

CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO. Metodos de diagnóstico.

Dr. Bogado, H.E.

RESUMEN: El motivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales del cáncer localizado, los antecedentes históricos y epidemiológicos del cáncer de próstata cuando todavía se halla confinado. Analizar la utilidad de los métodos de diagnóstico precoz : el antígeno prostático específico, la ecografía prostática transrectal y el examen digitoprostático.

(Rev. Arg. de Urol. Vol.59, N° 2, Pág. 105, 1994)

Palabras clave: Carcinoma localizado de próstata; Métodos de diagnóstico.

INTRODUCCION

Historia Natural del Carcinoma de Próstata Localizado

No está muy bien documentada la historia natural del estadio B. Cook y Watson con 20 pacientes tratados. Con RTUP y/o hormonoterapia obtienen sobrevida a 5 y 10 años de 53 y 40 % respectivamente (4).

W. Whitmore Jr. del Memorial Sloan - Ketering (3) analiza 75 pacientes estadios TB1, TB2 y TB3 (clasificación de Whitmore) que no recibieron tratamiento hasta 1 año después del diagnóstico histopatológico para obtener información de la conducta expectante.

La edad promedio era de 67 años. La progresión local fue definida como cambio en la categoría T al examen dígito rectal.

El intervalo de la primera progresión local fue a los 63, 78 y 175 meses para los estadios TB1, TB2 y TB3 respectivamente.

La sobrevida esperada a 15 años de acuerdo a la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 45, 38 y 31 % respectivamente. Muchos de estos pacientes fueron luego tratados con RTUP u Hormonoterapia. Por

tal razón tampoco esta historia natural puede considerarse muy pura, pero da una idea de la progresión de la enfermedad localizada y sobrevida con tratamiento expectante. En cuanto a la biología tumoral, Mc Neal y Stamey dan mucha importancia a la relación entre el crecimiento y el volumen del tumor.

Afirman que tumores entre 1 y 3 cm. tienen capacidad de metastatizar localmente y a distancia y que cuanto mayor volumen tiene el tumor tambien tiene mayor capacidad de diferenciación celular (7).

Con respecto al crecimiento tumoral según Stamey y Kabalin (8) en 230 pacientes en estadios A-B que no fueron tratados y seguidos con A.P.E., el tiempo de duplicación tumoral fue de 2 años.

En cuanto a la mejor forma de tratamiento del cáncer de próstata localizado, no existe aún consenso, porque no existe una solución única, que sea aplicable a todos los pacientes.

Sin embargo, creemos que en aquellos, en buen estado de salud y con expectativa de vida de más de 10 años y con enfermedad confinada, la prostatectomía radical es la mejor forma de tratamiento con intención curativa.

En el cuadro 1 observamos la probabilidad de sobrevida en varones del centro de estadística de vida de los EE.UU., que puede servir de referencia cuando se evalúan las edades y los distintos tipos de tratamiento a aplicar.

Probabilidad de Sobrevida en Varones

EDAD	5 AÑOS	10 AÑOS	15 AÑOS	20 AÑOS
40-45	98,3	95,9	92,0	86,3
45-50	97,5	93,6	87,7	79,2
50-55	96,0	90,0	81,3	69,9
55-60	93,7	84,7	72,8	57,5
60-65	90,3	77,7	61,4	43,0
65-70	86,0	68,0	47,6	27,3
70-75	79,0	55,3	31,8	-
75-80	70,0	40,3	-	-

Cuadro 1

MATERIAL Y METODOS

Epidemiología y necesidad de la detección precoz del cáncer de próstata.

Habitualmente el diagnóstico del Ca. de próstata se realiza cuando la enfermedad se halla en estadio avanzado, muchos de ellos, ya con MTTs; estos pacientes si hubiesen podido ser identificados precozmente, la mortalidad se hubiese reducido.

Entre los tumores sólidos, el cáncer de próstata, es el más frecuente en el hombre y la segunda causa de muerte (luego de la de pulmón). En EE.UU. en 1993 165.000 nuevos casos serán diagnosticados y de éstos se espera unas 35.000 muertes (5).

Existe discrepancia entre la prevalencia del cáncer de próstata y la incidencia del mismo, cuando es clínicamente descubierto. Esta es una de las bases de controversia sobre si se debe o no realizar screening de población para mejorar la sobrevida.

En este sentido la tendencia actual, es la de no realizar estudios masivos de población; en pacientes asintomáticos se debe mostrar una disminución en la mortalidad, mediante estudios randomizados y controlados. Esta tarea demandará unos 15 años. (6)

Desde el punto de vista epidemiológico nos interesa detectar aquellos tumores confinados o estadios A-B. Es sabido que el estadio patológico luego de la operación, revela que el 60 % de estos pacientes, presuntamente con enfermedad localizada, eran C o D1. Por tal motivo se deben incrementar los esfuerzos para mejorar la eficacia del diagnóstico precoz en el cáncer de próstata.

Estadios clínicos

Se puede emplear la clasificación de Whitmore-Jewett (ABCD) o la de UICC (TNM). Pareciera que esta última adquiere preponderancia en el mundo.

Estadio A: A1 o TOA es un tumor no palpable con menos del 5% de Chips positivos. Los ganglios regionales son positivos en el 0-2%. Los A2 o TOB,

presentan células tumorales en más del 5% de los chips o con un gleason de más de 7. Los ganglios son positivos en el 15-23%.

Estadio B: Es el tumor confinado a la próstata, o nódulo detectado por tacto rectal. El B1 o T1A es el nódulo de 1,5 cm que ocupa un solo Lóbulo. El B2 o T1B es el nódulo de más de 1,5 cm. o que ocupa todo un lóbulo. B2 o T2: Tumor confinado a la glándula que toma ambos lóbulos. Los ganglios positivos en este estadio son del 18-35 %.

Estadio C: Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática. El C1 o T3 se extiende a la cápsula. En el C2 o T4 hay extensión masiva de la cápsula y órganos vecinos. Ganglios positivos en el 50 a 80%.

Estadio D: Tumor con extensión a ganglios regionales D1 o N+ indican que hay ganglios objetivamente involucrados. El D2 o M+ se refiere a Metástasis a Distancia.

Detección del cáncer de próstata

La necesidad de la detección precoz del Ca. de próstata estriba en que estos pacientes con enfermedad confinada, pueden ser curados mediante la cirugía radical.

Actualmente entendemos la detección precoz (DP) como un conjunto de estudios tendientes a establecer la presencia o no de cáncer de próstata localizado. De esta manera se da respuesta a la inquietud del paciente que llega a nuestro consultorio con la intención de saber si es portador o no de un Ca. de Próstata.

En 1993 el mejor método que contamos para el diagnóstico precoz lo constituyen el empleo armónico y la interpretación racional de:

El antígeno prostático específico.

El examen dígito prostático.

La ecografía prostática transrectal

Los resultados de estos 3 elementos nos proporcionarán solamente un diagnóstico de sospecha de Ca. El diagnóstico de certeza estará dado por el examen histopatológico. Recomendamos el uso de las agujas de disparo automático, que permiten la realización de la toma de la biopsia en el consultorio y sin necesidad de anestesia.

El antígeno prostático específico APE:

El APE es el único marcador conocido generado exclusivamente por el epitelio glandular prostático. Descubierto por Wang y col en 1979, en el Roswell Park Institute (9), su mayor utilidad consiste en su empleo para evaluar tratamientos, particularmente luego de la prostatectomía radical, tal como lo demostrara Ercole y col (10).

El APE no es un marcador exclusivo del Ca.; tiene una alta sensibilidad y baja especificidad, es decir pacientes con hipertrofia benigna de próstata o enfermedades benignas, pueden tener APE elevado. Para mejorar la

especificidad del APE en el cáncer de próstata, disponemos de algunas técnicas, entre ellas la densidad del APE o DAPE (11).

Esta DAPE es el resultado del cociente: APE sérico (g) de próstata (medido por eco transrectal). Si la resultante es mayor de 0,15, existe la posibilidad de un posible Ca. entonces, debe indicarse la biopsia prostática.

Por APE, Stamey y col demostraron que cada g. de tejido prostático benigno aumenta 0,3 ng./ml. y cada g de tejido neoplásico aumenta 3 ng./ml.

Según Osterling, se puede mejorar la especificidad del DAPE si se la correlaciona con la edad del paciente, afirma que a los 40 años, la densidad del APE es de 0,10 ng/ml y a los 70, 0,16 ng/ml (13)

Otro aporte tendiente a mejorar la especificidad del APE lo da Carter (14) en su estudio sobre velocidad de cambio del APE y establece que existe un 90% de posibilidad de cáncer de próstata, cuando el APE aumenta 0,75 ng/ml por año o el 20% de aumento del valor basal del APE, por año (12).

El valor predictivo positivo del APE se establece de acuerdo a los valores que se obtienen. Cuando se halla entre los 4 y 10 ng./ml., existe un 44% de posibilidad de cáncer y si es mayor de 10 ng./ml. aumenta a un 73% la chance de Ca. (13)

Detección del cáncer de próstata. Algoritmo

Psa	Dre	Trus	Acción
< 4 ng/ml	+	+	TRUS biopsia
	-	-	6 Cuadrante Bx
4-10	+	+	TRUS biopsia
		-	6 Cuadrante Bx
	-	+	TRUS biopsia
		-	PSAD: < 0.15
> 10 ng/ml	+	+	Anual PSA & DRE
		-	> 0.15 6 Cuadr. Bx
	-	+	TRUS biopsia
		-	6 Cuadrante Bx

Cuadro 2

Cooney (11) ha hecho un aporte valioso con su algoritmo de detección precoz del Ca. (Cuadro 2)

El examen dígito prostático (EDP)

Es un método subjetivo porque depende de la experiencia y el índice de sospecha del examinador para evaluar el tamaño, nódulos y asimetría de la glándula.

Se cuestiona, sin embargo, la utilidad del EDP en el diagnóstico del cáncer de próstata localizado. Muchos de los

pacientes sometidos a EDP solamente, antes de ser sometidos a una prostatectomía radical, el 50 % de ellos tenían, luego de la operación, un estadio patológico mayor.

El screening por el EDP también requiere la prueba del tiempo (15 años) y estudios randomizados para saber con exactitud su utilidad.

Su bajo costo, sencillez y ausencia de efectos secundarios hace que se siga usando, particularmente, asociado a otros estudios.

Este método tiene una sensibilidad del 69-89%, especificidad del 84-98%, valor positivo predictivo 26-35% y un índice de detección del 1,3-1,7% (15).

La ecografía prostática transrectal (EPTR)

La baja especificidad y sensibilidad de la EPTR, ha hecho que no se la utilice como método de primera línea para la detección precoz del Ca. de próstata.

En cánceres no palpables la sensibilidad de la EPTR es del 58% y la especificidad del 68% según Carter y Asociados (16).

Cooner y Asociados (17) comunicaron que cuando el A.P.E. y el EDP son normales, la detección del CAP por la EPTR es del 9,3% solamente.

El gran valor de la EPTR es su utilidad conjunta con el EDP y el APE. Así el índice de detección del CA es casi del 93%, sobre todo cuando el EDP y el APE son anormales.

La ecografía es de singular valor para dirigir la aguja de biopsia y también para detectar invasión de la cápsula e invasión de las vesículas seminales.

La EPTR es innecesaria cuando el APE y el EDP son normales.

Quiénes deben ser evaluados

Es importante seleccionar la población de riesgo y aquellos pacientes en que el diagnóstico precoz posibilita que la prostatectomía radical bien indicada sea curativa.

Desde Jewett sabemos que la prostatectomía radical realizada cuando el CA se halla confinado proporciona una sobrevida a 15 años, libre de enfermedad, igual al mismo grupo etario sin cáncer.

Algunos de los factores de riesgo a considerar antes de la prostatectomía radical son:

Edad: Entre los 50-60 años la incidencia de CA es del 16% y asciende al 83% luego de los 65 años. Obviamente, muchos de ellos sin evidencia clínica. Es por ello recomendable iniciar el examen anual a los 50 años.

Historia familiar: Steimberg (18) en su estudio comunicó que existen dos veces más posibilidades de cáncer de próstata entre hermanos o familiares directos. Walsh en el Congreso de la AUA 1993, enfatizó sobre herencia y cáncer de próstata, y sugirió que entre estos pacientes el examen anual debe iniciarse a los 40 años.

Raza: Entre los negros en EE.UU., la incidencia de CA es mayor en un 50%. Es mucho menos frecuente entre los asiáticos.

Vasectomía previa: Recientes publicaciones de Italia alertaron sobre la mayor incidencia de cáncer de próstata en individuos vasectomizados. Crawford en nombre de la Asociación Americana de Urología (San Antonio 93), informó que no existen evidencias objetivas para correlacionar ambas entidades, pero se sugiere dar información a estos pacientes e iniciar el chequeo a los 50 años, sobre todo a aquellos que tuvieron vasectomía en edad juvenil.

CONCLUSIONES

Actualmente la mejor forma de realizar el diagnóstico precoz del cáncer de próstata, es empleando en forma conjunta el antígeno prostático específico, el examen dígito prostático y la ecografía transrectal.

Los resultados de estos estudios deben ser bien interpretados y correlacionados con la clínica.

El empleo de la aguja de disparo automático ha facilitado considerablemente la realización de la toma biopsica en el consultorio.

En nuestro servicio, la prostatectomía radical constituye el método terapéutico de elección para el cáncer de próstata localizado. Reservamos la radioterapia para pacientes no aptos para cirugía o que se deciden por ella, luego del análisis de los riesgos y beneficios de la cirugía.

BIBLIOGRAFIA

1. Jewett, H.J.: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostate cancer. *Urol. Clin North Am.* 2: 105, 1975.
2. Middleton, R.G.; Larsen, R.H.: Selection of patients with stage B prostate cancer for radical prostatectomy. *Urol. Clin. North Am.* Vol. 17: N° 4, 779, Nov. 1990.
3. Cook, G.B.; Watson, F.R.: Twenty single nodule of prostate cancer not treated by total prostatectomy. *J. of Urol.* 100: 672, 1968.
4. Withmore, W., Jr.: Natural history of low stage prostatic cancer and the impact of early detection. *Urol. Clin. North Am.* Vol. 17: N° 4, 689, Nov. 1990.
5. Boring, C.C.; Squires, T.S.; Tong, T.: Cancer statistic, 1993. *Cancer J. Clin.* 43: 7-26, 1993.
6. Cupp, M.R.; Osterling, J.E.: Prostate-Specific Antigen, Digital Rectal Examination, and Transrectal Ultrasonography: Their roles in diagnosing early prostate cancer. AUA meeting urological topic showcases, 1993.
7. Nealje, M.C.; Bostwick, D.G.; Krindachuck, R.A.; Redwine, E.A.; Freiha, F.S.; Stamey, T.A.: Patterns of progression in prostate cancer, *Lancet* 1: 60-63, 1986.
8. Stamey, T.A.; Kabalin, J.N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients, *J. of Urol.* 141: 1070-1075, 1989.
9. Wang, M.C.; Valenzuela, L.A.; Murphy, G.P.; Chu, T.M.: Purification of human specific antigen. *Invet. Urol.* 17: 159, 1979.
10. Ercole, C.; Lange, P.; Lightner, D.; Fraley, E.; Vesella, R.: The value of serum PSA determinations before and after radical prostatectomy, *J. of Urol.* 141: 873, 1989.
11. Cooner, W.H.; Mosley, B.R.; Rutherford, C.L. Jr.; Beard, J.H.; Pond, H.S.; Terry, W.J., y col.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J. of Urol.* 143: 1146-1154, 1990.
12. Ercole, C.: Simposio Internacional de Patología Prostática, Conferencia en Buenos Aires, Argentina, Junio 1993.
13. Osterling, J.E.: Conferencia: Early detection of prostate cancer. AUA, San Antonio (USA), 1993.
14. Carter, H.B.; Pearson, J.D.; Metter, E.J.; Brant, L.J.; Chan, D.W.; Andres, R. y col.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen level in men with and without prostate disease. *Jama* 267: 2215-2220, 1992.
15. Chodak, G.W.; Keller, P.; Schoenberg, H.W.: Assessment of screening for prostatic cancer using digital rectal examination. *J. of Urol.* 141: 1136-1138, 1989.
16. Carter, H.B.; Hamper, U.M.; Sheth, S.; Sanders, R.C.; Epstein, J.I.; Walsh, P.J.: Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J. of Urol.* 142: 1008-1010, 1989.
17. Cooner, W.H.; Mosley, B.R.; Rutherford, C.L.; Beard, J.H.; Pond, H.S.; Terry, W.J., y col.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J. of Urol.* 143: 1146-1154, 1990.
18. Steimberg, G.D.; Carter, B.S.; Beaty, T.H., Childs, B.; Walsh, P.C.: Family history and the risk of prostate cancer, *Prostate* 17: 337-347, 1990.
19. Gibbons, R.P.; Corea, R.J.; Brannen, G.E.; Mason, J.T.: Total prostatectomy for localized prostate cancer. *J. of Urol.* 131: 73-76, 1984.
20. Romanelli, F.; Alvarez, F.F.; Baccini, C.; Piaggio, N.; Bogado, H.E.: Prostatectomía radical en el tratamiento de estadios iniciales del cáncer prostático: revisión de 14 pacientes. XXX Congreso Argentino de Urología, Buenos Aires, 1992.