

## PARAMETROS DIAGNOSTICOS DEL CANCER DE PROSTATA EN LA PRACTICA DIARIA Y DIFERENTES POBLACIONES DE "SCREENING"

Dres. Suburu, E. R.; Gómez, J. L.; Cusan, L.; Bernstein Hahn, L.; Scorticati, C. (h); Labrie, F.

**RESUMEN:** Se analizaron retrospectivamente los primeros 777 pacientes provenientes de 3 poblaciones diferentes con distintos criterios de selección: 1) 259 hombres seleccionados al azar de los padrones electorales de la ciudad de Québec y estudiados en un programa de detección temprana del cáncer; 2) 259 autorreferidos al mismo programa y 3) 259 pacientes derivados de la práctica urológica diaria. La incidencia del cáncer de próstata fue del 5,8 %, 8,1 % y 17 % respectivamente. El valor medio de antígeno prostático específico (APE) fue francamente superior en la población urológica ( $63,8 \pm 56,1$  ng/ml), en relación a las poblaciones del programa de detección (Pob 1 =  $17,2 \pm 24,2$ , Pob 2 =  $11,6 \pm 20,2$ ). El score de Gleason y el porcentaje de positividad de las biopsias para estadiificación realizadas en los sitios de debilidad de la glándula fueron también superiores en la población referida por los urólogos en relación a las otras poblaciones. El desempeño del tacto rectal (TR) en la población 3, arrojó un valor predictivo positivo del 70,4 % y las lesiones ecográficas de los carcinomas mostraron un tamaño medio de 2,4 cm vs. 1,6 cm y 1,5 cm de las poblaciones 1 y 2 en donde el TR tuvo una baja **performance** (53,0 % y 42,0 % respectivamente). Se advierte sobre la imposibilidad de realizar una detección temprana del cáncer de próstata con la utilización del TR como único método y se propone la realización de los programas de detección temprana del cáncer sobre la base del APE y el TR como elementos de primera línea para continuar con la ecografía transrectal en aquellos pacientes con un APE > de 3,0 ng/ml y/o TR positivo. Creemos que esta modalidad es una excelente posibilidad de diagnosticar las lesiones, aun en estadios tempranos, pudiendo así ofrecer terapias con chances de curación.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 59, Nº 4, Pág. 209, 1994)

**Palabras clave:** Próstata; Cáncer de próstata; Detección temprana; Screening.

### INTRODUCCION

El cáncer de próstata es actualmente la primera causa de cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte

debida al cáncer en él<sup>(1)</sup>. Más allá del aumento de los conocimientos sobre el cáncer de próstata, la tasa de mortalidad de esta enfermedad no ha disminuido en los últimos años<sup>(2)</sup>. Una explicación a esta situación puede ser que sólo un pequeño porcentaje de los cánceres son detectados mientras se encuentran confinados en la glándula, y que únicamente aquellos tumores que se encuentran localizados son realmente curables<sup>(3)</sup>.

La principal razón del diagnóstico tardío del cáncer de próstata es la ausencia de dolor u otra sintomatología durante los años de progresión del cáncer dentro de la próstata, el tejido circundante, en los nódulos linfáticos, y aún ante la existencia de metástasis óseas<sup>(4)</sup>. Un punto importante en los tratamientos exitosos del cáncer de próstata,

Fundación para la Investigación y Detección Temprana del Cáncer, Buenos Aires, Argentina (S.E.R.) y el Departamento de Endocrinología Molecular, CHUL Research Center Laval University, Québec, Canadá (S.E.R., G.J.L., C.L., L.F.), Hospital Israelita de Buenos Aires (B.H.L.) Hospital de Clínicas Gral. San Martín, Buenos Aires, Argentina (S.C. (h)).

Fundación para la Investigación y Detección Temprana del Cáncer, Av. Santa Fe 1339 - (1059) Buenos Aires - Argentina.

así como en otros carcinomas, es el diagnóstico temprano antes de su diseminación al exterior de la glándula<sup>(5)</sup>.

Los métodos actualmente disponibles para la detección temprana del cáncer de próstata son el tacto rectal (TR), el antígeno prostático específico (APE), y la ecografía transrectal (ET). Estos pueden ser aplicados en forma aislada o conjunta en diferentes circunstancias, las que tendrán repercusión en el estadio de la lesión en el momento del diagnóstico<sup>(6)</sup>.

En el presente trabajo evaluamos las variaciones en los parámetros diagnósticos en una población de la práctica urológica diaria, en una población autorreferida y otra de selección al azar examinadas en un programa de detección temprana del cáncer de próstata.

## MATERIAL Y METODOS

Se analizaron retrospectivamente los primeros 777 hombres mayores de 50 años de edad de raza blanca provenientes de 3 poblaciones de características y orígenes diferentes: 1) 259 hombres seleccionados al azar de los padrones electorales de la ciudad de Québec y sus alrededores que fueron estudiados en un programa de detección temprana del cáncer; 2) 259 pacientes que se presentaron espontáneamente al mismo programa sin haber sido seleccionados y sin la existencia de anuncios o llamados en los medios masivos de difusión, y 3) 259 pacientes derivados de la práctica urológica corriente a la Fundación F.I.D.E.C. (Buenos Aires) para descartar la existencia de cáncer de próstata.

De todos los pacientes se obtuvo una muestra de sangre para el dosaje de antígeno prostático específico, previamente al tacto rectal y a la ecografía transrectal. El mismo fue determinado por radioinmunoensayo (Hybritech Tamden-R) y/o enzimoimmunoensayo (MEIA Abbott).

La ET fue ejecutada en todos los casos por el mismo operador (R.S.) con un equipo Bruel & Kjaer modelo 1846 con transductor de 7,0 Mhz. El criterio para definir una lesión sospechosa fue una imagen de menor ecogenicidad a la de la glándula normal sin importar su localización o su tamaño, siempre y cuando pudiera ser

correctamente individualizada en ambos planos. En toda lesión considerada sospechosa se realizaron biopsias transrectales con guía ecográfica para el diagnóstico, y en el mismo acto se ejecutaron biopsias para la estadificación según el caso: en los paquetes vasculonerviosos, en el ápex, en la invaginación del espacio extraprostático, en las vesículas seminales o en el cuello vesical. Todas las muestras obtenidas fueron medidas antes de su fijación en formol al 10 %, y luego de su marcación con tinta china a nivel de la pared rectal se enviaron para su estudio anatomopatológico.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 podemos observar una incidencia significativamente mayor de cáncer de próstata en la población remitida por los urólogos, así como una mayor positividad del tacto rectal en ellas en comparación con las poblaciones estudiadas en el programa de detección. Entre éstas dos últimas se observa fundamentalmente una diferencia en la prevalencia de la enfermedad, siendo mayor en la población autorreferida al programa. Es interesante mencionar que esta población presentó en un 42,47 % de los hombres antecedentes familiares de cáncer de próstata y/o antecedentes de infecciones agudas o crónicas, en comparación a un 28,57 % de la población seleccionada al azar, no habiéndose sin embargo presentado diferencia significativa en el score sintomático entre ambas. Los valores medios de APE y los score de Gleason son claramente mayores en la población de la práctica diaria en relación con las del programa de detección temprana del cáncer.

Otras de las diferencias observadas en las poblaciones estudiadas fueron su edad promedio y el volumen glandular medio. Así, mientras la edad media de las poblaciones 1 y 2 se encuentra en los  $58 \pm 9,4$  años y  $59,5 \pm 9,0$  años, y su volumen glandular en  $28,5 \pm 12,5$  cc y  $32,8 \pm 24,0$  cc, cuando estudiamos la población urológica encontramos una edad media de  $66,5$  años  $\pm 9,5$  años con un volumen medio de  $56,3 \pm 35,3$  cc.

Tipo de población	Nº de hombres	Nº de Ca	% de Ca	% de T.R. +	APE Med de Ca	Desv. Std. ±	Gleas. Medio (score)	Desv. Std. ±
Selección al azar	259	15	5,8	53,3	17,2	24,2	4,9	1,7
Autorreferida	259	21	8,1	42,8	11,6	20,2	3,9	1,2
Urológica	259	44	17,0	70,4	63,8	56,1	6,3	1,2

Tabla 1: Diferentes parámetros de diagnóstico en relación con los distintos tipos de población.

En la Tabla 2 se observan los resultados de las biopsias de diagnóstico de las diferentes poblaciones; vemos en ellas una elevada tasa de positividad para cáncer en la población urológica, con un alto porcentaje de falsos positivos en las otras 2 poblaciones examinadas. Si consideramos a la neoplasia intraepitelial de alto grado (PIN 2,3) como una lesión de riesgo vemos que un 70 % de las biopsias realizadas en la población remitida por los especialistas fueron positivas contra un 17 % y un 31 % en las poblaciones del programa de detección.

Finalmente cabe mencionar que las biopsias de estadificación realizadas en los sitios por los que comúnmente el cáncer de próstata gana el exterior de la glándula, fueron positivas en el 75 % de los casos de la población urológica, mientras que en la población seleccionada al azar y autorreferida lo fueron en el 46,7 % y 52,0 % respectivamente.

Tipo de población	% Ca	% HIP	% PIN 1	% PIN 2,3	% NORM	% PTTIS
Selección al azar	15	54	3	2	2	22
Autorreferida	21	41	1	10	3	24
Urológica	58	13	4	12	0	12

Tabla 2: Resultados anatomopatológicos de las biopsias realizadas en los diferentes tipos de población.

## DISCUSION

El objetivo de los programas de detección temprana del cáncer en poblaciones asintomáticas es el de detectar las lesiones en los estadios tempranos, tendiendo a disminuir así su tasa de mortalidad. La ventaja de instaurar tratamientos en estos estadios se encuentra avalada por el hecho de que a mayor tamaño tumoral se encuentra asociada una mayor incidencia de tumores pobremente diferenciados y de metástasis, correlacionándose con ello los valores séricos del APE<sup>(6)</sup>. Así *Chybowsky y col.* en una serie de 521 pacientes portadores de cáncer de próstata encontraron metástasis óseas en sólo uno de los 306 pacientes con APE < 20,0 ng/ml (18,7 ng/ml), con un valor predictivo negativo del 99,7 %<sup>(9)</sup>. En nuestro estudio podemos observar que los pacientes derivados por el especialista presentaron un APE medio de 63,8 ± 56,1 ng/ml, con un tamaño medio de las lesiones ecográficas de 2,4 cm ± 0,7, contra valores de APE menores a 20,0 ng/ml y lesiones cercanas a 1,5 ± 0,5 cm en

las otras 2 poblaciones. Además, en las poblaciones del programa de detección los score de Gleason fueron de menor grado, y la positividad de las biopsias de estadificación fue francamente inferior en comparación al 75 % observado en la población urológica. Estos hallazgos coincidirían con lo comunicado recientemente por *Bellavance y col.* quienes encontraron valores de APE y de score de Gleason significativamente más bajos en los pacientes diagnosticados por "screening" en comparación con los detectados por rutina o por síntomas urológicos, siendo también la tasa de metástasis linfáticas menor en la primera modalidad diagnóstica<sup>(6)</sup>.

En nuestro trabajo la diferencia de prevalencia entre las 2 poblaciones estudiadas en el programa de detección temprana es la única diferencia significativa entre ellas con una tasa de 8,1 % para la población autorreferida versus 5,8 % en la seleccionada al azar. El carácter gratuito de la medicina en Canadá nos podría explicar por un lado la similitud en los otros parámetros de las 2 poblaciones, como son edad, volumen glandular y sintomatología, dado que estaría excluida por ese hecho la autorreferencia al programa para lograr una visita sin costo. Por otro lado, la diferencia de incidencia se podría deber a la mayor proporción de antecedentes de la población autorreferida (42,47 %), sin por ello descartar variaciones estadísticas normales por el tamaño de la muestra.

Cuando analizamos el desempeño del tacto rectal en las distintas poblaciones vemos que su sensibilidad fue significativamente menor en la población autorreferida, y en la seleccionada al azar, que en la población enviada por el especialista, en donde el 70,4 % de los tumores fueron detectados por el TR (Tabla 3). Estos hechos nos deben advertir sobre la imposibilidad de emplear esta modalidad diagnóstica de la práctica clínica como única herramienta para la detección precoz del cáncer de próstata. Así vemos que de haber utilizado sólo ese método en el programa de detección, entre el 46,7 % y el 57,3 % de los pacientes portadores de cáncer hubieran sido considerados normales, perdiendo probablemente la posibilidad del diagnóstico temprano y las chances de curación.

Un valor de APE en el suero de 3,0 ng/ml fue determinado estadísticamente como el óptimo para la determinación de una población de riesgo de padecer cáncer de próstata. Asimismo, la utilización conjunta con el examen rectal permite el diagnóstico adicional de un 12 % de neoplasias<sup>(4)</sup>. Posteriormente, investigadores de la *Sociedad del Cáncer Americano*, intervinientes en el *Proyecto Nacional de Detección del Cáncer de Próstata*, llegaron a la misma conclusión, recomendando el valor 3,0 ng/ml cuando se utiliza el APE en forma conjunta con el TR y un valor menor entre 2,0 y 3,0 ng/ml cuando se lo emplea en forma aislada<sup>(13)</sup>.

La *Sociedad del Cáncer Americano* incluye a la Argentina como a otros países de Sudamérica con una incidencia menor del cáncer de próstata que los países de

América del Norte, ubicándola en el lugar 31 por su tasa de mortalidad<sup>(7)</sup>. Este hecho en alguna manera nos permite la comparación entre poblaciones geográficamente diferentes como se plantea en nuestro estudio.

Tipo de población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Selección al azar	30,8 %	97,0 %	53,3 %	92,5 %
Autorreferida	18,7 %	94,3 %	42,8 %	83,6 %
Urológica	53,4 %	93,5 %	70,4 %	83,7 %

Tabla 3: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del tacto rectal en las tres poblaciones.

Según las estadísticas del INDEC, en nuestro país existen solamente en Capital Federal y Gran Buenos Aires 1.518.924 varones mayores de 50 años<sup>(10)</sup>. Si consideramos una prevalencia del cáncer de próstata similar a la de los países del norte en alrededor del 3%<sup>(4, 11, 12)</sup>, tenemos que 45.568 habitantes, entre la Capital y el Gran Buenos Aires serían portadores de un carcinoma de próstata, cifra que llegaría casi a 90.000 al considerar a la población masculina mayor de 50 años de todo el país. Además, seguramente la mitad de los casos se encontrarían en edad productiva entre los 50 y los 62 años de edad, siendo probablemente estadios tempranos potencialmente curables de ser diagnosticados a tiempo.

La única oportunidad de ofrecer terapias con alguna posibilidad de curación es cuando el cáncer de próstata se encuentra aún localizado sin diseminación fuera de la glándula. Como vemos, esta modalidad se presentó en pacientes generalmente asintomáticos con una edad promedio de alrededor de 59 años de edad, población que no fue en nuestro caso la proveniente de la consulta urológica. En nuestro país, por las características sociales y el costo de la salud, los programas en donde los pacientes se autorrefieren por avisos en la prensa u otros medios de difusión corren el riesgo de reclutar un gran porcentaje de pacientes sintomáticos con un mayor promedio de edad y probablemente con estadios más avanzados de la enfermedad<sup>(6)</sup>.

En resumen, creemos que la implementación de programas serios y específicos de detección temprana del cáncer de próstata, con una cientización en la población de la falta de sintomatología de esta enfermedad por largos períodos, y con la utilización conjunta del APE, el TR y la ecografía transrectal, si estuviera indi-

cada (Fig. 1), constituyen la única oportunidad de realizar el diagnóstico del cáncer de próstata en estadios tempranos, ofreciendo así la única chance de curación.

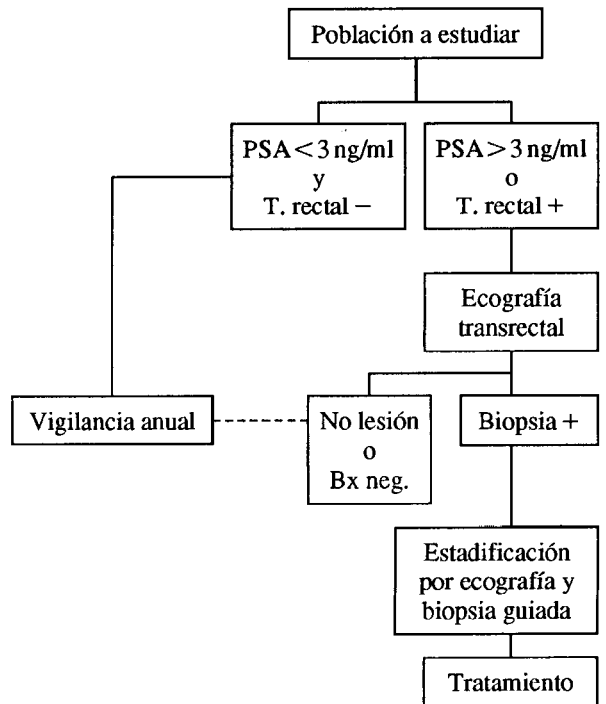


Figura 1: Algoritmo propuesto a utilizar en programas de detección temprana de cáncer de próstata.

## BIBLIOGRAFIA

1. Boring, C. C.; Squires, T. S. y Tong, T.: *Cancer Statistics 1993 CA 1993*, 43:7-26.
2. Palken, M.; Cobb, O. E.; Cimens, C. E. y col.: Prostate cancer: comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasound for screening. *J. Urol.* 145:86-92, 1991.
3. Chodak, G. W.: Early detection and screening for prostatic cancer. *Suppl. Urol.* XXXIV 4:1012, 1989.
4. Labrie, F.; Dupont, A.; Suburu, E. R. y col.: Serum Prostate Specific Antigen as Pre-screening Test for Prostate Cancer. *J. Urol.* 147:846-852, 1992.
5. Kabalin, J. N.; McNeal, J. N.; Price, H. M. y col.: Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology and morphometric observations. *J. Urol.* 141:1091-1094, 1988.
6. Bellavance, G. B. y Fradet, I.: Influence of the diagnostic modality on the pathological stage of clinical localized prostatic cancer. *Canad. J. Urol.* 1 (2) 34-38, 1994.
7. Cancer Facts and Figures 1992, American Cancer Society.
8. Stamey, T. A.; Kabalin, J. N.; McNeal, J. N. y col.: Prostate Specific Antigen in the Diagnosis and Treatment of Adenocarcinoma of the Prostate II: Radical Prostatectomy treated patients. *J. Urol.* 141:1076, 1989.

9. Chibowsky, K. M.; Larson Keller, J. J.; Bergstralh, E. J. y Oesterling, J. E.: Predicted radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J. Urol.* 145:313, 1991.
10. Censo Nacional de Población y Vivienda 1991 (INDEC), (extrapolación de % de varones mayores de 50 años del censo anterior).
11. Lee, F.; Littrup, P. J.; Torp-Pedersen, S. T. y col.: Prostate Cancer: Comparison of Transrectal US and Digital Rectal Examination for Screening. *Radiology* 168:389-394, 1988.
12. Lee, F.; Torp-Pedersen, S. T.; Siders, D. B. y col.: The use of transrectal ultrasound in the study of normal and abnormal anatomy of the prostate gland in early stage prostate cancer: Diagnosis and choice therapy. Editada por F. Labrie; F. Lee y A. Dupont, New York: *Excerpta Medica* pp 23-35, 1989.
13. Littrup, P. J.; Goodman, A. C. y Mettlin, C. J.: The Benefit and Cost of Prostate Cancer Early Detection. *CA* 43:134-149, 1993.