, exploratory and descriptive study that was developed in center through a cross-sectional survey directed to patients submissive biopsy of Medical Education of Japanese Amistad Dominico (CEMADOJA) under the procedure of transrectal study. The thesis I am made in the place during the included/understood period of 2011/abril November 2012. Of the total of patients who were made ecografía in CEMADOJA 1260 (100,0%), the 5,0 percent was made biopsy to him of prostate. Of the 63 studied patients the 32 percent I present/display like result in the biopsy adenocarcinoma of prostate. A 6,3 percent of the studied patients presented/displayed the inferior total prostate antigen to the 4 ng/ML. The 65 percent of the patients with adenocarcinoma of prostate presented/displayed as I diagnose ecográfico hipertrofia to nodular prostate. The 100 percent of the patients with adenocarcinoma of prostate presented/displayed a high prostate antigen. The general rank of age of the patients with adenocarcinoma of prostate was of 62-83 years. The 62 percent of the patients studied with prostate antigen superior to the parameters of references. It obtained negative results for adenocarcinoma of prostate. The 55,6 percent of the encuestados ones is unmarried, 31,7 percents is married, 11,4 percents free union and a 1,3 percent is widower. The 100 percent of the studied patients, had not been made prostate biopsy previously. The 90 percent of the studied patients does not have familiar antecedent of adenocarcinoma of prostate. Of the patients with adenocarcinoma of single prostate the 15 percent presents/displays familiar antecedent of adenocarcinoma of prostate.

Key words: Biopsy adenocarcinoma of prostate, I diagnose ecográfico, hipertrofia to nodular prostate

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en el varón, y la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Existe una correlación directa entre la incidencia de carcinoma prostático y la edad o una historia familiar positiva.¹

El método tradicional para detectar el cáncer de próstata era el tacto rectal (TR). Sin embargo, cerca de un tercio de los cánceres detectados mediante TR tienen ya síntomas de metástasis o una diseminación extraprostática en el momento de la operación. Más recientemente la medición del antígeno prostático específico en suero (APE) y la ecografía transrectal han alcanzado una gran popularidad con vistas a una detección más precoz del cáncer de próstata.¹

A la luz de las investigaciones actuales se han utilizados múltiples métodos diagnósticos, que parten del indispensable examen físico en el cual predomina el tacto rectal, los estudios complementarios como el antígeno prostático específico y los anticuerpos monoclonales así como estudios imagenológicos e histológicos.

Para muchos autores, la sola realización del tacto rectal al hombre de 50 años y más años de edad, no necesariamente constituye una prueba de seguridad para descartar una neoplasia de próstata por lo cual sugieren que junto con la exploración rectal se realicen otros estudios complementarios, imagenológicos y humorales para confirmar la enfermedad.

El antígeno prostático específico es una proteasa producida únicamente por el epitelio prostático.¹ El APE es específico de la próstata, pero no es específico de cáncer prostático. El intervalo de APE es de 0 a 4 ng/mL; alrededor del 30 por ciento de los varones con APE en el intervalo de 4 a 10 ng/mL, y el 50 por ciento de los que presentan APE mayor de 10 ng/mL padecerán cáncer de próstata.²

La concentración del APE sérico se relaciona claramente con la edad del paciente y con el volumen prostático, por consiguiente considerando los límites de APE según grupos de edad, se consigue que este parámetro sea más discriminado como marcador tumoral sobre todo para detectar cáncer clínicamente significativos en varones de edad más avanzada (especificidad creciente) y para hallar un número mayor de cánceres potencialmente curables en varones más jóvenes (sensibilidad

creciente) en este último caso tiene gran importancia para el diagnóstico precoz del cáncer prostático.

El estudio ecográfico de la próstata constituye en la actualidad un método diagnóstico de alto valor, fiables, sencillo y económico que complementa perfectamente a la exploración clínica y a las pruebas de laboratorio, las vías de estudio más utilizadas en la ecografía de la próstata son la transabdominal o suprapúbica y desde la aparición de sondas endocavitarias, la que utiliza la vía transrectal.

El aspecto ecográfico del cáncer de próstata es muy variable, la información es lógicamente mayor, aunque se recomienda que no deba ser utilizado como único método en el programa de detección precoz del cáncer de próstata. Los mejores resultados en este sentido se obtienen mediante una combinación de la determinación del valor del antígeno prostático específico, el aspecto de la glándula al tacto rectal y la ecografía transrectal.

Como hemos apreciado, son varias las técnicas disponibles para la exploración en el diagnóstico de esta entidad, sin embargo, ha quedado internacionalmente demostrada la efectividad en la orientación diagnóstica a partir de los hallazgos clínicos, ecográficos e histológicos, este último como confirmador del pensamiento médico.

Como se puede explicar en el trabajo se tomaron todos los pacientes, que se sometieron a biopsia en el Centro de Educación Médica de Amistad Dominico-Japonesa en el periodo noviembre 2011 / abril 2012. Pero en realidad no pensando en el estudio ecográfico, sino como toma de muestra para procedimiento histológico, por lo que en la realización del estudio, por capítulos se explicara en los resultados la relación importante de trabajar para el diagnóstico la combinación de la determinación del valor del antígeno prostático específico, el aspecto de la glándula al tacto rectal y la ecografía transrectal. Lo que podría traer mejores resultados en la morbilidad del paciente.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más comunes en hombres de edad avanzada. En 2005, más de 232.090 estadounidenses son diagnosticados con cáncer de próstata y de estos no siempre se tomaron en cuenta la combinación de la determinación del valor del antígeno prostático específico, el aspecto de la glándula al tacto rectal y la ecografía transrectal. Se tiene el dato de que más de 30.350 murieron de la enfermedad. En los Estados Unidos, la probabilidad de por vida de desarrollar cáncer de próstata es uno de cada seis.³

Esta enfermedad rara vez se ve en el hombre menor de 50 años; según las estadísticas de SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) en el período 2000-2004 no se diagnosticaron cánceres de próstata bajo los 34 años de edad.

Los hombres con historia familiar de cáncer prostático tienen un riesgo aumentado de enfermedad. Así con uno, dos o más familiares de primer grado y uno de segundo grado, el riesgo relativo de desarrollar este cáncer aumenta 2.5, 5 y 1.68 veces, respectivamente. La genética, por lo tanto, debe ser considerada como un factor etiológico de este cáncer. Sin embargo, su rol sería menor comparado con el factor ambiental, donde probablemente la dieta tendría un papel más importante. Hoy está razonablemente establecido que el elevado consumo de grasa en la dieta contribuiría en el desarrollo de cáncer prostático.⁴

Dado el dato sería importante tomar en cuenta el estudio de la próstata en pacientes con predisposición genética y con elevado consumo de grasa, después de los 35 años de edad incluyendo la ecografía por vía rectal. Pero en esta ocasión nos limitaremos a plantearnos ante el siguiente tema de tesis la importancia de trabajar en el diagnóstico juntos: la determinación del valor del antígeno prostático específico, el aspecto de la glándula al tacto rectal y la ecografía transrectal., por lo que ante el siguiente planteamiento nos hacemos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011/abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía?

III. OBJETIVOS

III.1. Generales

1. Determinar la incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 a abril 2012 y adecuación de imágenes de ecografía.

III.2. Especifico.

Determinar la incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 a abril 2012 y adecuación de imágenes de ecografía según:

1. Edad.
2. Antecedente familiar
3. Niveles de APE
4. Hallazgos ecográficos.
5. Relacionar nivel de PSA con incidencia de carcinoma de próstata.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Próstata

IV.1.1. Etimología

El origen del nombre «próstata» deriva del griego «prohistani» (que está en frente de) se ha atribuido a Herophilus de Alejandria quien usó el término en el año 335 AC para describir al órgano que estaba localizado en frente de la vejiga urinaria.⁴

IV.1.2. Anatomía y fisiología prostática

Por muchos años antes y después, de los estudios de Lowsley (1912), se creyó que la próstata humana, tenía estructura anatómica lobulada formada por 6 lóbulos continuos y no separables macro o microscópicamente. Diferentes estudios de Mcneal modificaron el concepto clásico de división anatómica de la próstata en lóbulos, en vista de que este autor confirmó que, en condiciones normales, esta división existe apenas durante el periodo fetal. La contribución de los estudios de Mcneal acerca de la orientación anatómica y heterogeneidad histológica de la próstata, tiene significación clínica ya que, las patologías son de naturaleza distinta en las diferentes zonas descritas.

La división de Mcneal muestra la próstata dividida en 4 regiones o zonas: anterior, periférica, central y de transición. La zona periférica representa cerca del 70 por ciento del volumen de la próstata normal y en esta región se desarrollan cerca del 80 por ciento de las neoplasias malignas de la próstata. La zona de transición, representa del 5 al 10 por ciento del volumen de la próstata normal y envuelve la uretra.⁵

Estudios posteriores de Mcneal demuestran que la falta de lóbulos anatómicamente distinguibles era el resultado de una estructuración en zonas concéntricas. Según este modelo la glándula prostática se estructura como un órgano compuesto por componentes glandulares y no glandulares unidos por una cápsula común. La cápsula es un anillo fibromuscular bien definido en la zona posterior y lateral, pero no existe una separación anatómica bien definida a nivel de la base y porción anterior.

La uretra es el punto de referencia para la descripción de toda la anatomía topográfica zonal prostática. Presenta una angulación de 35° en la mitad de su porción prostática, la cual divide este segmento en dos porciones, proximal y distal, cada una de aproximadamente 15 mm de longitud.

La pared de la uretra proximal consta de fibras musculares lisas de disposición longitudinal, en el espesor de las cuales se haya las glándulas periuretrales. El esfínter pre prostático rodea la uretra proximal (desde el cuello vesical hasta el verumontanum) y se constituye como una estructura de alta densidad formada por fibras musculares lisas de disposición circular que se fusionan, en su vertiente anterior, con el estóma fibromuscular. Su función es evitar la eyaculación retrógrada.

La uretra distal se extiende desde el verumontanum hasta el ápex prostático, en donde se encuentra en continuidad con el esfínter uretral externo. Está formada, fundamentalmente, por fibras musculares estriadas.⁴

La próstata glandular está constituida por un conjunto de 30 a 50 glándulas tubuloalveolares compuestas pequeñas que desembocan en la uretra prostática mediante 15 a 30 conductos excretores pequeños. Los elementos glandulares están distribuidos en tres zonas diferentes, dispuestas de manera más o menos concéntrica alrededor de la uretra. Los elementos glandulares principales se encuentran en la periferia y constituyen la mayor parte de este órgano.⁶

La zona periférica constituye el 70 por ciento del tejido glandular. Comprende las superficies laterales, dorsales y apicales de la próstata, extendiéndose ventralmente de forma variable, en donde mantiene relación de continuidad con el estroma fibromuscular anterior. Se puede visualizar mediante ultrasonido endorrectal y es la zona de la que se obtienen muestras si se elige tomar biopsias por dicha vía.

La secreción prostática tiene dos funciones principales:

- A. Alcanzar una concentración de zinc elevada en el esperma, para mantener condensada la cromatina hasta que penetra en el óvulo.
- B. Iniciar la movilidad progresiva del espermatozoide y capacitarlo para atravesar el moco cervical.

IV. 1.3. Epidemiología del cáncer de próstata.

El cáncer de próstata plantea problemas a la hora de valorar su incidencia real, ya que debido a su comportamiento biológico es, en muchos casos, un hallazgo incidental más que un verdadero problema de salud. A partir de los 50 años su incidencia aumenta rápidamente y puede llegar a afectar a la mitad o más de la población masculina. En estudios realizados sobre hallazgos de autopsias de varones fallecidos por causas diversas 119,236 se detectó cáncer de próstata latente en más del 30 por ciento de los varones mayores de 50 años, ascendiendo esta cifra hasta el 40-50 por ciento cuando el grupo de edad es mayor de 70 años. La mayoría de estas lesiones son focos microscópicos que probablemente nunca hubieran tenido trascendencia clínica. Se ha llegado a afirmar por algunos autores que por cada paciente que muere de GP existen otros 300-400 varones con neoplasia oculta.

Respecto al GP clínico, la incidencia varía según las distintas zonas geográficas, encontrándose las más altas en EE.UU y los países del Norte de Europa y la más baja en los países asiáticos. En Estados Unidos es el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado, con una incidencia media de 69 casos por 100.000 varones/año. Se considera, así mismo, la segunda causa de muerte por cáncer en el varón, después del cáncer de pulmón.

Según la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al GP. Su incidencia aumenta alrededor de un 3 por ciento anualmente y de forma paralela lo hace la mortalidad 122 La tendencia hacia el aumento de la incidencia puede deberse: al envejecimiento de la población, puesto que el GP ocurre con más frecuencia en pacientes ancianos; la mejora en las técnicas de diagnóstico lo cual posibilita la detección de tumores que en el pasado podrían haber pasado inadvertidos y al creciente interés y comportamiento más saludable por parte de la población.

IV.1.4. Etiología

La etiología del cáncer de próstata es desconocida. Sin embargo, sobre la base de diversos estudios epidemiológicos, se ha sugerido la existencia de posibles agentes causales de esta neoplasia.

IV. 1.4.1. Etiología del GP

IV. 1.4.1.1. Factores genéticos

Todos los urólogos conocen casos anecdóticos de varios tumores de próstata que coinciden en distintos miembros de la misma familia sin embargo, aún no está definido, si tales tendencias son puramente genéticas ó están también influenciadas por factores ambientales u hormonales. En varios estudios se ha llegado a la conclusión de que los familiares directos de un paciente con GP tienen un riesgo mayor que la población general de padecer la enfermedad aunque no ha sido posible asociarla a un halotipo de HLA concreto¹⁵. El nesgo global de desarrollar este tipo de tumor para un varón con un padre o hermano afectado por la enfermedad es 2,8 veces mayor que la población general y 6,1 veces mayor en el caso de que existan dos familiares afectos. Carter y colst analizaron [a información genética de 8619 familiares de primer y segundo grado (691 familias) y descubrieron un modelo genético de herencia codominante de un extraño gen autosómico el cual produce cáncer a una edad temprana. Según este modelo, los hombres que expresaban dos copias del alelo productor de la enfermedad, representaron el 40 por ciento de los casos con GP que desarrollaban la enfermedad antes de los 50 años. Sin embargo, la mayoría de los individuos que debutaron con cáncer a una edad superior a los 70 años presentaban únicamente una copia del alelo productor de la enfermedad.

Raza: Las diferencias raciales en incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de próstata son otro argumento a favor de la influencia genética en la etiología de esta neoplasia. Existen varios estudios que demuestran que los hombres negros desarrollan este cáncer en una edad más temprana, tienen una mayor tasa de progresión en el momento del diagnóstico y mayor mortalidad en comparación con los varones.

Los blancos, a su vez, tienen un mayor riesgo de mortalidad comparándolos con los Indios, Orientales o Hispánicos residentes en los Estados Unidos. Jackson y cols. Demostraron que la incidencia de CP clínico era seis veces mayor en los negros de América del Norte que en los africanos. Sin embargo la tasa de detección en autopsias era similar en ambos grupos. Tales hallazgos indican que una diferente influencia genética podría ser un factor inicial necesario para el desarrollo del tumor, pero que los factores ambientales pueden determinar la agresividad de la neoplasia.

Nacionalidad: Existe una diferencia nacional en la incidencia y mortalidad del CP aunque la mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia de cáncer oculto en las autopsias es similar.

Hormonas: Se han propuesto varias teorías que se centran en el papel de la testosterona circulante como el principal factor en la posibilidad de desarrollar CP. La testosterona y su metabolito la dihidrotestosterona, son las principales hormonas que regulan el crecimiento normal y la función de la glándula prostática. Es posible que una estimulación hormonal excesiva en una variedad de tejidos, incluyendo la próstata, pueden desembocar en el desarrollo de una neoplasia, lo cual ha sido experimentalmente comprobado en ratas¹⁹⁰. Los estudios basados en humanos son contradictorios. Por un lado ciertos autores han encontrado niveles elevados de testosterona determinados mediante RfA en pacientes con CI al compararlos con grupos control, mientras que otros, no encuentran diferencias significativas^{1,2} Ross y colst³ encontraron que el nivel medio de testosterona total y testosterona libre eran, en negros, un 15 y un 13 por ciento respectivamente más altas, que el nivel medio de los blancos. Estos datos fueron calculados después de ajustar los resultados mediante un análisis de covarianza que eliminaba los factores que podrían causar sesgo tales como edad, peso, alcohol, consumo de tabaco o medicación concomitante. Estos resultados podrían justificar el aumento de incidencia del tumor en esta población. El hecho añadido de que pacientes cirróticos (posiblemente por su bajos niveles de testosterona e hiperestronismo) y eunucos castrados antes de la pubertad, tengan bajas tasas de CP, así como el que la castración o la terapéutica hormonal tengan un efecto paliativo sobre la enfermedad tumoral sustenta la teoría de una posible causa etiológica hormonal.

Dieta: Se ha relacionado el CP con el consumo de ciertos alimentos grasos. El hecho de que los niveles de testosterona desciendan en un 33 por ciento en aquellos sujetos que siguen una dieta isocalórica vegetariana pobre en grasas apoyan la hipótesis de que las grasas de la alimentación podrían condicionar ciertos tumores al alterar el equilibrio hormonal.

Actividad sexual y estado civil: Se han relacionado con el cáncer de próstata la promiscuidad sexual, la historia previa de enfermedades venéreas, la frecuencia de relaciones sexuales, las relaciones con prostitutas y extra matrimoniales y un comienzo precoz en la edad de las relaciones sexuales.² El posible papel del celibato se ha comprobado al estudiar un gran número de sacerdotes católicos. Aparentemente éstos presentan una discreta menor incidencia de CP que el resto de la población. Sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos.

Agentes virales: Establecer una etiología viral para cualquier tipo de cáncer es difícil pues el aislamiento de partículas virales de piezas tumorales es normalmente imposible. Además, y bajo ciertas circunstancias, las células neoplásicas pueden no expresar antígenos virales. Se ha postulado el posible papel etiológico de virus con DNA tales como el virus del herpes simple tipo II. El estudio de las esposas de los pacientes afectos de CP demostró una incidencia elevada de carcinoma de cérvix uterino en comparación con un grupo control. También se ha investigado la posible relación de virus RNA aunque los datos no son tan significativos. Se ha encontrado que la transcriptasa inversa asociada a los virus RNA tiene actividad en el tejido prostático humano⁹⁴ y se ha llegado a sugerir el posible efecto etiológico de los oncornavirus.

Mutación genética supresora: Los genes supresores regulan la transcripción de la porción activa del genoma. Cuando ocurre una detección o mutación de estos genes reguladores se origina una actividad transcritora aberrante dando lugar a una neoplasia. Tras el estudio de la pérdida de alelos en especímenes de CP Carter y cols. Demostraron la pérdida de la condición heterocigótica en al menos un cromosoma en el 54 por ciento de los tumores clínicamente localizados y en el 100 por ciento de los tumores metastásico. Los cromosomas 16q y 10q fueron los que

más frecuentemente mutaron sugiriendo que estas alteraciones pueden representar el acontecimiento inicial de la supresión genética en la causa del cáncer de próstata.

Factores ambientales: La contaminación, el cadmio y otros metales pesados, el caucho, pinturas y La industria farmacológica se han identificado como probables agentes involucrados en la carcinogénesis del CP.

Hiperplasia benigna de próstata (HBP): La asociación del CP con la HBP es un aspecto muy debatido. Armenian y cols.⁸ demostraron que los pacientes con HBP tenían de 3,7 a 5,1 más posibilidades de padecer cáncer que un grupo control. Sin embargo otros autores no encuentran esta relación.

Vasectomía: En un estudio sobre 5.332 hombres vasectomizados realizado en 1987 no se ha encontrado un nesgo mayor para el CP241. Sin embargo estudios posteriores realizados por Rosseberg y cols. ZD si han encontrado una discreta relación. Actualmente este factor etiológico es cuestionado y se necesitarán nuevos estudios epidemiológicos y biológicos para confirmarlo.

Otros factores: No se ha encontrado relación con el nivel socioeconómico o el tabaco. Aunque se ha observado una mayor incidencia de prostatitis y cálculos prostáticos en pacientes con CI' 287 esta sin definir si el papel etiológico es debido a la infección, a la Litiasis o al conjunto de los dos factores.

IV.1.5. Patología

IV.1.5.1. Diagnostico patológico y clasificación

La próstata normal está compuesta por glándulas acinares y conductos dispuestos radialmente con un estroma fibromuscular que contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Los acinos prostáticos normales están revestidos por un epitelio columnar de dos capas celulares de espesor. Los conductos prostáticos periféricos están revestidos por una capa de células cúbicas, mientras que los conductos centrales están revestidos por un epitelio de células transicionales que se fusionan con el epitelio de la uretra prostática.

Los adenocarcinomas constituyen el 98 por ciento de las neoplasias malignas encontradas en la próstata. Este tipo de cáncer es tan predominante que los términos adenocarcinoma, cáncer, tumor y carcinoma, cuando se usan en relación con la

glándula prostática, se refieren a neoplasias de origen glandular. Aunque no existe un acuerdo generalizado, el término glándula hace mención a los acirios, conductos terminales o ambos, mientras que el término conductos hace referencia únicamente a los grandes conductos normalmente localizados en la porción interna del órgano.

Macroscópicamente los adenocarcinomas pueden ser difíciles de identificar pero suelen aparecer como zonas firmes, pobremente diferenciadas y de color gris o amarillento. Son frecuentes las pequeñas zonas de necrosis. En el 75-85 por ciento de los especímenes de prostatectomía radical se aprecian múltiples focos tumorales lo cual revela un patrón de multicentricidad más que de diseminación intraglandular.

Microscópicamente el diagnóstico de adenocarcinoma prostático se basa en tres alteraciones:

IV.1.5.1. Alteraciones de la arquitectura glandular

En la próstata normal las glándulas se sitúan de forma radial y alrededor de la uretra, sin embargo en el CP se distribuyen al azar y de una forma irregular. Generalmente los acinos malignos tienden a ser pequeños y a estar estrechamente adosados con escaso estroma interpuesto entre ellos. Se encuentran presentes cristaloides eosinofílicos dentro de los acinos malignos aproximadamente en un tercio de los CP, particularmente en los tumores bien diferenciados. Estos cristaloides raramente aparecen en el tejido benigno⁴⁸. La doble hilera de células puede haber desaparecido u observarse como una fina capa de células de epitelio cúbico bajo, un acúmulo de las mismas, o como una proliferación del epitelio acinar para producir un patrón cribiforme. Estas alteraciones del epitelio acinar por si solas no son suficientes para establecer el diagnóstico patológico de CP. Algunos patólogos las denominan como carcinoma «in situ» mientras que otros creen que son cánceres invasivos en un estadio precoz.

IV.1.5.2. Invasión

En los acinos normales e hiperplásicos las glándulas se hayan rodeadas por una membrana basal la cual desaparece en caso de transformación maligna. Este es uno de los primeros signos de afectación tumoral la cual se puede acompañar de una

invasión estromal reconocible por la pérdida de la interacción acino-estroma, Puede existir una invasión vascular o linfática (difícil de reconocer en el tejido obtenido mediante RTU por la cauterización de los tejidos) la cual confiere al tumor un mal pronóstico.

IV.1.5.3. Anaplasia nuclear

Es el tercer y más importante criterio en el diagnóstico del CP. En el epitelio benigno las células poseen bordes celulares netos y se pueden observar pequeños núcleos redondos y vesiculares, pudiendo tener pequeños nucléolos, En el CP las células son pleomorfas y con bordes vagos, los núcleos son más grandes, de diferentes formas y en la mayoría de las ocasiones poseen nucléolos, La cromatina se condensa en la parte periférica y hay vacuolización del núcleo.

Para poder diagnosticar un CP es necesario, como mínimo, que la muestra de biopsia presente uno de los tres criterios mencionados anteriormente, siendo el más específico la presencia de nucléolos.

IV.1.6. Gradación del cáncer de próstata

Las clasificaciones son un procedimiento esencial que intenta acotar un grupo heterogéneo de tumores en categorías que permitan un diagnóstico patológico más fácil y una mejor monitorización de la respuesta a la terapéutica.

Mientras que cualquier sistema puede proporcionar un marco para el estudio de la enfermedad, se debe estar precavido de que el acto de clasificación en si mismo no crea conocimiento ni similitud de la biología del cáncer, En el mejor de los casos, la documentación de los rasgos celulares y/o patrón de crecimiento (gradación), y el volumen tumoral o extensión (estadio) describe el resultado de un proceso que ha ocurrido previamente a la detección clínica o patológica. Estos sistemas solo pueden tener valor pronóstico sí pueden claramente separar lesiones con potencial futuro de progresión de aquellas que no lo tienen.

Sin embargo, el valor de la gradación es obvio para grandes grupos de pacientes que han sido monitorizados estrechamente durante muchos años. Su utilidad en

casos concretos es más limitada ya que existen múltiples excepciones a los principios generales de crecimiento y diferenciación.

La mayoría de los tumores prostáticos son de lento crecimiento, incidentales, y su grado de anaplasia es directamente proporcional a su tamaño. Por lo tanto, no es sorprendente que se pueda conseguir una correlación significativa con la potencial conducta biológica cuando los tumores son gradados de acuerdo con su patrón de crecimiento, tamaño o atipia citológica.

De los muchos sistemas propuestos el más popular son los sistemas de Gleason y Mostoffi aunque también se han propuesto otros sistemas como los de Gaeta, Backing, Broders (Clínica Mayo) y el del MD Anderson Hospital (MiDAH).

El sistema de gradación de GLEÁSON, utilizado en nuestro estudio, será expuesto en detalle en el apartado de Material y Métodos.

El sistema de MOSTOFF7 se basa en una combinación de patrón histológico y anaplasia nuclear. En el grado 1 existe una discreta atipia nuclear, en el grado II moderada y en el grado III severa. A su vez los tumores bien diferenciados constan de glándulas simples, pequeñas o grandes, o tienen papilas; los moderadamente diferenciados son los que presentan glándulas cribiformes o fusionadas y los poco diferenciados tiene una formación glandular escasa o abortiva.

El método de GAETA es en cierta forma una mezcla entre el de Gleason y el de Mostofi ya que conjuga el patrón glandular con la atipia nuclear.

Grado I: se observan glándulas monoestratificadas adosadas entre sí, con núcleos basales de cromatina uniformemente distribuida.

Grado II: Patrón glandular conservado infiltrando el estroma, núcleos moderadamente pleomórficos y prominencia de nucléolos basófilos.

Grado III: Patrón glandular abortivo, con zonas de carcinoma escirro o cribiforme, los núcleos son vesiculosos con nucléolos muy prominentes y acidófilos

Grado IV: Pérdida total de la diferenciación glandular con crecimiento difuso e infiltrante, anaplasia nuclear con un promedio de tres mitosis por cada campo de gran aumento.

El método de M.D. ANDERSON es de muy fácil reproducción ya que se basa en el porcentaje de tumor que desarrolla glándulas y así el grado 1 tiene del 75 al 100

por ciento de glándulas; el II del 50 al 75 por ciento; el III del 25 al 50 por ciento y el grado IV del 0 al 25 por ciento.

Todos los sistemas de gradación tienen defensores los cuales proponen que su sistema es objetivo, reproducible y que puede predecir mejor que los otros, la futura conducta del tumor. Sin embargo los datos existentes en la bibliografía 80186 son contradictorios sin apreciarse ninguna mejoría sustancial para ninguno de los sistemas de gradación. Estas aparentes discrepancias pueden ser un reflejo de la subjetividad de la determinación histológica así como de las imperfecciones inherentes a los propios sistemas.

IV.1.6.1. Marcadores inmunológicos

Las reacciones inmunohistoquímicas para el antígeno específico prostático (PSA) y fosfatasa ácida prostática (FAP) son un procedimiento útil para la identificación del tejido prostático. Las reacciones positivas son variables tanto en intensidad como en extensión y ambos antígenos no se expresan en todas las células normales o tumorales siendo frecuente que en una misma muestra se encuentren células antígenas positivas y negativas. Como norma los tejidos tumorales tienden a ser menos antigénicos que los tejidos normales. Ninguna de las dos sustancias puede usarse para distinguir tejido normal del neoplásico así como para predecir los niveles del antígeno en la circulación periférica. Tampoco pueden ser utilizados como indicadores fiables del grado histológico o del estadio clínico, ni pueden predecir la posibilidad de progresión. Su uso fundamental se basa en establecer el origen prostático de una lesión a estudio. Es de particular importancia para definir el lugar de origen de grandes masas pélvicas poco diferenciadas, el estudio de metástasis en ganglios o hueso cuando se desconoce el tumor primario o para confirmar el origen de los tumores con hallazgos sugerentes de origen prostático pero que los factores clínicos como historia previa de cáncer vesical pueden confundir al patólogo. El PSA y la FAP se expresan por todas las variantes de adenocarcinoma prostático aunque suele ser menos reactivos los tumores con patrón cribiforme o papilar²⁴⁰. El PSA es un marcador más específico y las reacciones positivas son muy raras con tejidos no prostáticos. Sin embargo la FAP es bastante común en carcinoides rectales y puede

aparecer en los adenocarcinomas de vejiga. Cuando existe actividad para la FAP en un tumor no prostático, esto sucede en un pequeño número de células y no se asocia a positividad para el PSA lo que ayuda a realizar el diagnóstico diferencial.

Existen otros marcadores potenciales tales como el CEA aunque no se ha establecido su uso de rutina.

IV.1.7. Citometría y citopatología del cáncer de próstata

La aplicación de la citometría de flujo (FCM) y técnicas de análisis de imagen (AI) para el reconocimiento y separación de poblaciones heterogéneas de células, ha supuesto una nueva dimensión para nuestra capacidad de analizar la naturaleza de los tumores. La citofotometría convencional basada en el estudio con microscopio óptico requiere varias horas para medir unas 100 células, pero con FCM y AI se pueden llegar a analizar 100-200 células/sg. En el momento actual existen en el mercado diversos aparatos de FCM aunque sus fundamentos son los mismos. Estos analizadores automáticos de células combinan sensores ópticos y eléctricos los cuales con la ayuda de un soporte informático permiten la determinación simultánea de varios parámetros en la misma célula. Las determinaciones más comunes son volumen y tamaño celular y determinación de las estructuras intracelulares. Por medio de técnicas especiales de tinción se puede cuantificar la cantidad de DNA del tumor así como las propiedades bioquímicas, citológicas y funcionales de la neoplasia.

El diagnóstico de CP realizado por FCM se basa en la presencia de un histograma anormal de DNA ya que no es posible analizar las células histológicamente. Desafortunadamente las anomalías en la FCM (fianca aneuploidia o en más del 10-15 por ciento de la muestra) pueden aparecer en próstatas normales y no todos los tumores presentan estas anomalías. Las siguientes tablas demuestran la incidencia de aneuploidia en función del grado citológico y la gradación de Gleason.

Se puede apreciar que a mayor grado citológico o mayor Gleason, aumenta el porcentaje de aneuploidia. Se puede apreciar que 2 de las 71 muestras con citología grado 3 y 8 de los 29 tumores con Gleason 8-10, presentaron un patrón diploide de

DNA aparentemente normal. Esto representa que la determinación aislada de DNA no es lo suficientemente sensible y específica para ser útil en la detección y diagnóstico del CP.

También se ha utilizado la ploidia celular determinada por FCM para determinar el pronóstico de la enfermedad. En pacientes con enfermedad localizada los resultados han sido contradictorios. Algunos estudios demuestran una clara capacidad para estratificar a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo, pero otros estudios han muestran que no es mejor, y en ciertos casos peor, que la gradación histológica. Sin embargo en pacientes con enfermedad metastásica parece que el análisis de la ploidía del DNA puede reconocer una cierta agresividad biológica no identificable con la histopatología habitual. En términos generales se puede afirmar que la tasa de supervivencia a los cuatro años es del 95 por ciento para tumores diploides y del 25 por ciento para los aneuploides. Estos datos pueden ser aún más fiables si al patrón de ploidia sumamos como factor pronóstico el patrón de diferenciación glandular (Gleason).

La reducción del porcentaje de células aneuploides en un cáncer de próstata se ha propuesto como método de monitorización de la respuesta al tratamiento habiéndose confirmado su eficacia en diversos estudios.

IV.1 8. Diagnóstico del carcinoma de próstata

En el momento actual el diagnóstico del CP se realiza fundamentalmente sobre población sintomática que acude a la consulta del urólogo por hematuria o sintomatología obstructiva del aparato urinario inferior. Otro grupo de enfermos son diagnosticados al evaluar estadios avanzados de la enfermedad en pacientes con anemia o dolor óseo por metástasis. La aplicación de un programa para detectar un mayor número de tumores en esta población sintomática no incrementa la proporción de pacientes potencialmente curables ya que únicamente representa un correcto diagnóstico de la enfermedad.

Por contra el «Screening» -cribaje- consiste en el estudio de la población asintomática para identificar un grupo con alta probabilidad de padecer una enfermedad 64. La detección precoz se basa en aplicar una serie de pruebas

diagnósticas a una población con alto riesgo de enfermedad debido a factores de comportamiento, biológicos, hereditarios o genéticos 64. Las pruebas utilizadas en el diagnóstico del GP son el Tacto Rectal (TR), la Ecografía transtectal (ECOTR) y los marcadores tumorales.

IV.1.9. Tacto rectal

El TR sigue siendo actualmente la prueba inicial más ampliamente usada en el diagnóstico del GP. A pesar de estar muy influenciado por la experiencia del observador y el nivel de sospecha, los trabajos publicados en la literatura coinciden en atribuirle una alta especificidad. Sin embargo es escaso el número de tumores localizados detectados con estos programas. Incluso se ha confirmado en otros estudios que el 50 por ciento de los tumores que se consideraban localizados por TR estaban infraestadiados siendo verdaderamente estadios patológicos D71.

La incapacidad de detectar a muchos pacientes con tumores de bajo volumen puede ser concordante con la alta incidencia de tumores prostáticos en las biopsias y la baja prevalencia clínica. Si la mayoría de tumores son subclínicos y de bajo potencial de crecimiento puede que nunca alcancen un tamaño suficiente para ser detectados por TR. El tamaño mínimo para poder palpar una lesión de próstata oscila entre 1-1,5 y 3 cm. Se ha postulado que los tumores menores de 1,5 cm no tienen significado biológico y que los mayores de 3 cm probablemente se hayan hecho extraprostáticos. A esto hay que añadir la gran subjetividad de la prueba. Se afirma que si un paciente tiene un cambio en la consistencia de la próstata al ser analizada por un nuevo médico es más, debido a la variabilidad del médico, que a la próstata del paciente.

En un estudio realizado por el Brooke Army Medical Center durante 102 meses sobre pacientes referidos desde los servicios de atención primaria al tener un TR anormal se concluye que un 25 por ciento de los pacientes que mueren por GP tienen un TR normal en el momento del diagnóstico y otro 11 por ciento lo han tenido normal los tres años previos al diagnóstico.

Asumiendo que el paciente tenga un nódulo palpable, ¿es este nódulo verdaderamente un cáncer?, es decir, ¿con qué frecuencia es un TR falsamente

positivo? La correlación entre anomalías palpables y biopsia prostática se ha llevado a cabo en una población de 100 pacientes sometidos a prostatectomía radical por enfermedad en estadio B1 (88) y B2 (12). En los pacientes con estadio clínico B1 la biopsia confirmó la existencia de adenocarcinoma en el lóbulo sospechoso en el 83 por ciento de los casos. Curiosamente el 25 por ciento de los pacientes que se pensaba tenían estadio B1 presentaban enfermedad bilateral y el 17 por ciento (<15 pacientes) tuvieron solo tumor en el lóbulo contralateral al considerado anormal por el TR. Al estudiar el patólogo la pieza de cirugía en 12 de estos 15 pacientes se confirmó la existencia de tumor en el lado de la anomalía palpable. La conclusión del estudio es que si se palpa un nódulo, en la mayoría de los casos se confirma el cáncer. Sin embargo la mayoría de las lesiones palpables identificadas como RI tienen enfermedad bilateral y el 66 por ciento tendrán extensión extraprostática. El TR tiene una buena especificidad para el GP, pero desafortunadamente su sensibilidad es muy baja y si uno considera la tasa de autopsias como verdadera prevalencia del cáncer de próstata la sensibilidad calculada oscila del 2 al 9 por ciento. Estos datos determinan que el uso del TR, como única prueba de diagnóstico, no sea apropiado.⁶

Sin embargo el TR puede detectar pacientes con GP que pasarían inadvertidos si el PSA fuese usado como única prueba de detección (un 25 por ciento de los tumores de un programa de screening según Andriole⁶). La simplicidad, bajo coste, ausencia de efectos adversos y la capacidad para detectar, en algunas ocasiones, GP potencialmente curables, hacen que, en el momento actual, el TR siga siendo una pieza imprescindible en el diagnóstico del CP.

IV. 1.10. Ecografía transrectal

Watanabe en 1975 fue el primero que propuso el usar la ECOTR como un medio de diagnóstico y control del GP pero, hasta la introducción de los transductores de 7 Mhz, la ECOTR no alcanzó su utilidad actual. La ECOTR al igual que el TR es un procedimiento que depende de la subjetividad del explorador. Para ser completamente efectiva en el diagnóstico del CP el examen ha de basarse en la impresión obtenida durante la exploración a tiempo real, no en la imagen fotográfica.

Por esta circunstancia él un procedimiento que depende de la cualificación y del nivel de sospecha del explorador.

Existen ciertos problemas en el uso de la ECOTR como método de diagnóstico del CP. Una lesión maligna deberla tener teóricamente una apariencia ecográfica distinta del tejido sano que la rodea. Este es el caso de las lesiones focales y bien diferenciadas. Sin embargo las lesiones difusas e infiltrante dan un problema de imagen. En un trabajo de Rifkin se demostró que los tumores de bajo grado tienden a ser hipoecoicos, mientras que las lesiones anaplásicas de alto grado tienden a ser iso o incluso hiperecoicas. Debido a este problema existe la posibilidad de dejar de diagnosticar, si solo se utiliza la ECOIR como método diagnóstico, tumores de alto grado que aún no han alcanzado el suficiente tamaño para alterar la arquitectura prostática o aquellos de una variedad difusa infiltrante que aparecen isoecoicos con el tejido circundante. También se debe considerar la hipoecogenicidad de la zona transicional normal. Si aceptamos los datos de Rifkin, incluso una lesión de bajo grado en esta zona podría pasar desapercibida. Si a esto sumamos el hecho de que existen otras muchas lesiones tales como quistes, infartos y zonas de prostatitis focales que pueden aparecer como nódulos hipoecoicos.

El uso de la biopsia ecodirigida dobla la capacidad de detección en el caso de lesiones evidenciadas por TR, sin embargo el uso de la ECOTR en casos de próstatas normales al IR es menos alentador.

Debido a lo anteriormente expuesto no se puede abogar por el uso de la ECOIR como método inicial de diagnóstico del CP y debe ser reservada para aquellos casos en que el IR o el PSA es patológico.

La ECOTR puede ser utilizada en el estadiaje local del CP diagnosticado. Los signos ecográficos de invasión capsular son el abombamiento, adelgazamiento, irregularidad, interrupción y asimetría de los contornos prostáticos. La afectación de las vesículas seminales puede sospecharse por la aparición de ecos internos anormales, desplazamiento anterior, asimetría en el tamaño y forma de las mismas. En el estadiaje local del CP la ECOTR posee una escasa sensibilidad (5-86 por ciento) y una especificidad aceptable (58-100 por ciento), reflejo de la dificultad para diagnosticar la invasión microscópica.

IV.1.11. Marcadores tumorales

Actualmente se considera que un marcador tumoral es toda aquella sustancia de carácter bioquímico producida por las células tumorales, o por el organismo del huésped, en respuesta al desarrollo de un tumor, que puede ser detectada en el suero, en otros líquidos biológicos o en los propios tejidos del individuo y que indica de forma cualitativa o cuantitativa el desarrollo de una neoplasia.

IV.1.11.1. Evolución histórica de los marcadores tumorales

La idea del marcador tumoral surge como consecuencia de la necesidad clínica de poder contar con indicadores biológicos de la existencia de un cáncer y que, así mismo, fuesen el reflejo de su evolución. El primer marcador tumoral empleado es la morfología en la cual se basa el diagnóstico de los tumores y las lesiones precancerosas. De su estudio se pueden obtener, así mismo, conclusiones pronósticas. Pero, tras los cambios estructurales, existen alteraciones metabólicas responsables de la conducta biológica de los tumores, y las células tumorales pueden producir sustancias detectables por métodos inmunoquímicos o bioquímicos, y que nos aportan información clínicamente útil.

La primera sustancia química, identificada en el laboratorio, a la que se puede considerar marcador tumoral, data de 1846 con el descubrimiento por Bence-Jones de un precipitado en la orina de un paciente con mieloma múltiple.

En 1928, Brown ³⁶ publica el caso de un paciente con cáncer de pulmón de células de avena, asociado a hipercortisolismo suprarrenal, lo que constituye la primera descripción de una secreción hormonal ectópica relacionada con cáncer. Posteriormente Gutman y cols.⁶ Descubren el aumento de la hidrólisis enzimática de los fosfatos orgánicos a pH ácido en el suero de pacientes con CP. Esto significó el descubrimiento de las fosfatasa ácidas y su relación con el CP.

Tras esta época en que se observa la asociación de diversos marcadores biológicos con el cáncer, es en los años 60, con el descubrimiento de las proteínas oncofetales, cuando surge el interés actual por los marcadores tumorales y se describen los primeros marcadores no endocrinológicos. El primero de ellos es la alfa-fetoproteína descubierta por Abvelev en 1963 en ratas y ratones con tumores

hepáticos y posteriormente en el carcinoma hepatocelular humano, neoplasias de células germinales y en otros tumores derivados del endodermo. En 1965 es descubierto el antígeno carcinoembrionario (CEA) demostrándose que es un antígeno específico de adenocarcinomas del tracto digestivo, estando también presente en los tejidos endodérmicos durante los dos primeros trimestres del desarrollo embrionario y fetal. El CEA es el marcador tumoral más estudiado, sirviendo como patrón de referencia para el estudio de otros marcadores. En esta época los marcadores adquieren gran importancia práctica pero al mismo tiempo se constata su falta de especificidad tumoral ya que la introducción de nuevas técnicas cuantitativas de dosificación mucho más sensibles, como el radioinmunoanálisis, pone de manifiesto que estas sustancias pueden observarse en sujetos normales y en pacientes con patologías no tumorales. Se entra así en un período que abarca hasta 1975 en el que se concreta la aplicación de los marcadores tumorales conocidos y se intenta aumentar la especificidad tumoral! mediante el establecimiento de límites cuantitativos, aún a costa de perder sensibilidad.

En 1975 se produce un hecho que marca el concepto de marcador: la génesis del hibridoma y el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales¹⁴⁷. En este momento se tiene una técnica adecuada para poder evidenciar los mínimos cambios evidenciados por la célula tumoral. Con esta tecnología es posible contar con antígenos específicos de un tipo histológico y de ciertos estadios de diferenciación celular o tisular, que tienen una traducción clínica real. Igualmente han puesto en evidencia la importancia de la expresión de ciertos antígenos de la membrana celular neoplásica relacionados con la respuesta inmunológica, el potencial metastásico y la capacidad de respuesta al tratamiento.

IV.1.11.2. Clasificación

Los marcadores admiten vanas posibilidades de clasificación. En general siempre se suele distinguir entre marcadores tumorales derivados del propio tumor y marcadores que desarrolla el huésped como consecuencia de la presencia de la neoplasia. Hoy en día el gran avance de la bioquímica tumoral ha hecho que cada

vez gane más adeptos otro tipo de clasificación la cual diferencia los marcadores tumorales serológicos de los tisulares.

Los primeros engloban a los clásicos marcadores y son diferentes productos elaborados y excretados por la célula tumoral o bien originados por el organismo huésped. Se incluyen productos oncogénicos, antígenos oncofetales, enzimas, proteínas del citoesqueleto y de la matriz extracelular, etc. Su principal indicación clínica radica en el seguimiento de los tumores, preferentemente para evaluar la respuesta a una terapia y para detectar precozmente la existencia de metástasis. Su valor en el diagnóstico de la enfermedad, salvo raras excepciones, es muy limitado.

Los marcadores tumorales tisulares incluyen determinados parámetros biológicos del tumor que, estudiados en la propia pieza y antes de que se ejerza acción terapéutica alguna son el exponente de ciertas propiedades relacionadas con su génesis, proliferación, potencial metastático y susceptibilidad a la terapia. Su valor fundamental es que permiten establecer, dentro de un mismo estadio morfoanatómico, subgrupos con un distinto comportamiento clínico, dando lugar a lo que actualmente se llama caracterización biológica de los tumores, la cual ofrece una información dinámica sobre el comportamiento de un determinado tumor lo cual posibilitará realizar una terapia mucho más racional que redundará posiblemente en la supervivencia de los pacientes.

IV.1.11.3. Características del marcador ideal.

El marcador tumoral serológico ideal debería reunir las siguientes características:^{2,5}

- a. Ser una sustancia producida exclusivamente por el tejido maligno por lo que su detección en el suero pueda distinguir a los sujetos sanos o con patología benigna de los pacientes oncológicos.
- b. Ser una sustancia fácilmente medible y reproducible, con una vida media suficientemente corta como para no acumularse en los tejidos corporales y dar resultados falsamente positivos.

- c. Debe ser capaz de detectar una mínima cantidad de tumor (sensibilidad) lo cual posibilita hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad y aumentar las expectativas terapéuticas.
- d. Su concentración se debe relacionar positivamente con la masa tumoral y el estadio de la enfermedad, siendo un buen reflejo de la progresión, la regresión del tumor o la recaída tras el tratamiento. En este último caso sus niveles deberían elevarse de nuevo antes de la aparición de la sintomatología clínica, para permitir el tratamiento más exitoso de la recurrencia. Sin embargo, al referimos al CP, debemos hacer ciertas consideraciones previas a la definición del marcador tumoral ideal, ya que este marcador "perfecto" podría no ser el adecuado en este tipo de tumor. Existen actualmente muchos aspectos oscuros sobre la etiología, historia natural, pronóstico y tratamiento óptimo para el CP. Mientras que la perfección ciertamente sería lo deseable con ciertas características tales como la especificidad, otros únicamente añadirían más confusión al manejo de esta neoplasia. Un ejemplo de lo anteriormente expuesto sería una perfecta sensibilidad que permitiera la detección del cáncer cuando la primera célula hubiera comenzado la cadena de transformación necesaria para transformarse en maligna. Detectar esa célula maligna podría llegar a ser un absurdo. Actualmente se ha llegado al convencimiento de que no merece la pena esforzarse en diagnosticar condiciones neoplásicas que están destinadas a no ser un problema clínico para el paciente aún incluso en el caso de que esos tumores contengan millones de células. Si además asumimos la prevalencia del CP en un 30 por ciento en varones mayores de 50 años, si tuviéramos el marcador ideal, con una sensibilidad del 100 por ciento no sabríamos posiblemente hacer un uso razonable de él. Muchos de los sorprendentes aspectos del CP se resolverán en el futuro con el desarrollo de las ciencias de biología molecular y la genética. Mientras tanto, más que definir un marcador perfecto para este tumor, nos conformaremos con tener un marcador ideal que proporcione información que sea útil para el médico acorde con el presente status de conocimiento.

Estrictamente definida la sensibilidad se define como la probabilidad de que una persona enferma tenga alterados los niveles del marcador. La sensibilidad de un marcador de CP es imposible de calcular con precisión pues no se realiza prostatectomía a que se sepa que existe un carcinoma. Esto trae consigo la incapacidad de determinar número de casos positivos confirmados y puede obviar tumores que realmente existen pero que el marcador o la biopsia no han detectado. Mientras que la sensibilidad del 100 por ciento es un reto para el futuro cuando se disponga información más precisa sobre el pronóstico de la enfermedad y tratamiento apropiado, en el momento actual se requiere un nivel de sensibilidad elevado. A pesar de no estar demostrado que la detección precoz del cáncer de próstata conlleve un aumento de las expectativas de vida parece lógico pensar que la curación será más probable cuando el cáncer se detecta y trata en un estadio localizado al órgano de origen. En este caso el marcador debe ser capaz de identificar una alta proporción de tumores potencialmente curables.

La especificidad es la probabilidad de que una persona sin enfermedad tenga un resultado negativo. El valor exacto no puede ser conocido con exactitud por la misma limitación que adolece la sensibilidad, es decir, no se operan las próstatas aparentemente benignas. Si la especificidad de un marcador tumoral fuera perfecta no habría lugar para la realización de biopsias. Esto podría ser así en el caso de que el marcador determinara la célula de origen tumoral, distinguiendo tumores primarios de los secundarios y los epiteliales de los estromales. Así mismo debe proporcionar información sobre el pronóstico del tumor encontrado, expresar información sobre su volumen, diferenciación celular y posibilidad de haberse diseminado localmente o haber dado metástasis a distancia.

Monitorización: En pacientes que han seguido cualquier forma de tratamiento del CP, un marcador ideal debería tener una vida media lo suficientemente corta para definir si el tratamiento empleado ha sido curativo. Debe alcanzar un nivel indetectable tras la curación y nunca debe volver a aumentar en ausencia de enfermedad. El fracaso para conseguir un valor indetectable de marcador se debe interpretar como persistencia de la enfermedad y la positivización tras un periodo de

tiempo debe indicar recurrencia mucho antes de que la progresión clínica sea evidente.

A tributos propios del marcador: Se requiere un alto grado de reproductibilidad si pequeños cambios en la concentración del marcador tienen significado clínico. Su nivel ha de mantenerse invariable frente a diversos factores que no se relacionan directamente con el cáncer tales como edad, actividad física o sexual, enfermedad coexistente, drogas o reactividad cruzada con otras sustancias. El marcador debe estar libre de variaciones circadianas, por manipulación transrectal o uretral. En cuanto a la determinación cuantitativa del marcador, ésta ha de hacerse por medios automatizados para evitar al máximo el error humano. Es también necesaria una prueba que determine rápidamente los valores del "test" y cuyo costo no sea elevado. Finalmente la prueba para determinar la concentración del marcador ha de ser fácilmente aceptada por la población, es decir se debe basar en una determinación fácil de obtener y no dolorosa. Los candidatos idóneos son la sangre y la orina pero debido a la variabilidad de las sustancias en esta última se suele utilizar el suero de los pacientes obtenido mediante venopunción.

IV.1.12. Fosfatasa acida prostática en el diagnostico del cáncer de próstata.

Las Fosfatasas ácidas (FA) son un grupo de enzimas capaces de hidrolizar ésteres del ácido ortofosfórico en un medio ácido. En el varón fueron identificadas por primera vez en los eritrocitos en 1924 167 en la orina en 1925 84 y en el hígado y bazo en 1934 76. Posteriormente se evidenció que el eyaculado humano y la próstata 149 eran ricos en FA la cual eran similar a la de origen urinario. Estos descubrimientos fueron confirmados por Gutman y cols." y desde 1936 a 1942 este grupo se dedicó a estudiar exhaustivamente la fosfatasa ácida y establecer su significado clínico en las enfermedades humanas. La FA se encuentra de forma abundante en la próstata humana aunque sus valores son indetectables antes de la adolescencia. Su concentración está sujeta a influencia hormonal y puede ser inducida por la administración de testosterona pero no de estradiol. Pronto se llegó a la conclusión que la FA sérica se incrementaba en pacientes con CP, especialmente en aquellos que presentaban metástasis óseas. Se postuló que el mecanismo que

favorecía el incremento de la concentración sérica de este marcador se debía al paso a la circulación general a través de capilares sanguíneos y vasos linfáticos invadidos por el tejido neoplásico metastático.

En 1941 Huggins y Hodges¹ confirmaron las investigaciones previas y definieron que el crecimiento del epitelio prostático tanto normal como maligno se encontraba bajo control hormonal. El tratamiento con antiandrógenos, bien en forma de estrógenos, bien eliminando la testosterona por castración disminuía la actividad del carcinoma prostático y reducía la actividad de la fosfatasa ácida prostática (FAP). Esto dio pie al uso del marcador como sistema de monitorización en pacientes con enfermedad diseminada en los que se comenzaba tratamiento con antiandrógenos y dio los fundamentos para el moderno tratamiento hormonal para el CP.

El grupo de enzimas denominado Fosfatasa ácida (FA) se ha detectado en suero, plaquetas, leucocitos, bazo, hígado, osteoclastos y en epitelios glandulares de estómago, colón, mama y próstata. De ahí los esfuerzos en caminados a separarla mediante su movilidad electroforética en isoenzimas. De los seis obtenidos²⁸⁸ la concentración más alta en el tejido prostático adulto corresponde a la isoenzima 2A (más del 90 por ciento del total de la PAP), un pequeño porcentaje a la 4 y de las 2B solo hay vestigios.

En la próstata la FAP es producida exclusivamente por las células epiteliales que recubren los acinos, y bajo condiciones fisiológicas, es secretada directamente al sistema de conductos prostáticos. Sus valores pueden aumentar amén de otras patologías extraprostáticas en la hiperplasia prostática benigna obstructiva, el infarto prostático y el CP²¹ El incremento de la FAP sérica ligada a estas circunstancias es la consecuencia de la combinación de varios mecanismos. Cuando crece el adenoma o el carcinoma prostático, los conductos prostáticos adyacentes son comprimidos, ocasionando una obstrucción del flujo de la secreción de los acinos prostáticos. Al aumentar la presión en los conductos obstruidos, se produce una retrodifusión de la de la FAP hacia los capilares y los linfáticos a través del parénquima. Otra fuente de FAP son las células neoplásicas desorganizadas que forman acinos irregulares que no comunican con los ductos normales y se vale también de la retrodifusión a través del parénquima. Es decir, la ruptura de las

barreras fisiológicas que conducen la FAP por los cauces normales de secreción y la vierten a la circulación origina un incremento de su nivel sérico.

IV.1.12.1. Métodos de determinación

Con la intención de determinar lo más fiablemente los niveles de las isoenzimas de FA producidos por la próstata, evitando la interferencia de aquellas secretadas por otros tejidos corporales, se han descrito cinco métodos de detección de FAP en el suero sanguíneo. Estos métodos se basan en el estudio enzimático, contraelectroforesis, radioinmunoensayo y estudios con enzimas monoclonales inmunoradiométricos e inmunoenzimométrico. De todos estos métodos el más fiable para la determinación de la FAP es el método enzimático 268 pues, aunque su sensibilidad es algo inferior que con las otras técnicas, es el más específico a la hora de detectar enfermedad metastásica ósea. Dicho método se basa en la incubación del suero del paciente a pH ácido en un sustrato de fosfato orgánico midiendo la liberación de fosfato o de un tinte orgánico incorporado al sustrato para determinar la actividad enzimática de la PAP. La inespecificidad de este método ha requerido el uso de sustratos que sean hidrolizados preferentemente por la FAP tales como la timolftaleína monofosfato sódica 224 o inhibidona específicos de las diferentes enzimas tales como el L-tartrato. El cual produce la inhibición casi completa (95 por ciento) de la fracción prostática por lo que se considera específico de la próstata.

A pesar de las variaciones de los distintos métodos de determinación existen problemas básicos, inherentes a las características del marcador que condicionan el uso de la FAP en el diagnóstico del CP. Estos problemas incluyen la reactividad cruzada con fosfatasas ácidas de otros tejidos, sus variaciones diurnas, la elevación por manipulación prostática y la complejidad del manejo de la muestra derivados de la inestabilidad enzimática.

IV. 1.12.2. Aplicaciones clínicas de la FAP en la era del APE

El papel principal de las determinaciones de la FAP en el momento actual, con la facilidad de determinación del APE, sería para la identificación de pacientes con CP

clínicamente localizado que no serían candidatos a una cirugía radical debido a la alta probabilidad de tener un estadio C o D al tener un resultado positivo. Si es normal su determinación no añade ninguna información pues no descarta la diseminación local o a distancia. Esta posición es cada vez menos defendida ante la reciente actitud agresiva del tratamiento quirúrgico que aborda los estadios C y D1.

Las elevaciones de la FAP se correlacionan claramente con el estadio de la enfermedad. Las elevaciones de la FAP ocurren en un 12 por ciento de los pacientes con estadio A clínico, 15-20 por ciento de los que presentan estadio 8, 29—38 por ciento con estadio C y 60-82 por ciento con estadio D. Este marcador no es válido para el screening y detección precoz del CP por las siguientes razones:

- Da valores normales frecuentemente en los estadios bajos de la enfermedad.
- Existe una alta tasa de falsos positivos (baja especificidad) debido de los problemas del "test" antes mencionados
- Una FAP elevada tiene únicamente un valor predictivo positivo del 5 por ciento en e) diagnóstico del GP.
- Si la FAP se encuentra elevada existe una alta probabilidad de existir enfermedad metastásica.

El APE es superior a la FAP para el diagnóstico, screening y monitorización del CP. Incluso y aunque existan en el momento actual tres ensayos para determinar el APE, existe menos confusión para interpretar sus resultados que para la FAP. Si a estos añadimos la escasa disponibilidad del método enzimático de ROY, el más específico para determinar los valores de FAP, se puede afirmar que son pocos los urólogos que siguen pidiendo determinaciones de FAP en sus enfermos con CP.

IV.1.13. El APE como marcador tumoral:

IV. 1.13.1. APE historia y características fundamentales

El APE se identificó por primera vez en el plasma seminal en 1971 ¹²¹ reconociéndolo como una «gamma-seminoproteína». Posteriormente Li y Beling la aislaron y purificaron. En 1978, Sensabaugh, caracterizó esta proteína específica del semen y la denominó "p 30" ya que su peso molecular era aproximadamente de 31.000 daltons. En 1979 Wang aisló un antipéptido tisular específico de la próstata y lo

llamó «antígeno específico prostático» (APE). Posteriormente estos mismos autores concluyeron que esta proteína tisular era inmunológicamente idéntica a la encontrada originariamente en el plasma seminal. En 1980 Papsidero y cols⁹ desarrollaron un «test» serológico para cuantificar el APE suero humano.

El APE es una glicoproteína de 33-34 kD, codificada en un gen de 6 KB. Compuesto por cuatro intrones y cinco exones y localizado en el cromosoma 19 166,211. Está compuesto en un 93 por ciento por una cadena de aminoácidos, que aparece como única banda en electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida; el 7 por ciento restante lo componen cuatro cadenas laterales de carbohidratos.

El peso molecular del APE en suero es de 90-100 kD, estimado por filtración en gel, sugiriendo que el APE se debe polimerizar y/o unir a otras proteínas del suero. El complejo APE -alfa 1 antitripsina (80-90 kD) es la forma predominante de APE en el suero, mientras que la forma libre supone menos del 30 por ciento del total y se desconoce si se trata sólo de un zimógeno o de la forma funcional del APE. El APE puede también formar otro complejo estable con la alfa-2-macroglobulina (alfa2M). El complejo resultante (25-50 kD) es muy minoritario e impide la exposición de epitopos del APE puesto que la alfa2M encierra la enzima diana en una estructura que toma inaccesible al APE en condiciones no desnaturizantes. El 70 por ciento se encuentra en forma activa. Esta alta tasa de actividad es consecuencia de la carencia de cantidades suficientemente grandes de inhibidores de proteasas séricas en el semen, para asegurar la regulación de la actividad del APE sobre una base equimolar.

La molécula del APE tiene 240 aminoácidos, en el extremo N-terminal tiene una isoleucina y en el C-terminal una prolina, y su serina-186 le sirve como punto de unión al sustrato. Su secuencia de aminoácidos coincide en un 78 por ciento con la calicreina glandular humana, en un 56 por ciento con el factor de crecimiento nervioso gamma, en un 53 por ciento con la proteína fijadora del factor de crecimiento epidérmico y en menor grado con otras proteínas séricas, sugiriendo por tanto un origen común. No obstante, los determinantes antigénicos del APE son exclusivos y no presentan reacciones cruzadas con estas proteínas de secuencia homóloga. Existen en su molécula dos epitopos específicos de la próstata humana,

que se han podido identificar por anticuerpos monoclonales 6. El punto isoeléctrico del APE purificado de tejido prostático o del líquido seminal es 6,9.

En el líquido prostático parece sufrir una degradación y los fragmentos resultantes se identifican con anticuerpos frente al APE. Los más importantes tienen un peso molecular de 18 a 30 kD y un punto isoeléctrico de 6,5 a 8,8. El fragmento de 30 kD es el grupo proteico principal y probablemente la forma más estable del APE en el líquido prostático; mientras que los fragmentos de 27-29 kD y 18-24 kD son los productos finales de la digestión del APE en el líquido prostático.

El APE tiene actividad proteolítica similar a la tripsina y quimiotripsina. Es el responsable de la disolución del gel formado durante la eyaculación, mediante la proteólisis de las proteínas mayores a seminogelinas 1 y U y fibronectina soluble, con la consiguiente licuefacción del eyaculado y la liberación de espermatozoides progresivamente móviles.

IV.1.13.2 Localización del APE

El APE está localizado en las células epiteliales de los conductos y acini prostáticos, concentrado en el citoplasma apical, no en el núcleo ni en los componentes intranucleares. Se libera «in vitro» en el sobrenadante de cultivos de células de CP, e «in vitro» en el suero de ratones inoculados con estas mismas células. La concentración del APE es similar en la próstata normal, en la hiperplásica y en la maligna, y se ha estimado en 95 ng/ml/mg de tejido. Se detecta en el 100 por ciento de los casos de hipertrofia benigna, de CP y de sus metástasis, aunque su detección varía de una célula a otra, entre distintas áreas y de tumor primario a metastásico. Así mismo se ha demostrado la presencia de APE en las secciones y concreciones prostáticas.

A nivel ultraestructural, Warhol y Longtine lo estudiaron en tejido de hiperplasia benigna y carcinoma, observando que a diferencia de la PAP, el APE no se encuentra en los lisosomas. Es sintetizado por el retículo endoplásmico rugoso, se almacena en vesículas y vacuolas, liberándose a la luz glandular por exocitosis. En los adenocarcinomas está presente de forma irregular en las secreciones luminales, pero la tinción es similar en tejido de hipertrofia benigna que en ellos.

El epitelio prostático es el único que sintetiza APE 271. Esta especificidad se confirma mediante el empleo de anticuerpos monoclonales⁹⁷. Sin embargo algunos tejidos no neoplásicos han demostrado algún grado de reactividad para el APE, tales como:

- Pólipos uretrales benignos de tipo prostático
- Células aisladas de adenocarcinoma de vejiga urinaria.
- Teratoma ovárico con tejido prostático.
- Glándulas parauretrales de Skene benignas y con adenocarcinoma
- Vestigios de uraco, con tinción focal, asociado a la posibilidad de que el epitelio conserve su pluripotencia.
- Células acinares no mucosas de las glándulas anales normales en el hombre, no en mujeres como característica de un epitelio derivado de la cloaca
- Saliva y glándula parótida

No obstante, en todos estos casos en que se detecta por tinción la síntesis irregular de APE, habría que distinguir cuidadosamente entre las verdaderas tinciones positivas y las inespecíficas de fondo.

Recientemente Qiu y cols. Observaron que el APE y su RNAm se expresaban de manera diferente en los tejidos prostáticos observados. En los tejidos benignos se encontraba en altas concentraciones con distribución uniforme, mientras que en los tumores la tinción era heterogénea y menos intensa.

IV.1.13.3. Distribución del APE

El APE está distribuido de forma bimodal por edades. Se ha observado que su concentración es alta en el nacimiento, disminuye a los seis meses de edad, desaparece de los 12 meses a los 10 años y vuelve a aumentar a partir de esta edad hasta que se alcanza la maduración completa de la próstata. Estas fases comprenden períodos similares a los de secreción de testosterona y por ello se cree que tengan dependencia hormonal²⁵² tal como ocurre con las calicreinas.

La tinción para APE difiere de la de la PAP en las siguientes características:

1. Los niños prematuros y a término de 0-3 meses demuestran más tinción de PAP en las glándulas periféricas que en las centrales.

2. No existe tinción de APE entre los 12 meses y los 10 años.
3. A los 10 años, el APE reaparece más lentamente que la PAP.

En el tejido del CI existen grandes variaciones en el contenido de APE. Mediante técnicas inmunohistoquímicas se ha observado que la presencia del APE parece correlacionarse mejor que la de la PAP con el grado de diferenciación tumoral, resultando en menor porcentaje de tinción en los casos menos diferenciados (grados de Gleason más altos). Únicamente el 57 por ciento de los tumores con Gleason 10 se tiñen, siendo la tinción focal en la mayoría de los casos. Así la ausencia de tinción en un tumor pobremente diferenciado no descartaría inequívocamente la posibilidad de un CP. Esta relación con el grado histológico ha sido confirmada por distintos autores. Morote y cols. Informaron de unas concentraciones menores de 1 mg/g de proteína en el 22 por ciento de los cánceres bien diferenciados, el 33 por ciento de los moderadamente diferenciados y 67 por ciento de los anaplásicos. No obstante aunque una glándula de tumor indiferenciado puede ser inmunohistoquímicamente negativa para el APE, siempre contiene su RNAm aunque sea en cantidades pequeñas. Esta disminución de la expresión de APE puede deberse a una alteración de la transcripción genética o a la pérdida de estabilidad del ARNm

IV.1.13.4. Secreción del APE

Normalmente el APE es segregado a la luz de la glándula prostática desde donde pasa al plasma seminal alcanzando concentraciones muy elevadas (0,24-5,50 mg/ml). El paso a la sangre se produce por:

- Pérdida de la capacidad de excreción hacia la luz acinar.
- Obstrucción y pérdida de la estructura ductal normal.

Los niveles séricos de APE no están relacionados con su expresión tisular por lo que las elevaciones en pacientes con CI no se deben a una mayor expresión por el tumor.

Algunos datos sugieren que la expresión del APE está bajo control de los andrógenos:

- Su distribución por edades siguiendo los niveles de testosterona.

- Los genes de la calicreina son andrógeno-dependientes demostrado en las proteínas de la rata.
- Los niveles de APE en pacientes con HBP tratados con antiandrógenos están relacionados con la testosterona sérica.
- En pacientes con CP metastásico bajo tratamiento hormonal se han observado niveles normales de APE a pesar de existir progresión de la enfermedad, indicando una disminución de su expresión sin la relación con la actividad tumoral.
- En la línea celular de CP LNCaP se induce la expresión del ARNm del PSA mediante un andrógeno sintético y DHT a través del receptor androgénico 289

IV.1.13.5. Excreción del APE

En hombres jóvenes sanos, el APE se acumula en la uretra entre las micciones y es eliminado con la primera porción de la orina. En general, se observa una variación a lo largo del día en la concentración urinaria del APE, con valores más altos al final del día o tras la eyaculación. Estas concentraciones pueden oscilar entre 27 y 496 ng/ml.

Las mujeres y los niños prepúberes excretan niveles indetectables de APE, aunque en aquellas se han encontrado valores de 0,4 ng/ml en relación con el coito reciente.

En pacientes con hipertrofia benigna prostática, su excreción es mayor que en los hombres jóvenes, con una media de 2 16-389 ng/ml, sin relación con el tamaño prostático.

En el CP, los niveles son inferiores a los de la hipertrofia benigna y disminuyen más tras el tratamiento hormonal. El descenso de los niveles urinarios acompañado de niveles séricos elevados podría indicar buena respuesta prostática al tratamiento sin evidenciarse respuesta a nivel de las metástasis 81.

IV.1.13.6. Eliminación del APE sérico

En estudios realizados en pacientes que sufrieron prostatectomía radical se ha observado que el PSA se elimina del suero siguiendo un patrón logarítmico bifásico:

- Primera fase que comprende desde el momento de la prostatectomía hasta las 6 horas después de la operación. La eliminación del APE es rápida con una vida media de $12,6 \pm 19,7$ horas.
- Segunda fase en la que aumenta su vida media a $2,2 \pm 0,8$ días, siendo el determinante principal de la eliminación del APE, ya que tiene efecto como mínimo a las 12 horas después de la intervención. En la mayoría de los enfermos operados el APE es indetectable a los 14 días.

No se ha observado excreción de APE en orina obtenida a través de nefrostomía, ni disminución de sus niveles séricos después de hemodiálisis, por lo tanto, el riñón no parece intervenir en la eliminación del APE del suero, pudiendo ser degradado en el hígado.

La vida del APE se ha calculado en pacientes operados de prostatectomía radical con diferentes resultados según los distintos autores:

- $2,2 + 0,8$ días
- $3,15 \pm 0,09$ días
- $45,5 + 4,9$ horas

IV.1.13.7. El APE como marcador tumoral del cáncer de próstata

Hasta la fecha se han realizado varios estudios encaminados a la detección precoz del CP, y en todos ellos se ha constatado la elevada eficacia del APE, asociado o no al TR. La determinación sérica del APE y el TR se han convertido en los elementos que componen la primera línea de actuación en el algoritmo del diagnóstico precoz del CP, permitiendo la realización de biopsias sextantes ecodirigidas para confirmar la existencia de tumor en caso de que el marcador alcance valores patológicos. La aplicación de este algoritmo ha demostrado, en población Americana de más de 50 años, que un 15 por ciento de los varones sometidos a estudio tenían un nivel sérico de APE por encima de 4 ngr/ml., un 15 por ciento tenían TR sospechoso y un 26 por ciento presentaban una de las dos pruebas alteradas. Sin embargo sólo se confirmó CP en el 23 por ciento de las 1.167 biopsias.

El hecho de que exista un gran solapamiento en los niveles de PSA de pacientes potadores de HBP y GP localizado, en especial cuando los niveles del marcador son inferiores a 10 ngr/ml 100. Por este motivo en los últimos años se han desarrollado nuevas fórmulas, basadas todas ellas en la cuantificación del PSA y relacionándola con variables no tumorales que pudieran modificar los niveles del marcador. En definitiva todos estos intentos pretenden aumentar la especificidad del marcador con el objetivo de reducir el número de biopsias no confirmativas de cáncer, manteniendo una tasa de detección similar. Sobre este aspecto se hablará detalladamente en la discusión del presente trabajo con lo que se podrá hacer una comparación exhaustiva con nuestros resultados.

IV. 1.14. Estadiaje del cáncer de próstata

La práctica de intentar dividir los casos de cáncer en distintos grupos según su estadio surge del hecho probado de que las tasas de supervivencia para la enfermedad localizada son mejores que en los casos en que la enfermedad se han extendido más allá del órgano de origen. Estos casos eran denominados tradicionalmente precoces o tardíos. En los años 60 se realizaron múltiples esfuerzos en desarrollar una clasificación de la extensión del CI, en un intento de eliminar la ambigüedad a la hora de comparar la experiencia de los distintos grupos en orden a protocolizar mejores métodos de diagnóstico y tratamiento.

Los sistemas de estadiaje presentan varias características conceptuales similares a los de gradación. Al ser una medida de la conducta biológica previa pueden indicar una posible respuesta posterior la cual entre estadios extremos es bastante precisa (enfermedad metastásica vs. Neoplasia in situ) mientras que la comparación entre estadios intermedios es menos fiable. El estadiaje es fundamentalmente una práctica clínica (a diferencia de la gradación que es patológica) basada en el TR, determinaciones séricas y estudios radiológicos. Se considera subjetiva y requiere una gran experiencia y habilidad por parte del médico. El estadiaje clínico de la enfermedad tiende a reflejar la actual capacidad del tumor mientras que el grado patológico tiende a indicar la potencial conducta de la enfermedad.

Existen dos sistemas de estadiaje ampliamente difundidos por todo el mundo. El primero es el sistema de Whitmore modificado, de amplio uso en la comunidad americana de tal manera que también es conocido como el sistema urológico Amencano.

IV.1.15. Sistema de clasificación de whitmore

IV.1.15.1. Estadio a:

- Hallazgo incidental realizado por el patólogo:
a1: tres o menos focos bien diferenciados
a2: más de tres focos o forma difusa o tumor pobremente diferenciado

IV.1.15.2. Estadio b:

- Clínicamente palpable y confinado a la glándula prostática
b1: menos de dos cm. y afectando únicamente a un lóbulo
b2: más de 2 cm. o afectación difusa de un lóbulo
b3: afectación de ambos lóbulos.

IV.1.15.3. Estadio c:

- Extensión local sin evidencia de metástasis
c1: mínima extensión extracapsular no fijo.
c2: gran diseminación local, fijo.

IV.1.15.4. estadio d:

- Carcinoma metastasico
d1: afectación de ganglios linfáticos por debajo de la bifurcación aórtica.
d2: afectación ganglionar por encima de la bifurcación aórtica y/o metástasis en otros lugares.

Posteriormente tres organizaciones con mayor responsabilidad en el mundo de la oncología, la AJCC (American joint comitee of cancer), UICC (Union international contre le cáncer) y la EORTC (European organization of research in the treatment of cáncer) han coordinado sus esfuerzos para consensuar un único sistema que

combine los conceptos tradicionales con los recientes avances técnicos en el diagnóstico del cáncer de próstata.

Sistema internacional de clasificación del CP

T: Tumor primario

Tx: No se puede asegurar la existencia del tumor primario.

TO: No evidencia de tumor primario.

T1: Tumor no detectado clínicamente por palpación o imagen.

T1 A: Tumor incidental en menos del 5 por ciento del tejido reseado.

T1 B: Tumor incidental en más del 5 por ciento del tejido reseado.

T1 C: Tumor no palpable identificado por biopsia (Ej. por elevación del APE) (*)

T2: Tumor intraprostático diagnosticado por palpación o por imagen.

T2A: El tumor afecta a la mitad o menos de un lóbulo.

T2B: Tumor que afecta a más de la mitad de un lóbulo.

T2C: Tumor que afecta a ambos lóbulos.

T3: Tumor extraprostático. (<~)

T3A: Extensión extracapsular unilateral.

T3B: Extensión extracapsular bilateral.

T3C: Afectación de vesículas seminales,

T4: Tumor fijo o que invade estructuras vecinas.

T4A: Invasión de cuello vesical, esfínter externo o recto.

T4B: Invasión de músculos elevadores y/o fijo a la pared pélvica.

(*) El tumor descubierto en uno o ambos lóbulos por biopsia prostática pero no detectado por palpación o imagen se clasifica como TIC.

(**) La invasión del ápex prostático o la cápsula (pero no más allá) se clasifica como T2.

N: Ganglios linfáticos regionales

NX: No se puede asegurar que exista afectación linfática.

NO: No existe afectación de ganglios linfáticos.

N1: Afectación de un único ganglio de 2 cm. o menos.

N2: Invasión de un único ganglio de 2 a 5 cm. o de varios inferiores a 5 cm.

N3: Invasión de un ganglio mayor de 5 cm.

M: Metastasis a distancia

MX: No se puede asegurar la existencia de metástasis.

MO: No existencia de metástasis.

M1: Existencia de metástasis a distancia.

M1A: Metástasis ganglionares no regionales.

M1 B: Metástasis óseas.

M13: Otras metástasis.

G: Grado histopatológico

GX: No se puede asegurar el grado histopatológico.

G1: Bien diferenciado.

G2: Moderadamente diferenciado.

G3: Pobremente diferenciado o indiferenciado.

El valor del TR, la ECOTR y el APE han sido ya ampliamente discutidos en esta Introducción. El Cf presenta como ventajas su buena resolución espacial y como inconvenientes la necesidad de utilizar contrastes. Su utilidad a la hora de evaluar el estadiaje local definiendo la afectación de vesículas seminales o la ruptura de la cápsula prostática es controvertida y su eficacia no suele ser a la de la ECOTR. El CT es capaz de detectar cambios de tamaño ganglionar, pero no siempre los ganglios tumorales se asocian con un volumen incrementado. Debido a que en el 2-3 por ciento de los tumores estadio T1 se encuentran metástasis y en el 5-10 por ciento de los T2, antes de la prostatectomía se realiza una disección ganglionar radical acompañada de un examen histológico extemporáneo de los cortes criopreservados.

La RMN está aún en fase de evaluación. Es un medio capaz de aportar un buen contraste tisular y permite obtener, además, imágenes tridimensionales de la próstata.

Localmente, la posibilidad de diferenciar entre carcinoma y HBP no parece tan clara, por lo que su utilidad como elemento de diagnóstico inicial es cuestionable.

En la evaluación de extensión ganglionar, la RMN es superior al CT, siendo capaz de detectar ganglios de tamaño superior a 0,8 cm, aunque no puede distinguir entre

adenopatías inflamatorias y tumorales, La utilidad de la RMN es esencial en la evaluación del déficit neurológico en pacientes con CP avanzado para evaluar la posibilidad de compresión medular.

El uso de la linografía es muy escaso y solo en casos seleccionados se realiza linfadenectomía laparoscópica su descripción como método de estadiaje de neoplasia pelvianas se debe a Schuesdler en 1990. La ventaja fundamental de esta técnica reside en que posibilita evitar la laparotomía en caso de ganglios afectados.

La gammagrafía ósea se basa en la administración de radiotrazadores, los cuales se fijan en el esqueleto en relación directa a su situación metabólica local. Constituye la técnica más sensible y precoz para diagnosticar las metástasis óseas en el CF. Su problema es la baja especificidad, ya que lesiones no neoplásicas como la osteítis, artritis o la enfermedad de Paget dan una afectación indistinguible de la diseminación metastásica.

Existe un acuerdo, prácticamente unánime, sobre la utilidad e indicación del rastreo óseo como parte de la evaluación en pacientes con CP. Sin embargo, no están definidas sus pautas de utilización, proponiéndose la valoración de parámetros como el dolor o los niveles de marcadores para decidir el momento de repetir un rastreo óseo previamente negativo.

Dado que un 6 por ciento de los pacientes con CP presentarán metástasis pulmonares, la exploración radiológica de tórax es obligada en el estadiaje y el seguimiento.

De todo este abanico de posibilidades disponible pensamos que una pauta precisa de estadiaje del CP consiste en que tras la confirmación de la existencia de un CP por biopsia se debe realizar un cuidadoso TR y una ECOTR. Si se detecta alguna alteración en las vesículas seminales estas pueden ser biopsiadas en el mismo acto. Es necesario tener una determinación de APE basal previo a cualquier tipo de tratamiento ya que nos servirá como método para monitorizar la evolución de la enfermedad. Rutinariamente creemos conveniente realizar gammagrafía ósea aunque esta podría ser obviada en caso de APE inferior a 10 ng/ml y Gleason igual o inferior a 6. Esta aproximación permite con un alto índice de fiabilidad considerar un

tumor localizado, avanzado o metastásico en orden a decidir qué plan de tratamiento escoger.

A pesar de realizar el estadiaje de forma meticulosa y por personal entrenado, las pruebas clínicas y los métodos de imagen infraestadian el CP en un porcentaje cercano al 60 por ciento. En el momento actual no disponemos de un método preciso capaz de establecer la diferencia entre estadio T2 y T3 con la consiguiente frecuente aparición de márgenes positivos tras la realización de prostatectomía Radical. Allepuz y cols.⁴ Recomiendan la realización de biopsia de vesícula seminal en pacientes con estadio T2c o superior, y en los casos con estadios clínicos inferiores que presenten PSA igual o mayor a 20 ng/ml. y/o grado de Gleason igual o superior a 7.

En el futuro es posible que la aportación de los factores neuroendocrinos o la posibilidad de detectar metástasis por anticuerpos monoclonales aporté una mejor evaluación en el estadiaje preoperatorio de los pacientes con CP.

Diagnostico precoz del cáncer de próstata: ¿es realmente necesario?

El CP es un problema de salud pública en la mayoría de los países del mundo. Sin embargo, a pesar de su elevada incidencia y mortalidad hay muchas controversias sobre la necesidad de realizar un diagnóstico precoz. Estas se basan en varios argumentos:

1. El CP es una enfermedad con alta prevalencia en varones de edad avanzada en los cuales las expectativas de vida son limitadas por enfermedades no relacionadas con el tumor.
2. El CP es un tumor de lento crecimiento si lo comparamos con otras neoplasias tales como el cáncer pulmonar o el colorectal. El tiempo medio de progresión de CP localizado a metastásico es de 10-15 años y la media de supervivencia de los pacientes con metástasis oscila entre 24 y 36 meses.
3. Se han encontrado CP microscópicos en más de 50 por ciento de varones adultos. El hecho de que menos de un 25 por ciento de estos tumores sean significativos, ha llevado a la opinión de infravalorar el riesgo de progresión en pacientes con CP clínico.

4. Muchos cánceres detectados pueden ser tratados mediante observación y aquellos que en el momento del diagnóstico se encuentran avanzados son, en el momento actual incurables. Estos factores han llevado a la idea de que la mayoría de los pacientes mueren "con el CP y no de él" o como Willet Whitmore se pregunta ¿Es posible la curación en aquellos en que es necesaria?, ¿Es la cura necesaria en aquellos en que es posible?

Sin embargo existen opiniones encontradas que basan sus argumentos de defensa de estrategia de detección precoz en tres puntos:

1. Las expectativas de vida han aumentado notablemente por lo que se incrementa el periodo de "riesgo" en el que un varón puede morir por CP.
2. La incorporación del APE posibilita la detección de tumores en estadio precoz cuando todavía no han dado síntomas.
3. Existe un mejor conocimiento de la relación entre los CP incidentales detectados en autopsias y los CP clínicos habiéndose identificado ciertos factores (volumen tumoral, diferenciación...) que pueden predecir el riesgo de progresión.

Para llegar a una opinión válida sobre este aspecto de controversia es necesario revisar varios puntos sobre el CP.

V. HIPOTESIS

- Existe un vínculo entre la incidencia de carcinoma de próstata en pacientes con biopsia realizadas en CEMADOJA en noviembre 2011 / abril 2012 y su adecuación de las imágenes de ecografía.
- Hay relación en la incidencia de carcinoma de próstata y nivel de APE en paciente con estudios realizados en CEMADOJA en noviembre 2011 / abril 2012 y las imágenes de ecografía.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplido	Cuantitativa
Antecedente familiar	Referencia del paciente sobre el padecimiento de algún familiar de cáncer de próstata.	Sí No	Cualitativa
Procedencia	Zona geográfica de donde procede el paciente.	Distrito nacional, Cibao, Este, Sur, Extranjero.	Cualitativo
APE	Se refiere a la realización de prueba específica para conocer niveles de APE.	MGLDL	De razón
Hallazgos ecográficos	Se refiere a la realización de ecografía transrectal para conocer la característica imagenológicas prostática.	Diagnóstico ecográfico	Cualitativa

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó de un estudio prospectivo, exploratorio y descriptivo que se desarrollara a través de una encuesta transversal dirigida a pacientes sometidos a biopsia en el Centro de Educación Médica de Amistad Dominico Japonesa (CEMADOJA) bajo el procedimiento de estudio transrectal. La tesis se realizó en el lugar durante el periodo comprendido de noviembre 2011/abril 2012. (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

VII.2. Demarcación geográfica

El estudio tuvo como escenario geográfico el centro de educación médica de amistad dominico-japonesa. Este centro se encuentra localizado en la zona este del distrito nacional. Sus límites divisionales son al Norte la calle Osvaldo Bazil; al Este, Av. Albert Thomas; al Oeste la calle Federico Bermúdez y, al Sur la calle Federico Velásquez.

VII.3. Población y muestra

Se tomaron todos los pacientes, que se presentaron para la realización de la biopsia de próstata, por el procedimiento de estudio imagenológico por vía transrectal en el centro de educación médica de amistad dominico-japonesa en el periodo noviembre 2011/abril 2012.

VII.4. Criterios de inclusión

Se incluyó todos los pacientes que para el momento del estudio cumplían con los requisitos siguientes:

- a) Consentir y aprobar su participación en el estudio.
- b) Estar presente al momento del llenado del cuestionario.
- c) Procedimiento de la biopsia en CEMADOJA en el periodo comprendido del estudio.

VII.5. Instrumento de recolección de la información

Para la recolección de la información se diseñó un formulario estandarizado inspirado, en parte, en aportación del sustentante y algún colaborador.

El cuestionario está elaborado en formato 8 1/2 x 11, contiene preguntas cerradas y abiertas. Además de los datos personales de los pacientes, preguntas relacionadas con la edad, el estado civil y la procedencia. También informaciones relacionadas con la investigación del estado ecográfico y tumoral de la próstata, tales como: si se ha realizado ecografía transrectal, así como sobre la realización del APE, etc. (Ver anexo IX.2. Instrumento de recolección de la información).

VII.6. Procedimiento

En CEMADOJA se le realizó el cuestionario a todos los pacientes que serán sometidos a biopsia de próstata en el periodo noviembre 2011/abril 2012.

Las preguntas contenidas en este cuestionario serán realizadas por el sustentante, residente de último año de Imagenología de CEMADOJA, el cual se encargara de la recopilación de los datos en base al cuestionario antes llenado por los pacientes. El llenado del cuestionario se llevara a cabo en el periodo correspondiente a la investigación.

VII.7. Tabulación

Los datos obtenidos fueron sometidos a revisión y procesamientos, para lo cual se utilizara el programa de computación: Epí-info, versión 1.1.2. (Ver anexo IX.3. Costos y recursos).

VII.8. Análisis

Se realizó un análisis estadístico con los datos obtenidos, de donde se obtendrán frecuencias simples y las variables susceptibles de comparación se analizarán mediante el método de chi cuadrado (X^2). Estos datos se presentaran en un informe escrito, incluyendo, además tablas y gráficos de las informaciones más relevantes.

VII.9. Aspecto ético

En cuanto al aspecto ético se trato con dignidad al paciente, haciéndole saber que el llenado del formulario es voluntario y sin fines de lucro. Cuyos fines y propósitos del estudio se le hará saber al paciente no incluyéndose en el formulario nombre, lugar de residencia o procedencia así como preferencia sexual.

VIII. RESULTADOS

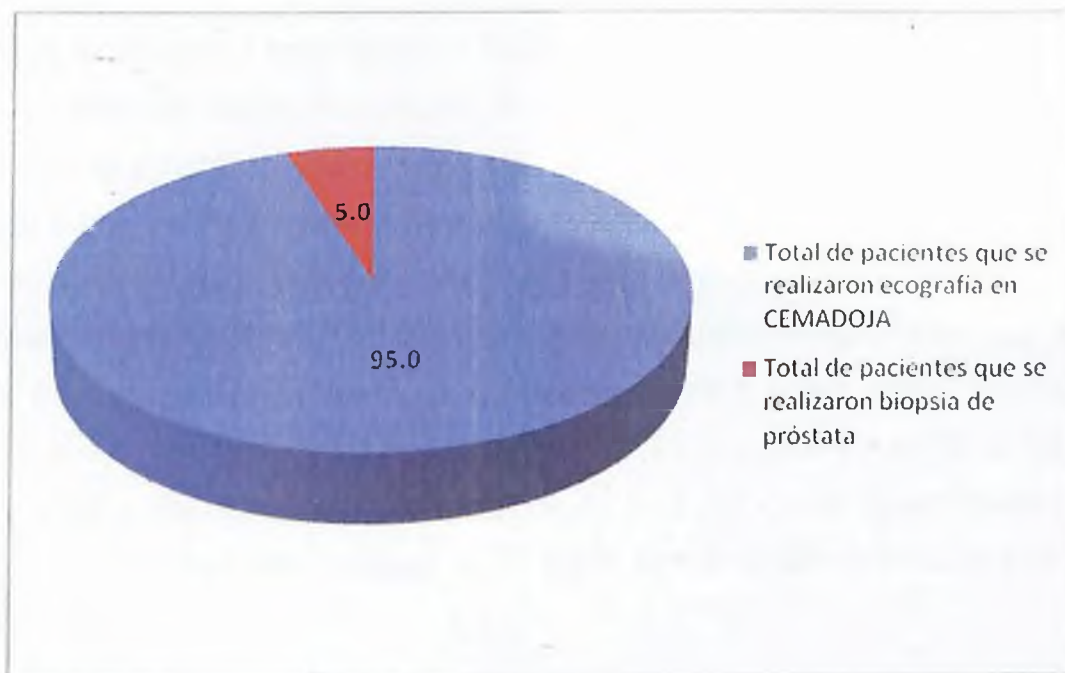
Cuadro 1. Incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía.

	Frecuencia	%
Total de pacientes que se realizaron ecografía en CEMADOJA	1,260	100.0
Total de pacientes que se realizaron biopsia de próstata	63	5.0

Fuente: Archivo de CEMADOJA.

Del total de pacientes que se realizaron ecografía en CEMADOJA 1,260 (100.0 %), el 5.0 por ciento se le realizó biopsia de próstata.

Grafico 1. Incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía.



Fuente: Cuadro 1.

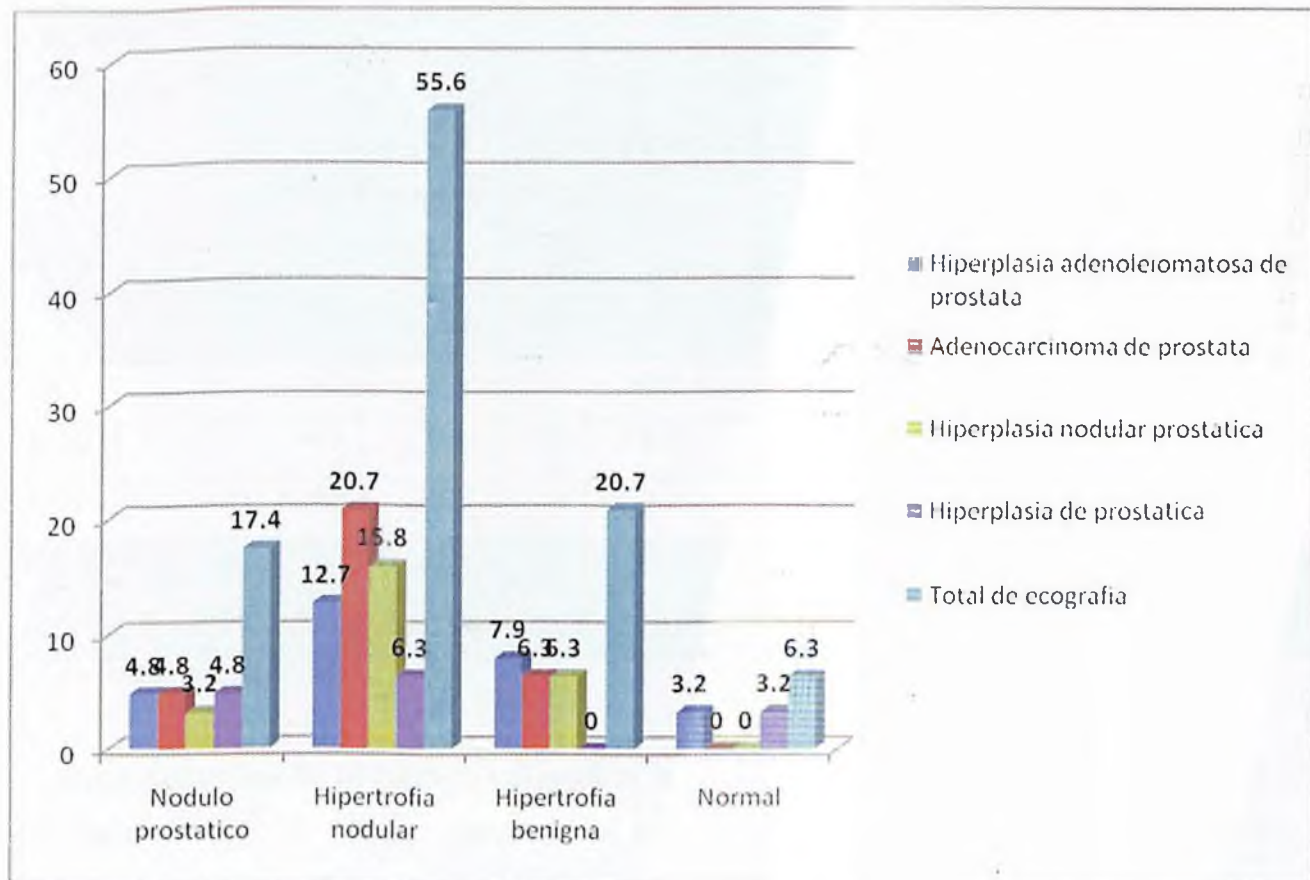
Cuadro 2. Incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía. Según ecografía transrectal.

Ecografía transrectal	Resultado de la biopsia								Total de ecografía	
	Hiperplasia adenoleiomatosa de próstata		Adenocarcinoma de próstata		Hiperplasia nodular prostática		Hiperplasia de prostática			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Nódulo prostático	3	4.8	3	4.8	2	3.2	3	4.8	11	17.4
Hipertrofia Nodular	8	12.7	13	20.7	10	15.8	4	6.3	35	55.6
Hipertrofia Benigna	5	7.9	4	6.3	4	6.3	0	0.0	13	20.7
Normal	2	3.2	0	0.0	0	0.0	2	3.2	4	6.3
Total	18	29	20	32	16	25	9	14	63	100.0

Fuente: Archivo de CEMADOJA.

Según la ecografía transrectal, la hiperplasia adenoleiomatosa de próstata tenía 12.7 por ciento de hipertrofia nodular, el 7.9 por ciento hipertrofia benigna, el 4.8 por ciento nódulo prostático y el 3.2 por ciento normal; el adenocarcinoma de próstata tenía 20.7 por ciento de hipertrofia nodular, el 6.3 por ciento hipertrofia benigna y el 4.8 por ciento nódulo prostático; la hiperplasia nodular prostática tenía 15.8 por ciento de hipertrofia nodular, el 6.3 por ciento hipertrofia benigna y el 3.2 por ciento nódulo prostático; la hiperplasia de prostática tenía 6.3 por ciento de hipertrofia nodular, el 4.8 por ciento nódulo prostático y el 3.2 por ciento normal; el total de la ecografía y los resultados de la biopsia fue de 55.6 por ciento hipertrofia nodular, el 20.7 por ciento hipertrofia benigna, el 17.4 por ciento nódulo prostático y el 6.3 por ciento normal.

Gráfico 2. Incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía. Según ecografía transrectal.



Fuente: cuadro 2.

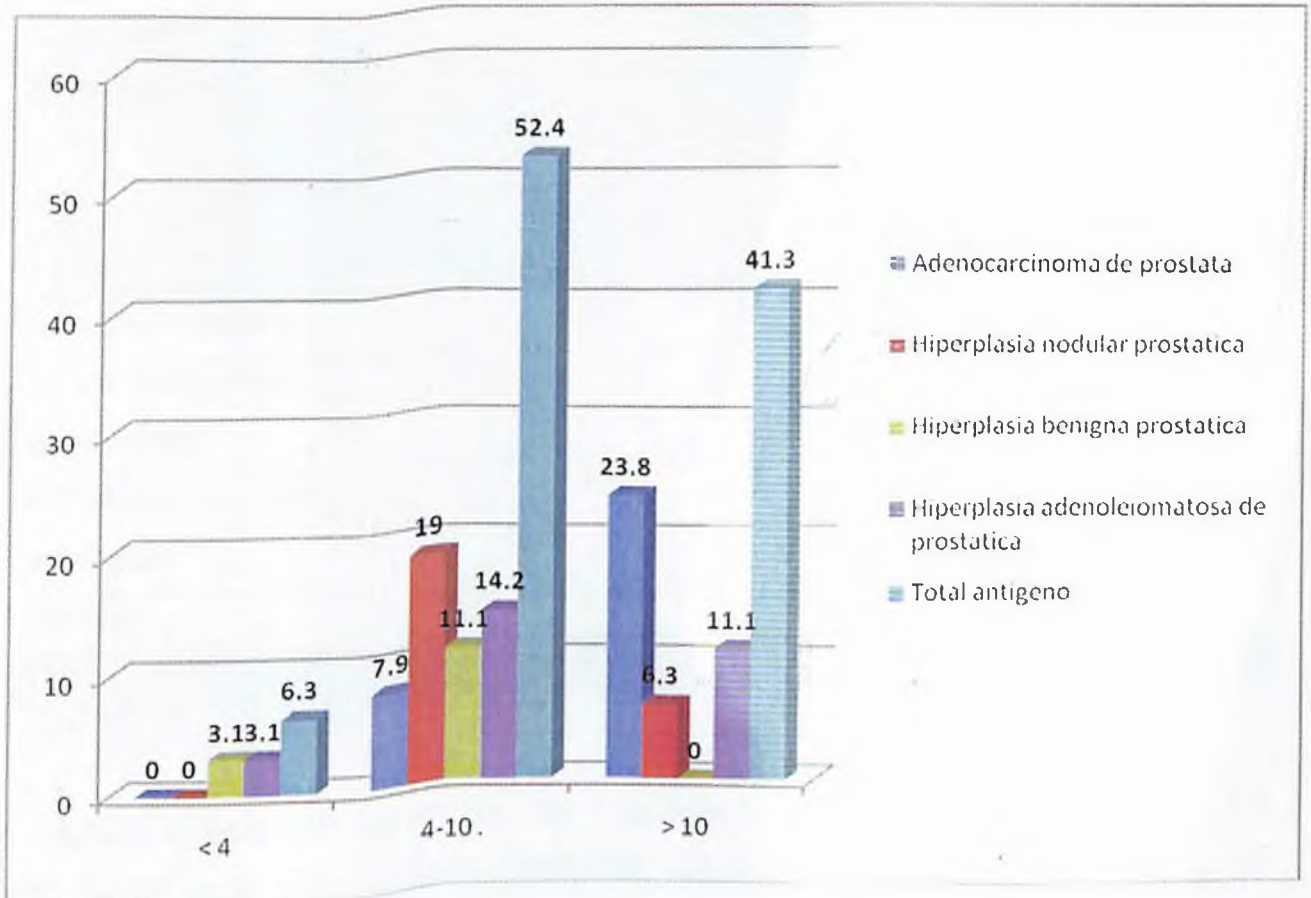
Cuadro 3. Incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía. Según antígeno prostático específico.

Antígeno prostático específico	Resultado de la biopsia								Total Antígeno	
	Adenocarcinoma de Próstata		Hiperplasia nodular prostática		Hiperplasia benigna prostática		Hiperplasia adenoleiomatosa de prostática			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
<4	0	0.0	0	0.0	2	3.1	2	3.1	4	6.3
4-10	5	7.9	12	19.0	7	11.1	9	14.2	33	52.4
>10	15	23.8	4	6.3	0	0.0	7	11.1	26	41.3
Total	20	31.7	16	25.3	9	14.2	18	28.4	63	100.0

Fuente: Archivo de CEMADOJA.

Según el antígeno prostático específico, el adenocarcinoma de próstata tenía 23.8 por ciento > 10 y el 7.9 por ciento 4-10; la hiperplasia nodular prostática tenía 19.0 por ciento 4-10 y el 6.3 por ciento > 10; la hiperplasia benigna prostática tenía 11.1 por ciento 4-10 y el 3.1 por ciento < 4; la hiperplasia adenoleiomatosa de prostática tenía 14.2 por ciento 4-10, el 11.1 por ciento > 10 y el 3.1 por ciento < 4; el total del antígeno y los resultados de la biopsia fue de 52.4 por ciento 4-10, el 41.3 por ciento > 10 y el 6.3 < 4.

Grafico 3. Incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados con biopsia realizada en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía. Según antígeno prostático específico.



Fuente: cuadro 3.

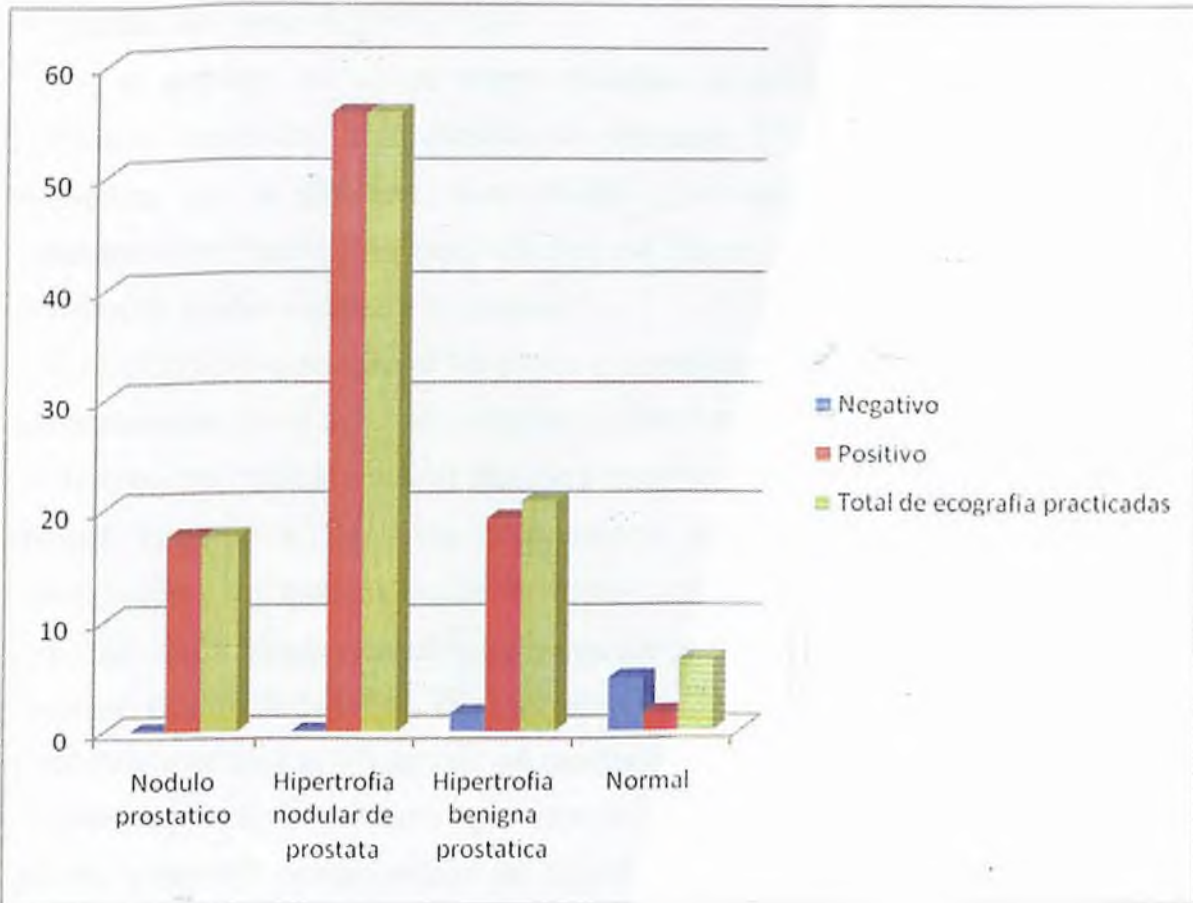
Cuadro 4. Incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía. Según ecografía transrectal.

Ecografía transrectal	Antígeno prostático específico				Total de ecografía practicadas	
	Negativo		Positivo			
	No	%	No	%	No	%
Nódulo Prostático	0	0.0	11	17.5	11	17.5
Hipertrofia nodular de próstata	0	0.0	35	55.5	35	55.5
Hipertrofia benigna prostática	1	1.6	12	19.0	13	20.6
Normal	3	4.8	1	1.6	4	6.4
Total	4	6.3	59	93.7	63	100.0

Fuente: Archivo de CEMADOJA.

Según la ecografía transrectal, los negativos tenía 4.8 por ciento normal y el 1.6 por ciento hipertrofia benigna prostática; los positivos tenía 55.5 por ciento de hipertrofia nodular de próstata, el 19.0 por ciento hipertrofia benigna prostática, el 17.5 por ciento nódulo prostático y el 1.6 por ciento normal; el total de la ecografía transrectal y el total de ecografía practicadas fue de 55.5 por ciento hipertrofia nodular de próstata, el 20.6 por ciento hipertrofia benigna prostática, el 17.5 por ciento nódulo prostático y el 6.4 normal.

Grafico 4. Incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía. Según ecografía transrectal.



Fuente: cuadro 4.

IX. DISCUSIÓN

La presente investigación nos ha permitido conocer la incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en el Centro de Educación Médica de Amistad Dominico Japonesa (CEMADOJA).

En el estudio se utilizó como pruebas la ecografía transrectal, el antígeno prostático específico y la biopsia de próstata. Si bien el antígeno prostático es específico de la glándula, sus niveles plasmáticos pueden incrementarse por procesos inflamatorios no neoplásicos; los falsos positivos originados por patología benigna, le restan validez a la prueba.

La ECOTR al igual que el TR es un procedimiento que depende de la subjetividad del explorador. Para ser completamente efectiva en el diagnóstico del CP el examen ha de basarse en la impresión obtenida durante la exploración a tiempo real, no en la imagen fotográfica. Por esta circunstancia el procedimiento que depende de la cualificación y del nivel de sospecha del explorador.

El uso de la biopsia ecodirigida aumenta la capacidad de detección en el caso de lesiones evidenciadas por TR, sin embargo el uso de la ECOTR en casos de próstatas normales al TR es menos alentador.

Debido a lo anteriormente encontrado en los resultados se puede abogar por el uso de la ECOTR como método de diagnóstico del CP para aquellos casos en que el TR o el PSA son sospechoso de patologías prostáticas.

Por esta razón el principal método de diagnóstico del cáncer de próstata ha sido durante años, el tacto rectal, sin embargo, por si solo su sensibilidad es limitada pues la neoplasia puede asentarse primariamente en zonas de difícil acceso al tacto y, por otra parte existen procesos benignos que pueden simular un tacto pétreo o casi pétreo como son las calcificaciones, los cálculos o ciertas áreas de fibrosis así como de la experiencia del urólogo que realice la evaluación por lo que es importante pensar en la ECOTR.

Esto así porque en el trabajo muestra que un 32 por ciento presento adenocarcinoma de próstata, lo que resulta de preocupación ya que es bastante significativo.

No obstante pocos de los pacientes estudiados cuentan con algún familiar que ha padecido cáncer de próstata 5 por ciento, por tal motivo muchos acudieron a la evaluación médica con el urólogo tardíamente y posterior mente referido a nuestro centro.

En cuanto a la edad pudimos observar que los pacientes con mayor edad, presentaron mayor incidencia del carcinoma prostático, parámetro ya demostrado.

En esta investigación, la interpretación de los resultados debe ser cuidadosa. Por lo tanto, los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las pruebas deben ser considerados cercanos a la realidad, pero no exactos.

Los resultados obtenidos en la presente investigación, indican que el cáncer de próstata debe ser abordado como un problema de salud pública, toda vez que 20 de cada 63 hombres entre 40 y >71 años estudiados presentarían esta patología (o sea 1 de cada tres). En este sentido, sería conveniente realizar estudios que permitan evaluar, el costo-beneficio que representa incorporar una prueba de tamizaje que permita hacer pesquisa precoz del cáncer de próstata en el examen de salud preventivo del adulto. La edad óptima de inicio del tamizaje, debe ser definida teniendo presente la evidencia científica que exista al respecto.

Para implementar pruebas de pesquisa precoz es necesario que los médicos de familia, así como a los médicos sonografistas y los imagenólogos que reciban una capacitación que les permita discriminar al tacto rectal y mediante la ecografía transrectal respectivamente, los casos que la glándula presenta características sugerentes de una neoplasia.

X. CONCLUSIONES

En la siguiente investigación de la incidencia de carcinoma de próstata en pacientes estudiados en CEMADOJA en noviembre 2011 abril 2012 y la adecuación de las imágenes de ecografía hemos obtenidos las siguientes conclusiones:

1. Del total de pacientes que se realizaron ecografía en CEMADOJA 1, 260 (100.0 %), el 5.0 por ciento se le realizó biopsia de próstata.
2. De los 63 pacientes estudiados el 32 por ciento presento como resultado en la biopsia adenocarcinoma de próstata.
3. Un 6.3 por ciento de los pacientes estudiados presentaban el antígeno prostático total inferior a los 4 ng/ML.
4. El 65 por ciento de los pacientes con adenocarcinoma de próstata presentaban como diagnostico ecográfico hipertrofia nodular prostática.
5. El 100 por ciento de los pacientes con adenocarcinoma de próstata presentaba un antígeno prostático elevado.
6. El rango general de edad de los pacientes con adenocarcinoma de próstata fue de 62-83 años.
7. El 62 por ciento de los pacientes estudiados con antígeno prostático superiores a los parámetros de referencias. Obtuvo resultados negativos para adenocarcinoma de próstata.
8. El 55.6 por ciento de los encuestados son solteros, 31.7 por ciento está casado, 11.4 por ciento unión libre y un 1.3 por ciento es viudo.
9. El 100 por ciento de los pacientes estudiados, no se habían realizado biopsia prostática anteriormente.
10. El 90 por ciento de los pacientes estudiados no tienen antecedente familiar de adenocarcinoma de próstata.
11. De los pacientes con adenocarcinoma de próstata solo el 15 por ciento presenta antecedente familiar de adenocarcinoma de próstata.

XI. RECOMENDACIONES

El presente estudio nos permite sugerir las siguientes recomendaciones:

1. Promover y difundir la importancia de la detección precoz del cáncer de próstata en nuestra población masculina mayor de 40 años.
2. El ministerio de salud pública y asistencia social debe equipar a los hospitales del país, para realizar los exámenes auxiliares necesario (PSA, ECOTR), para un diagnostico oportuno de cáncer de próstata.
3. Debe estimularse a la población masculina a la realización de tamizaje después de los 40 años.
4. Incluir dentro de los programas de orientación curricular, charlas donde se instruya acerca de los beneficios del tamizaje temprano y los perjuicios de la enfermedad.
5. Motivar estudios similares al nuestro, pero en los hospitales del interior, tomando como blanco principal, la población que habita en la zona rural, ya que no cuentan con los equipos necesarios para una adecuada evaluación.

Estas recomendaciones van pautadas además, por la relación de cáncer encontrada en este estudio la que guarda gran relación con la publicación de la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al CP. Su incidencia aumenta alrededor de un 3 por ciento anualmente y de forma paralela lo hace la mortalidad. La tendencia hacia el aumento de la incidencia puede deberse: al envejecimiento de la población, puesto que el CP ocurre con más frecuencia en pacientes ancianos; la mejora en las técnicas de diagnóstico lo cual posibilita la detección de tumores que en el pasado podrían haber pasado inadvertidos y al creciente interés y comportamiento más saludable por parte de la población.

XII. REFERENCIAS

1. Amendola MA, Munuera F, Casillas J. Próstata, vesículas seminales En: Pedrosa CS. Pedrosa diagnostico de imagen. 3ra ed, Madrid (España): Marban libros, S.L; 2009. 3. 219-283
2. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and H MR Spectroscopy. Radiographics 2004; 24: 167-180.
3. Oesterling JE. The origin and development of benign prostatic hyperplasia. J Androl 1991; 12 (6): 348-345.
4. Sánchez-Sánchez E. Nuevas aplicaciones del antígeno específico prostático en el diagnostico del cáncer de próstata [tesis doctoral]. Madrid: servicio de publicaciones, Universidad complutense Madrid; 1996.
5. Babinski MA, Chagas MA, Costa WS, Pereira MJ. Morfología y fracción del área del lumen glandular de la zona de transición en la próstata humana. Rev. Chil. Anat. 2002; 20(3): 255-262.
6. Leeson TS, Leeson CR y Paparo AA. Texto/atlas de histología, México, DF (México): McGraw-Hill interamericana; 1990: 660-1.
7. Historia de la urología (y II). Década de los 80 y 90: El antígeno prostático y el sildenafil. Academia biomeédica diQital. Abril-junio 2010 No.42. <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=94&n37&m=2&e=58>.
8. Yacoubi M. ¿Qué hay de nuevo sobre el PSA?. 2007: 123. <http://www.scielo.org.ar/pdf>.
9. Zabala M Alejandra, Meza G Carlos. Utilidad clínica de la relación antígeno prostático específico libre (psal)/ antígeno prostático específico total (psat) en el diagnostico de cáncer de próstata. Revista Médica de los Post Grados de Medicina UNAH VOL. No2 Mayo —Agosto 2007. <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2007/pdf/vol10-2-2007-14.pdf>.pag.156-158.
10. Zudaire Juan Javier. Manual de urología. Ed.Ariel, S.A 2002: 310
11. PSA LIBRE <http://www.raymundomotter.com.ar>.
12. Peña Leo Carlos J, Natera Ramírez Amaury A, Ferriras Montero Jenny, Baret Peralta Elizabeth, Furcal Aybar Mario. Correlación de los niveles de antígeno

- prostático específico, tacto rectal, sonografía prostática y diagnóstico histopatológico en el cáncer de próstata. *Unidad médica* Vol. 15 No. 1 Enero-Junio 2008: 65-66.
13. González Julio, Camarero Rosangel, Carrasquel Alexai, Castellanos Mario, Pelayo Tibisay, Gonzalez Dora. Niveles sericos de antígeno prostático específico libre total y kalikreina 2 en hombres de 40 a 70 años, consulta urológica, hospital universitario. http://salusonline.fcs.uc.edu.ve/agps_kalikreina.pdf. 2004: 34
 14. Gómez Veiga F., Ponce Reixa J., Barbagelata Lopez A., Fernández Rosado E. y González Martín M. Papel actual de antígeno prostático específico y otros marcadores en el diagnóstico del cáncer de próstata: nuevas técnicas diagnósticas. *Arch. Esp. Urol.*, 59, 10 (1.069-1.082), 2006. <http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v59n10/original13.pdf>
 15. Jiménez Morales Rubén Arturo. El dilema del antígeno prostático específico para cáncer de próstata de difícil localización. *Revista de especialidades médico —quirúrgicas.* Septiembre diciembre. vol.10.2005:20 http://redalyc.uaemex.mx/pdf/473/473_10304.Pdf
 16. Marks Sheldon. Cáncer de próstata: 39-40.
 17. Pagana kathleen Deska, pagana Timothy James. *Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio:*310
 18. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ (enero de 2003). "La biología del antígeno específico de próstata". *J. Clin. Oncol.* 21 (2) 383 a 91. Doi : [10.1200/JCO.2003.02.083](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.083). PMID [12525533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525533/).
 19. H Lilja (noviembre de 2003). "La biología del antígeno específico de próstata". *Urología* 62 (5 Suppl 1): 27-33. doi : [10.1016/S0090-4295\(03\)00775-1](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00775-1) . PMID [14607215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14607215/).
 20. AR Rao, HG Motiwala, OM Karim (enero 2008). "El descubrimiento del antígeno específico de próstata). *BJU: Int.* 101 (1 5-10 : [10.1111/1.1464-410X.2007.07138.x](https://doi.org/10.1111/1.1464-410X.2007.07138.x). PMID [17760888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17760888/).
 21. Catalona W, A Partin, Slawin K, M Brawer, R Flanigan, una Patel, Richie J, deKernion J, P Walsh, P Scardino, Lange P, E Subong, R Parson, Gftsior G, K

- Loveland, Southwick P (1998). "El uso del porcentaje de antígeno prostático específico libre para aumentar la diferenciación del cáncer de próstata de la enfermedad benigna de próstata: un ensayo clínico multicéntrico estudio prospectivo". JAMA 279 (19). 1542-7 doi: [10.1001fiama.279.19.1542](https://doi.org/10.1001/fiama.279.19.1542). PMID [9605898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605898/)
22. Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels-Must we find them. NEJM. 2004; 350: 2292-94.
 - 23.2. Stephan C, Jung K, Lein M. Receiver-operating characteristics as a tool for evaluating the diagnostic performance of prostate-specific antigen and its molecular forms - What has to be consider?. Prostate. 2001; 46: 307-10
 24. Barry MJ. Prostate -Specific Antigen testing for early diagnosis of prostate cáncer. NEJM. 2001; 344.
 25. Kroll MH, Prostate cancer screening: free PSA adds value to PSA testing. NEJM. 2001; 344:4.
 26. American Urological Association. Prostate-specific antigen best practice statement: 2009 update . April 2009. Accessed July 10, 2009
 27. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S; U.S. Preventive Services Task Force. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008;149:192-199.
 28. Lim LS, Sherin K; ACPM Prevention Practice Committee. Screening for prostate cancer in U.S. men ACPM position statement on preventive practice. Am J Prev Med. 2008;34:164-170.
 29. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practice. Localized prostate cancer. N Engl J Med. 2007;357:2696-2705.
 30. Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA screening among elderly men with limited life expectancies. JAMA. 2006;296:2336-2342.
 31. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico Ay, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60:70-98.

32. Harrison Principios de Medicina Interna 16a edición. Parte V. Oncología y hematología. Sección 1: Enfermedades neoplásicas.
33. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr (May 27, 2004). «Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter». N Engl J Med 350 (22): pp. 2239-46.
34. A. Tanagho, Jack W. McAninch; Urología General de Smith; Edición: 110, traducida de la 14° en inglés: 2000.
35. Craig A. Peters; Alan W. Partin; Andrew C. Novick; Louis R. Kavoussi; Alan J. Wein Campbell & Walsh — Urología; Edición: 9a; Editorial: Panamericana N° volúmenes: 1; 2008: 900.
36. Leiva, Galvis; Resel Estevez Urología Vesalio; Nefrología 19 1992
37. Restrepo B. Juan Camilo, Samara R., Yesid H., José Miguel, Cataño C., Juan Guillermo. Relación de PSA libre sobre PSA TOTAL en el diagnóstico del cáncer de próstata. Rev. Urol. Colombiana. Vol. XVIII, No. 1. 2009: 1-67. WWW.Urologiacolombiana.com/revistas/abril-2009/003.pdf.
38. Trejos —Suárez Juanita. Comparación de tres técnicas de laboratorio para la detección sérica de PSA.

XIII. ANEXOS

XIII.1.Cronograma

Actividades	Tiempo: 2011-2012	
Selección del tema		Noviembre
Búsqueda de referencias	2011	Diciembre
Elaboración del anteproyecto		Enero-marzo
Sometimiento y aprobación		Marzo-Abril
Recolección de la información		Mayo-Junio
Tabulación y análisis de la información		Julio-Agosto
Redacción del informe		
Revisión del informe		Septiembre-October
Encuadernación	2012	Noviembre
Presentación		Diciembre

XIII.2. Instrumento de recolección de la información.

INCIDENCIA DE CARCINOMA DE PRÓSTATA EN PACIENTES ESTUDIADOS EN CEMADOJA EN NOVIEMBRE 2011 ABRIL 2012 Y LA ADECUACIÓN DE LAS IMÁGENES DE ECOGRAFÍA.

Form. Nº. _____

Fecha: _____

I. Datos sociodemográficos:

Nombre: _____

Edad: _____ años.

Procedencia: Distrito Nacional ___ Cibao ___ Este ___ Sur ___ Extranjero ___

II. Información acerca de la patología

1. ¿Se ha realizado ecografía transrectal? Sí ___ NO ___

2. En caso de ser positiva diagnóstico ecográfico _____

3. ¿A qué edad se la realizó? _____ años.

4. ¿Se ha realizado la prueba de antígeno prostático específico? Sí ___ No ___

5. En caso de ser positivo niveles de APE _____ ng / mL

6. ¿Algún familiar ha padecido la enfermedad? Sí ___ No ___

7. De ser positivo especifique: _____

XIII.3. Costos recursos

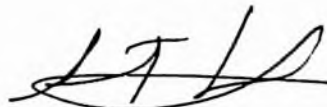
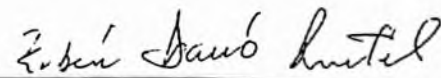
XIII. 3.1. Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> • Dos investigadores o sustentantes • Dos asesores • Archivistas y digitadores 				
XIII.3.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		3 resmas	130.00	390.00
Papel Mistique		3 resmas	80.00	540.00
Lápices		1 docena	180.00	36.00
Borras		6 unidades	3.00	24.00
Bolígrafos		1 docena	4.00	36.00
Sacapuntas		6 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware:				3.00
Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM;				
20 GB H.D.;CD-ROM 52x				
Impresora HP 932c				
Scanner: Microteck 3700				
Software:				
Microsoft Windows XP				
Microsoft Office XP				
MSN internet service				
Omnipage Pro 10				
Dragon Naturally Speaking				
Easy CD Creator 2.0				
Presentación:				
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data				
proyector				
Cartuchos HP 45 A y 78 D		2 unidades		1,200.00
Calculadoras		2 unidades		150.00
				10,000.00
XIII.3.3. Información				
Adquisición de libros				
Revistas				
Otros documentos				
Referencias bibliográficas				
(ver listado de referencias)				
XIII.3.4. Económicos				
Papelería(copias)		1200 copias	2.00	2,400.00
Encuadernación		12 informes	800.00	9,600.00
Alimentación				2,200.00
Transporte				3,000.00
Imprevistos				3,000.00
Total				33,197.00

XII.4. Evaluación

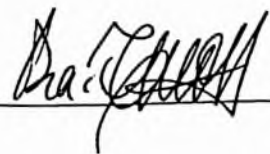


Sustentante


Dr. Luis Albertis Fortuna Del Rosario

Asesores:

 
Dr. Antonio López Vargas (Clínico) Rubén Darío Pimentel (metodológico)

Jurado

Autoridades:

 
Coordinador de la Residencia Dra. Magdalena Ortiz Andújar
Jefe Departamento de Imagen


Dr. Edison Feliz Fel
Jefe de Enseñanza




Director de la Escuela de Medicina Decano de la Facultad de Ciencias De la Salud

Fecha de presentación: 14/12/2012
Calificación 95