



Determinación posterior del antígeno prostático específico como factor pronóstico de progresión en cáncer de próstata tratado con prostatectomía radical

Pérez-Becerra Rodrigo, Morales-Montor Jorge Gustavo, Santana-Ríos Zael A., Hernández-Castellanos Víctor, Saavedra-Briones Dorian, Fulda-Graue Santiago, Urdiales-Ortiz Alejandro, Camacho-Castro Alberto J., Camarena-Reynoso Héctor, Cantellano-Orozco Mauricio, Calderón-Ferro Francisco, Pacheco-Gahbler Carlos.



RESUMEN

Objetivo: Identificar si existe asociación entre los niveles del antígeno prostático específico (APE) medido a los tres meses posteriores a la prostatectomía radical y su recurrencia bioquímica.

Métodos: Estudio transversal comparativo, descriptivo, abierto, retrospectivo. Se revisaron los expedientes de pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical en nuestra institución entre enero de 1991 y mayo de 2010 (n = 180 expedientes). Se estadificaron los pacientes de acuerdo con los niveles de APE. Posteriormente se registró si presentaron recurrencia bioquímica (APE mayor 0.40 ng/mL) y se consignó el tiempo en que se presentó dicha recurrencia. Se compararon los grupos para identificar si existe asociación entre los niveles de APE de los tres meses poscirugía y la frecuencia de la recurrencia bioquímica. Los datos se recabaron en la hoja de captura, se elaboró una base de datos en Excel y se realizó estadística descriptiva. Para comparar las frecuencias de recurrencia de acuerdo al

ABSTRACT

Objective: To identify whether there is an association between prostate specific antigen levels measured three months after radical prostatectomy and biochemical recurrence.

Methods: Open, comparative, retrospective, cross-sectional study was carried out. Case records of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy at the authors' institution from January 1991 to May 2010 were reviewed (n = 180 case records). Patients were staged according to prostate specific antigen levels and were then registered if there was biochemical recurrence (prostate specific antigen above 0.40 ng/mL); time of recurrence was recorded. Groups were compared to identify whether there was association between prostate specific antigen levels three months after surgery and biochemical recurrence frequency. Information was registered on a data collection sheet and a database was created on Excel. Descriptive statistics were carried out using STATA statistical package. Chi square test was used to compare

División de Urología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México D. F.

Correspondencia: Dr. Rodrigo Pérez Becerra. Av. Calzada Tlalpan 4800. Col. Sector XVI CP 14800. Tlalpan. México, D. F. Teléfono: 40003000, ext: 3044. Correo electrónico: becerra15@yahoo.com

nivel de APE se utilizó *Ji cuadrada*. Se utilizó el paquete estadístico STATA.

Resultados: La edad promedio para este estudio fue de 64 años. El tacto rectal inicial determinó T1a en tres pacientes; T1b en seis pacientes; T1c en 73 pacientes; T2a en 55 pacientes; T2b en 24 pacientes y T2c en 19 pacientes. El APE promedio preoperatorio fue de 13 ng/ml. El promedio de la suma de Gleason pre-operatorio y posoperatorio fue de seis. De acuerdo con la clasificación de riesgo de acuerdo a los grupos de D'Amico fue la siguiente: se encontraron 75 pacientes en grupo de riesgo bajo; 60 pacientes en grupo de riesgo intermedio y 45 pacientes en grupo de riesgo alto. Con respecto al primer APE posoperatorio se encontró que 101 pacientes tuvieron un APE entre 0 a 0.1 ng/mL; 38 pacientes con un APE 0.11 a 0.20 ng/mL; nueve pacientes con un APE entre 0.21 a 0.30 ng/ml; 12 pacientes con un APE entre 0.31 a 0.39 ng/mL y 20 pacientes con un APE \geq 0.4 ng/mL. El periodo libre de recurrencia fue de 73% a 19 años. Con $p = 0.0000$ significativa.

Conclusión: Las cifras de la primera determinación del APE posterior a la cirugía radical es útil para determinar el riesgo que tienen los pacientes de presentar recurrencia bioquímica de acuerdo al nivel posoperatorio encontrado.

Palabras clave: Cáncer próstata, recurrencia bioquímica, APE, México.

recurrence frequency in relation to prostate specific antigen level.

Results: Mean age of patients was sixty-four years. Initial rectal examination showed stage T1a in three patients, T1b in six patients, T1c in seventy-three patients, T2a in fifty-five patients, T2b in twenty-four patients, and T2c in nineteen patients. Mean preoperative prostate specific antigen was 13 ng/mL. Mean preoperative and postoperative Gleason score was 6. Risk classification according to D'Amico groups was as follows: seventy-five patients were in low risk group, sixty patients were in intermediate risk group, and forty-five patients were in high risk group. In regard to first postoperative prostate specific antigen value, one hundred and one patients had a value of 0-0.1 ng/mL, thirty-eight patients had a value of 0.11-0.20 ng/mL, nine patients had a value between 0.21-0.30 ng/mL, twelve patients had a value between 0.31-0.39, and twenty patients had prostate specific antigen value \geq 0.4 ng/mL. Recurrence-free survival was 73% at nineteen years and significant P was 0.0000.

Conclusions: Values of first prostate specific antigen determination after radical surgery were useful in determining biochemical recurrence risk in relation to postoperative levels found.

Keywords: Prostate cancer, biochemical recurrence, PSA, Mexico.

■ INTRODUCCIÓN

Entre 230 000 y 240 000 hombres son diagnosticados con cáncer de próstata anualmente en Europa y EUA.^{1,2} Aproximadamente 40% elige tratamiento definitivo con prostatectomía radical (PR), siendo ésta el *estándar de oro* en pacientes con una expectativa de vida mayor a 10 años. En 2003, en México se obtuvieron 6536 registros histológicos de cáncer de próstata lo que lo ubica como uno de los tumores más frecuentes en la población masculina; ocupa el segundo lugar de muertes en varones, sólo detrás del cáncer de pulmón, con 3766 defunciones por año, con una tasa de 11.9 por 100 000 habitantes. Se presenta con mayor frecuencia en sujetos mayores de 60 años resaltando el grupo de 75 años y más quienes ocupan casi la mitad de los casos con 47%. Para este mismo año, según el Reporte Histopatológico de Neoplasia Malignas, se presentaron 4602 muertes por cáncer de próstata. El tratamiento puede variar desde prostatectomía radical, radioterapia o bloqueo hormonal, el seguimiento

para cualquiera de estas modalidades es la medición en sangre del antígeno prostático específico.

Diversas publicaciones han demostrado que el beneficio curativo de este procedimiento está ligado con la adecuada selección de los casos, evidenciando un beneficio mayor en paciente con tumores de bien diferenciados, con APE \leq 20 ng/mL y con enfermedad localizada, teniendo resultados no satisfactorios en enfermedad localmente avanzada o con factores de riesgo (APE \geq 20 ng/mL, estadio clínico T3, permeación perineural, Gleason \geq 7). D'Amico propuso agrupar los casos de acuerdo al APE, estadio clínico y Gleason de la biopsia, lo que nos permite predecir el riesgo de presentar recurrencia bioquímica (RB). Los índices de control para enfermedad localizada son altos, 20% a 30% de los pacientes experimentaran recurrencia la cual se manifiesta inicialmente con un incremento en el antígeno prostático específico (APE) sin evidencia clínica o radiológica de metástasis.³

Esta recurrencia bioquímica es indicativa de la presencia de tejido prostático epitelial y se asume que

representa cáncer. El curso de la recurrencia bioquímica es variable. Algunos experimentan una progresión clínica (PC) para metástasis, mientras para otros no representa mayor problema.

La recurrencia bioquímica no reemplaza a la progresión clínica o la mortalidad específica de cáncer de próstata y está pobremente asociada. Un punto importante en los pacientes con riesgo de progresión clínica es la determinación de un incremento en el APE que representa enfermedad local o sistémica. El manejo de los pacientes con elevaciones del APE se basa en el riesgo de progresión clínica, la esperanza de vida y el determinar si este incremento es por enfermedad local o sistémica.

La *recurrencia bioquímica* se define como cualquier nivel detectable de APE posterior a la prostatectomía radical o un incremento en el APE después de un periodo de no haber sido detectable. La vida media del APE es de 3.1 días, y después de la prostatectomía radical debe disminuir a niveles indetectables después de cuatro semanas.⁴ Realizar una prueba periódica de APE posterior a la prostatectomía radical es la piedra angular de la vigilancia posoperatoria para enfermedad recurrente. Las definiciones de la bibliografía incluyen valores únicos o múltiples de APE entre 0.2 a 0.6 ng/mL. El límite mayormente utilizado es APE ≥ 0.2 ng/mL después de prostatectomía radical y dos valores consecutivos ≥ 0.2 ng/mL son aceptados por la Asociación Europea de Urología (EAU) como la base para el inicio de tratamiento.⁵

De los hombres con APE ≥ 0.4 ng/mL, 79% demuestra evidencia de progresión clínica. La recomendación para recurrencia bioquímica es APE ≥ 0.4 ng/mL, por lo que se aceptó como definición de recurrencia bioquímica un APE ≥ 0.4 ng/mL como mínimo un mes después de la cirugía, seguido de un nivel subsecuente de APE igual o mayor que la primera medición.⁶ Dos elevaciones sucesivas de APE ≥ 0.4 es la definición óptima de recurrencia bioquímica que predice eventos clínicamente significativos; sin embargo, no se ha estudiado específicamente la primera determinación de APE y su asociación con la recurrencia bioquímica, incluso en pacientes con niveles por debajo de 0.40 ng/mL que se pueden considerar libres de enfermedad, el cual es el objetivo del siguiente trabajo.

■ OBJETIVO

Identificar si existe asociación entre la primera determinación del APE posterior a la prostatectomía radical y su recurrencia bioquímica.

Comparar la frecuencia de recurrencia bioquímica de acuerdo a diferentes puntos de corte del APE en la primera determinación después de la prostatectomía radical.

■ MÉTODOS

Estudio transversal comparativo, descriptivo, abierto, retrospectivo. Se revisaron los expedientes de pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical en nuestra institución entre enero de 1991 y mayo de 2010 (n = 180 expedientes).

Se estadificaron los pacientes de acuerdo a los niveles de APE. Posteriormente se registró si presentaron recurrencia bioquímica (APE > 0.40 ng/mL) y se consignó el tiempo en que se presentó dicha recurrencia. Se compararon los grupos para identificar si existe asociación entre la primera determinación de APE post cirugía y la frecuencia de recurrencia bioquímica.

Los datos se recabaron en la hoja de captura y se elaboró una base de datos en Excel y se realizó estadística descriptiva. Se utilizó prueba de *Ji cuadrada*. Se consideró como estadísticamente significativo $p \leq 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico STATA.

Criterios de Inclusión. Expedientes de pacientes con cáncer de próstata que su tratamiento fue prostatectomía radical que cuenten con determinación de APE dentro de los tres primeros meses posterior a la cirugía.

Criterios de exclusión. Pacientes tratados con radioterapia u hormonoterapia.

■ RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 180 pacientes los cuales se agruparon de la siguiente forma: de acuerdo a la edad se encontraron dos pacientes menores de 50 años, 50 pacientes entre 51 a 60 años de edad, 104 pacientes entre 61 a 70 años y 24 pacientes por arriba de los 71 años de edad, con un promedio de edad para este estudio de 64 años al momento de la prostatectomía radical.

El APE inicial promedio preoperatorio se dividió en niveles de 0 a 4 ng/mL, de 4 a 10 ng/mL, de 10.1 a 19.9 ng/mL y ≥ 20 ng/mL, encontrando 10 pacientes en el grupo de APE de 0 a 4 ng/mL; 86 pacientes con APE entre 4 a 10 ng/mL; 58 pacientes para el grupo entre 10.1 a 19.9 ng/mL y 26 pacientes con APE ≥ 20 ng/mL. Con un APE promedio pre-operatorio de 13 ng/mL (**Imagen 1**).

El tacto rectal inicial fue T1a en tres pacientes; T1b en seis pacientes; T1c en 73 pacientes; T2a en 55 pacientes; T2b en 24 pacientes y T2c en 19 pacientes. (**Imagen 2**).

Con respecto al patrón del Gleason pre-operatorio se encontró un paciente con suma de Gleason de 2; cinco pacientes con suma de Gleason 3; 23 pacientes con suma de Gleason 4; 17 pacientes con suma de Gleason 5; 96 pacientes con suma de Gleason de 6; 26 pacientes con suma de Gleason 7; nueve pacientes con suma de Gleason 8 y tres pacientes con suma de Gleason 9. El

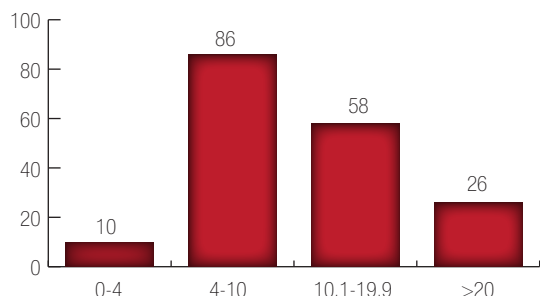


Imagen 1. Antígeno prostático específico inicial.

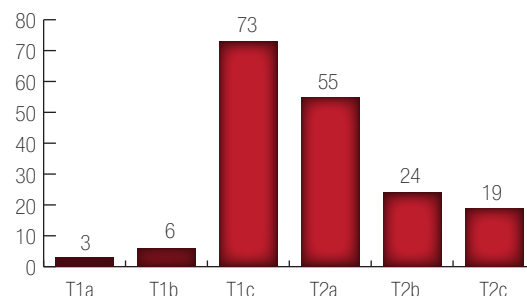


Imagen 2. Resultado del tacto rectal inicial.

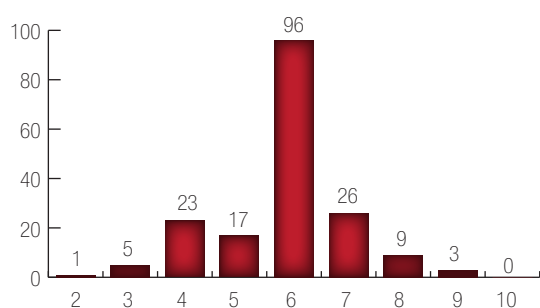


Imagen 3. Resultado del Gleason inicial.

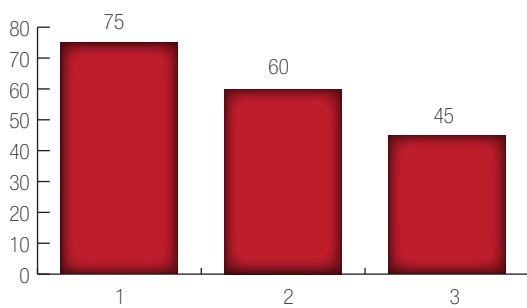


Imagen 4. Resultado del D'Amico inicial.

promedio de la suma de Gleason preoperatorio fue de 6 (Imagen 3).

De acuerdo a la clasificación de riesgo de acuerdo a los grupos de D'Amico fue la siguiente: se encontraron 75 pacientes en grupo de riesgo bajo; 60 pacientes en grupo de riesgo intermedio y 45 pacientes en grupo de riesgo alto (Imagen 4).

Con respecto a la suma de Gleason posoperatoria se encontraron dos pacientes con suma de Gleason 2; dos pacientes con suma de Gleason 3; 10 pacientes con suma de Gleason 4; 14 pacientes con suma de Gleason 5; 86 pacientes con suma de Gleason 6; 40 pacientes con suma de Gleason 7; 17 pacientes con suma de Gleason 8; ocho pacientes con suma de Gleason 9 y un paciente con suma de Gleason 10. Siendo el promedio de la suma de Gleason posterior a la prostatectomía radical de seis.

Con respecto al primer APE posoperatorio el cual se tomó dentro de los tres primeros meses posoperatorios se encontró que 101 pacientes tuvieron APE entre 0 a 0.1 ng/mL; 38 pacientes con APE 0.11 a 0.20 ng/mL; nueve pacientes con un APE entre 0.21 a 0.30 ng/mL; 12 pacientes con un APE entre 0.31 a 0.39 ng/mL y 20 pacientes con un APE \geq 0.4 ng/mL. Para lo cual se utilizó curvas de Kaplan Meier (Imagen 5).

En cuanto a la recurrencia, ésta se presentó en 47 de 180 pacientes lo que corresponde a 26%; con un promedio de 12 meses entre la cirugía y la recurrencia; con un periodo libre de recurrencia de 74% a 19 años.

De acuerdo al estadio pre-operatorio la recurrencia se presentó de la siguiente manera: siendo un paciente para el estadio T1a (1.49%); de un paciente para los T1b (1.49%); 18 pacientes para los T1c (35.8%); 12 pacientes para los T2a (31.3%); seis pacientes para los T2b (14.9%) y nueve pacientes para los T2c (14.9%) (Imagen 6).

Con respecto al valor del primer APE posoperatorio como mencionamos, de los 101 pacientes con niveles de APE entre 0 a 0.10 ng/mL recurrieron sólo 10 casos, lo que corresponde a 10%; de los 38 pacientes con APE entre 0.11 a 0.20 ng/mL presentaron recurrencia bioquímica 17 pacientes lo que corresponde a 44%; de los nueve pacientes con APE entre 0.21 a 0.30 ng/mL recurrieron ocho pacientes lo que corresponde a 88.8%; de los 12 pacientes con APE entre 0.31 a 0.39 ng/mL se encontró que los 12 pacientes presentaron recurrencia bioquímica lo que equivale a 100%; de los 20 pacientes con niveles de APE de 0.40 ng/mL; se consideraron como recurrencia inmediata o falla al tratamiento. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier (Imágenes 7 y 8).

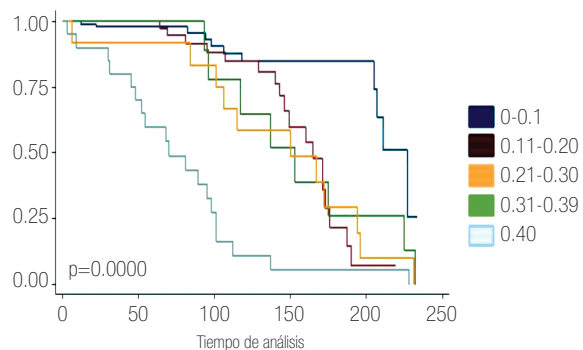


Imagen 5. Niveles de antígeno prostático a los tres meses del posoperatorio.

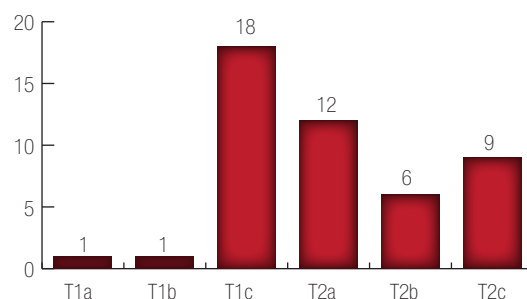


Imagen 6. Nivel de recurrencia preoperatoria.

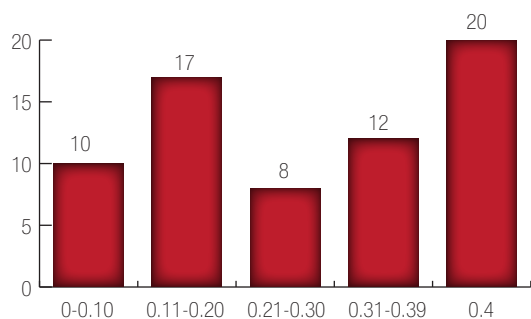


Imagen 7. Recurrencia con base en el primer APE posoperatorio.

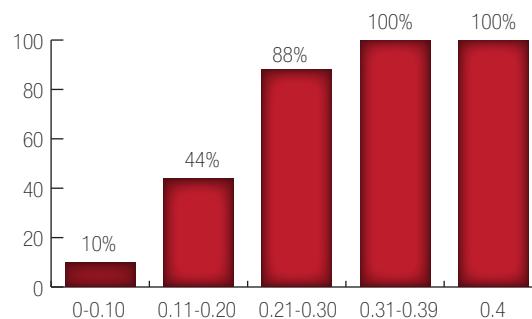


Imagen 8. Recurrencia global.

Respecto a los pacientes con APE entre 0 a 0.10 ng/mL que presentaron recurrencia; un paciente fue T1a; cinco pacientes T1c, dos pacientes T2a; un paciente T2b, un paciente T2c; dos pacientes con Gleason 5; dos pacientes con Gleason 6; dos pacientes con Gleason 7; tres pacientes con Gleason 8; un paciente con Gleason 9. Con un promedio de recurrencia de 17 meses.

Los pacientes con APE entre 0.11 a 0.20 ng/mL se encontraron un paciente con T1b; seis pacientes con T1c; cinco pacientes con T2a, un paciente con T2b, cuatro pacientes con T2c. Respecto al Gleason un paciente con Gleason 4; tres pacientes con Gleason 5; cinco pacientes con Gleason 6; tres pacientes con Gleason 7; cuatro pacientes con Gleason 8 y un paciente con Gleason 9 con una recurrencia promedio de 16 meses.

En los pacientes con Gleason PSA entre 0.21 a 0.30 ng/mL se encontró: cuatro pacientes con T1c; dos pacientes con T2a y dos pacientes con T2c; respecto al Gleason: tres pacientes con Gleason 6; cuatro pacientes con Gleason 7 y un paciente con Gleason 10.

Por último en el grupo de pacientes con APE entre 0.31 a 0.39 ng/mL se encontró: tres pacientes T1c; tres

pacientes T2a, cuatro pacientes T2b y dos pacientes T2c; respecto a la suma de Gleason: dos pacientes con Gleason 5; cuatro pacientes con Gleason 6, dos pacientes con Gleason 7; dos pacientes con Gleason 8 y dos pacientes con Gleason 9 (Tabla 1).

■ DISCUSIÓN

La mayoría de los artículos basan su seguimiento en el APE y es aceptado como punto de corte para recurrencia bioquímica un nivel de 0.40 ng/mL⁷ y es discutible un APE de 0.2 ng/mL para decir que exista recurrencia bioquímica.^{7,8} Definiendo recurrencia bioquímica como cualquier nivel de APE detectable después de la prostatectomía radical o un aumento del APE posterior a un periodo que estaba indetectable. La vida media del APE es de 3.1 días, y debe disminuir a niveles indetectables después de cuatro semanas. En nuestro estudio encontramos que 26% de los pacientes a pesar de tener un nivel de APE por debajo de 0.40 ng/mL presentaron recurrencia bioquímica durante su seguimiento; analizando los grupos que estudiamos, los que tienen un nivel de APE entre 0 a 0.10 ng/mL, encontramos que 10%

de estos pacientes que pueden considerarse curados tienen recurrencia bioquímica dentro de los primeros 17 meses. En el grupo de pacientes que tiene nivel de APE entre 0.31 a 0.39 ng/mL todos presentaron recurrencia bioquímica independientemente del estadio patológico y el grupo de riesgo, por lo que nos surge la siguiente pregunta ¿debemos considerar un nivel de APE posoperatorio de 0.40ng/mL para definir recurrencia bioquímica? ¿O habrá que apoyar a aquellos que toman como punto de corte un nivel de APE de 0.2 ng/mL, para definir recurrencia bioquímica? Asimismo ¿Qué conducta debemos tomar entonces cuando la primera determinación del APE no caiga a los niveles óptimos (0.0 ng/mL)?; ya que el tiempo de recurrencia bioquímica que nosotros encontramos en promedio fue de 12 meses tomando en cuenta todos los puntos de corte del APE que utilizamos en este estudio. Se puede realizar una segunda determinación del APE o iniciar tratamiento adyuvante.

Eisenberg en una serie de 525 pacientes a quienes se le tomaron niveles de APE posoperatorios entre uno y tres meses encontraron un índice libre de de recurrencia bioquímica de 86% en aquellos pacientes que tuvieron nivel de APE indetectable (≤ 0.05 ng/mL) contra 67% entre aquellos pacientes con APE detectable.⁹⁻¹⁴

Nosotros encontramos que más de 50% de los pacientes recurre cuando el APE no cae por debajo de niveles de 0.2 ng/mL. Lo que más nos llamó la atención fue que en el grupo de pacientes con APE de 0.31 a 0.39 ng/mL; el APE inicial promedio fue de 31 ng/mL por lo que podemos tomar en cuenta al APE como un factor predictivo muy importante de recurrencia bioquímica.

■ CONCLUSIONES

Las cifras de la primera determinación del APE posterior a la cirugía radical es útil para determinar el riesgo que tienen los pacientes de presentar recurrencia bioquímica de acuerdo al nivel posoperatorio encontrado. Los pacientes que tienen su primera determinación posquirúrgica del APE por arriba de 0.2 ng/mL tienen recurrencia bioquímica temprana. El APE sigue siendo el factor predictivo más importante de falla al tratamiento y se debe considerar como falla bioquímica a aquellos pacientes que tengan un nivel de APE por arriba de 0.2 ng/mL o sus valores no desciendan por debajo de esta cifra; es importante la primera determinación como pudimos observar en un intento por predecir o identificar a los pacientes en riesgo de presentar recurrencia bioquímica y tal vez valorar el inicio de tratamiento adyuvante temprano. Se requiere ampliar la muestra para corroborar estos hallazgos.

Tabla 1. Distribución general de los casos con base en el nivel del APE.

APE (ng/mL)	0 - 0.10	0.11 - 0.20	0.21 - 0.30	0.31 - 0.39
Nº pacientes	10	17	8	12
APE inicial	12.9	11.9	11.3	31.7
Gleason	Bajo: 4 Int: 2 Alto: 4	Bajo: 9 Int: 3 Alto: 5	Bajo: 3 Int: 4 Alto: 1	Bajo: 6 Int: 2 Alto: 4
Recurrencia (promedio en meses)	17	16	21	5

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
- Han M, Partin W, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-23.
- Pund C, Partin W, Eisenberger M, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-7.
- Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994;152:1358-68.
- Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, et al. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004;22:537-56.
- Stephenson A, Kattan M, Eastham J. Defining biochemical recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Proposal for Standardized Definition. *J Clin Oncol* 2006;24:3973-8.
- Cookson M, Aus G, Burnett L. Variation in the Definition of Biochemical Recurrence in Patients Treated for Localized Prostate Cancer: The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel Report and Recommendations for a Standard in the Reporting of Surgical Outcomes. *J Urol* 2007;177:540-5.
- Eisenberg M, Davies B, Cooperberg M. Prognostic implications of an undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen level after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;58:e33.
- Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165:1146-51.
- William A See. PSA changes in early prostate cancer: Implications for patient management. *European Urology Supplements* 2002;1:17-23.
- Lughezzani G, Budäus L, Isbarn H, et al. Head-to-head comparison of the three most commonly used preoperative models for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57:562-8.
- Simmons M, Stephenson A, Klein E. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: Risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.
- Jhaveri F, Zippe C, Klein E, Kupelian P. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology* 1999;54:884-90.