



NUEVOS RECURSOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**NEW RESOURCES FOR THE EARLY DIAGNOSTIC OF THE PROSTATE CANCER**

Artículo de revisión

Revision article

Drs. Lautersztejn, G.*; Damasco R.; Rovegno R.*; Tapia, P.**; Fernández, H.**

RESUMEN: *Con el advenimiento de métodos ecográficos que revelan la vascularidad de los tejidos, se pensó que, siendo las neoplasias prostáticas hipervascularizadas, éstos permitirían incrementar la sensibilidad de las biopsias glandulares, ayudando en la detección precoz del cáncer. Los resultados publicados respecto del Doppler Color (DC) no fueron alentadores en este sentido.*

Comunicamos nuestros primeros resultados con la evaluación de un nuevo método ecográfico dirigido a estudiar vascularización de tejidos que se denomina powerangiografía (PA) y que tiene la capacidad de mostrar densidad de glóbulos rojos en un vaso sanguíneo, a diferencia del DC que detecta velocidades de flujo.

Estudiamos 35 pacientes utilizando los tres métodos (ecografía transrectal, DC y PA) en forma comparativa, tomando biopsias de cada área sospechosa para cualquiera de los métodos. Obtuvimos un total de 36 muestras, excluyendo aquellas tomadas en forma randomizada.

De las 36 muestras, 25 (71,4%) resultaron positivas para adenocarcinoma de próstata, 23 (92%) fueron detectados por la powerangiografía (PA), mientras que sólo 14 (17,8%) lo fueron por el Doppler Color.

Entre las 11 muestras negativas, la PA fue fidedigna con el diagnóstico en 5 ocasiones en comparación con la ecografía convencional que lo fue sólo en 2.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 66, N° 2, Pág. 76, 2001)

Palabras clave: Powerangiografía; Cáncer de próstata; Doppler Color.

SUMMARY: *The ecography methods came and they show the vascularity of the tissues and it was thought, when the prostatic neoplasias are hyper vascularities these would allow to increase the sensibility of the glandular biopsies, helping to discover cancer in a precocious form. The published results with the Colour Doppler (CD), in this case, weren't encouraged.*

We communicate our first results with the evaluation of an ecography method that is managed to study tissues vascularization which name is Powerangiography (PA) and has the capacity of showing the density of red globules in a sanguine vessel, with the difference that, the CD shows speed flux.

We studied 35 patients using the three methods (transrectal ecography, CD and PA) in a comparative form, taking biopsies of each suspected area for any of the methods. We obtained 36 patterns, except those taken randomized.

From the 36 patterns, 25 (71.4%) were for prostate adenocarcinoma, 23 (92%) were discovered by the Powerangiography (PA), while only 14 (17.8%) were by the Colour Doppler (CD).

* Sección de Urología, CEMIC.

** Servicio de Ecografía, Sanatorio Otamendi y Miroli.

Among the eleven negative patterns, the PA was creditable with the diagnostic in 5 opportunities compared with the conventional ultrasonography that has only in 2 opportunities.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 66, N° 2, Pág. 76, 2001)

Key words: Powerangiography; Prostate cancer; Doppler Color.

INTRODUCCIÓN

Para detectar tempranamente el cáncer de próstata se utiliza actualmente una rutina diagnóstica que consiste en examen prostático digital (DRE) y dosaje sérico de PSA, seguidos por una ecografía transrectal si se hallan alterados.

La elevación del PSA, el hallazgo de alteraciones en la ecografía transrectal y/o la palpación de anomalías en el DRE, hacen recomendable la biopsia glandular, ya que esas situaciones son sugestivas de cáncer. Se acepta en general que el promedio de biopsias positivas con esta secuencia es del 25-30%⁽⁵⁾.

Cuando el PSA sérico está moderadamente elevado y la ecografía transrectal no revela patología pueden tomarse tres caminos: la observación, el tratamiento antibiótico presumiendo una prostatitis o la biopsia randomizada.

La aparición de métodos ecográficos que permitieron estudiar vascularidad tisular como el doppler color, indujo a los Urólogos a pensar que, en situaciones como la presente, PSA sérico elevado y ecografía prostática transrectal sin signos de neoplasia, dicha metodología incrementaría la sensibilidad de las punciones biopsia. El basamento teórico de esta idea fue que al ser las neoplasias prostáticas hipervascularizadas podrían detectarse con mayor facilidad usando un recurso que denunciara esa condición. Sin embargo, los artículos aparecidos hasta hoy sobre este tema son controvertidos.

Recientemente se desarrolló una nueva técnica de estudio vascular denominada angiografía ultrasónica, power-angio o powerdoppler, que estamos evaluando en forma prospectiva y sistemática desde julio de 1996. Mientras que la modalidad de doppler color (DC) se basa en el mapeo de velocidades de los glóbulos rojos y en consecuencia detecta pobremente los flujos sanguíneos de baja velocidad, la powerangiografía utiliza una técnica que muestra la densidad de glóbulos rojos de un vaso sanguíneo, detectando así lecho vascular con sangre en movimiento, independientemente de la velocidad del mismo. Esto permite identificar vasos con flujos mínimos, como ocurre en los vasos de neoangiogénesis, que por no tener capa muscular presentan flujos de bajísima velocidad.

En esta presentación comunicamos una reducida experiencia combinando todos los métodos de diag-

nóstico ecográfico para la detección temprana del adenocarcinoma prostático.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre julio de 1996 y enero de 1997 estudiamos 35 pacientes con edades entre 56 y 85 años, derivados para la realización de biopsia prostática ecodirigida por alguna de las siguientes razones: PSA elevado (rango entre 5 y 100 ng/ml). DRE con nódulo palpable o ecografía transrectal sospechosa. Se interpretó como PSA elevado toda determinación que superara los 4 ng/ml, cualquiera fuese la edad del paciente y el volumen glandular, y ecografía sospechosa a aquella con alteración nodular en la zona periférica, definiéndose como alteración nodular a toda modificación en los patrones de ecogenicidad, forma o vascularidad.

A todos los pacientes se les hizo ecografía transrectal convencional, ecodoppler color y mapeo con powerangio utilizando un equipo ATL HDI 3000 con sonda de 5-9 Mhz que nos permite llevar a cabo los tres procedimientos en el mismo momento.

El DC lo realizamos con filtro bajo y con la menor frecuencia posible de repetición de pulsos. Es importante reiterar que la modalidad de DC se basa en el mapeo de velocidades de los glóbulos rojos y que en consecuencia los flujos sanguíneos de baja velocidad son difícilmente detectados.



Foto 1. Imagen hipocogénica de zona periférica en una ecografía prostática transrectal.

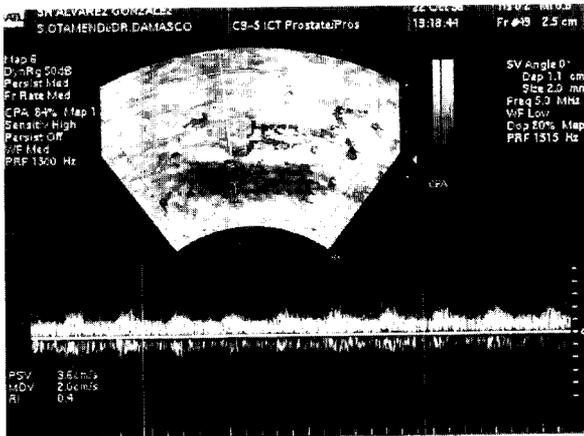


Foto 2. Zona de hiperflujo en un ecodoppler prostatico.

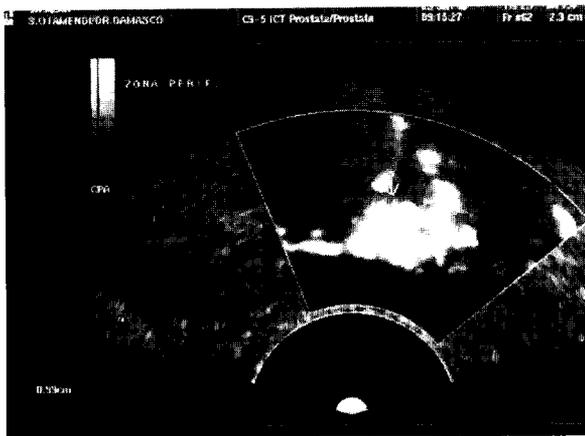


Foto 3. Área de mayor densidad de glóbulos rojos en una powerangiografía prostatica.

La powerangiografía, en cambio, identifica la densidad en glóbulos rojos de un vaso sanguíneo, detectando así lecho vascular con sangre en movimiento independientemente de la velocidad dentro del mismo.

Esto permite rescatar vasos con flujos mínimos, como los de neoangiogénesis que aparecen en los tejidos neoplásicos, los cuales al no tener capa muscular, presentan flujos de muy baja velocidad.

Se registró para cada caso la información que brindaba cada método, procediéndose a biopsiar la zona que cualquiera de ellos interpretara como sospechosa: en la ECOTR hipo o hiperecogenicidad (Foto 1) en DC una zona de flujo (Foto 2) y PA una zona de alta densidad en glóbulos rojos (Foto 3).

La punción biopsia fue realizada en todos los casos por vía transrectal y se tomaron muestras siguiendo uno de los 2 modelos siguientes: a) una muestra de cada área sospechosa y una del lóbulo contralateral; b)

seis muestras, tres de cada lóbulo en forma randomizada. Se utilizó pistola de disparo automático y aguja Trucut 16G, la antibioticoprofilaxis fue con 160 mg de Gentamina en dosis única 30 minutos antes del procedimiento. No se registraron complicaciones.

RESULTADOS

De los 35 pacientes estudiados con los 3 métodos en 28 se observó un área prostática sospechosa; en 4 dos áreas sospechosas y en los 3 restantes ninguna. Se dispuso entonces para el análisis de 36 muestras provenientes de las áreas sospechosas. En los tres casos libres de áreas anormales se procedió con biopsias randomizadas que no se incluyen en el análisis.

De las 36 muestras, 25 provenientes de 23 enfermos, fueron positivas (+) para adenocarcinoma de próstata y 11, que correspondían a 9 pacientes negativas (-). En el Cuadro 1 se sintetizan los hallazgos de

Resultados

Nº	ECOTR	DC	PA
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	-	+
5	+	-	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	-	+	+
11	-	+	+
12	-	+	+
13	+	+	+
14	+	-	+
15	+	+	+
16	+	-	+
17	-	-	+
18	-	-	+
19	+	-	+
20	+	-	+
21	+	+	-
22	+	+	-
23	+	-	+
24	+	-	+
25	+	+	+

Cuadro 1. Comportamiento de la ECOTR, DC y PA frente a zonas de adenocarcinoma prostático. El signo + significa identificación de área neoplásica, el signo - expresa que el método no distinguió del resto de la glándula un área tumoral.

cada método de examen para cada una de las áreas sospechosas que en el estudio histológico resultaron un carcinoma prostático. El mayor interés lo despertaron las 5 zonas (10, 11, 12, 17 y 18) que no aparecieron como patológicas en la ecografía convencional pero que sí lo fueron para la PA. En sentido inverso, dos zonas no identificadas como sospechosas por la PA (21 y 22 en el cuadro) si lo fueron por la ECOTR. El DC fue incapaz de diagnosticar 11 pacientes con cáncer, coincidiendo en 3 oportunidades (12, 17 y 18) con la ECOTR.

En el Cuadro 2 se describe el comportamiento de los distintos métodos en relación con las áreas prostáticas que no contenían neoplasia. La PA coincidió ("c" en el cuadro) con el diagnóstico histológico, es decir, no distinguió al sector como sospechoso de adenocarcinoma en 5 ocasiones. La ECOTR coincidió en 2 y el DC en 8. Según estos números, de los tres métodos, la ECOTR es la que con mayor frecuencia revela áreas sospechosas que, finalmente, no corresponden a cáncer (falsos positivos). El menor número de falsos positivos le correspondió al DC.

DISCUSIÓN

Los estudios de correlación sonografía-patología en próstata han demostrado que el 70-75% de los tumores de la glándula son hipoeoicos, mientras el 25% no se diferencian de los tejidos circundantes^(1,3). Estas lesiones isoecoicas no son usualmente detectadas por la ecografía transrectal hasta que alcanzan un volumen considerable y se hacen por la distorsión de los tejidos vecinos. Un pequeño número de cánceres son ecogénicos o heterogéneos⁽⁴⁾.

El valor predictivo positivo de una lesión hipoeoica en la ecografía aumenta con el tamaño, la coincidencia con un nódulo palpable y el valor elevado del PSA^(5,6). La incidencia de malignidad en lesiones ecográficamente sospechosas alcanza al 20-25%⁽⁷⁾. Esto se debe a que varias lesiones benignas pueden simular al cáncer de próstata incluyendo inflamaciones, prostatitis granulomatosa, ácinos glandulares dilatados, HPB o fibrosis⁽⁸⁾. Por otra parte, aun con equipos de alta resolución, ciertos tumores de importancia clínica pueden pasar desapercibidos para la ecografía transrectal. Un estudio multidisciplinario⁽⁹⁾ comunicó que la ultrasonografía tiene una seguridad diagnóstica en estadios localizados de sólo un 46%, alcanzando en los avanzados el 66%.

Con el propósito de mejorar esta capacidad de detección esgrimida por la ecografía transrectal, se utilizó la imagen del doppler color, especialmente para lesiones isoecoicas^(10,11) apoyándose en la suposición de que, aunque los tumores menores de 2 mm son avasculares, aquellos de 10 mm o más presentan una vascularización aumentada⁽¹²⁾. Los resultados de los trabajos

Nº	ECOTR	DC	PA
1	X	C	X
2	C	C	X
3	C	X	X
4	X	X	X
5	X	C	X
6	X	C	C
7	X	C	C
8	X	C	C
9	X	C	C
10	X	C	C
11	X	X	X

Cuadro 2. Comportamiento de la ECOTR, DC y PA en áreas sin transformación neoplásica, según el estudio histológico. La X significa identificación como área sospechosa, la C es coincidencia con la histología.

fueron confusos, con superposición de hipervascularidad en cáncer, prostatitis agudas y crónicas y otras lesiones benignas⁽¹³⁻¹⁷⁾.

Otra conclusión de estas experiencias fue que muchas veces el cáncer no tiene flujo suficiente para ser detectado por el doppler color; por lo tanto, éste no debería reemplazar a la ecografía transrectal. Algunos autores entienden, aún así, que las imágenes hipervasculares al doppler color deberían ser biopsiadas, independientemente de su nodularidad.

También se ha sugerido que la hipervascularización de un tumor podría correlacionarse con su comportamiento biológico, en especial con el potencial de crecimiento y la posibilidad de dar metástasis. Si esto fuera cierto, el doppler color serviría para identificar un subgrupo importante de casos.

La aparición de una nueva técnica para detectar contenido de glóbulos rojos en un tejido conocida como power-angio (PA) abrió expectativas en cuanto a incrementar la habilidad de detección para cáncer prostático que poseen la ecografía transrectal y el DC. También se especuló con que permitiría identificar carcinomas con imagen nodular en zona central y transicional, y carcinomas sin imagen nodular o con imagen isoecoica en cualquier área de la próstata.

En esta presentación se evalúa la sensibilidad de la PA para identificar el cáncer de próstata tempranamente. El bajo número de muestras analizadas sólo permite estimar una tendencia, la evaluación estadística requiere aumentar la población investigada, proyecto en el que nos encontramos actualmente. De acuerdo con los resultados que comunicamos, la PA podría ser algo más capaz para identificar áreas tumorales que los ECOTR (Cuadro 1).

Efectivamente, evaluadas simultáneamente con ECOTR, DC y PA 35 próstatas por sospecharse clíni-

camente que contenían una neoplasia, en 28 se observó un área sospechosa de cáncer por al menos uno de los tres métodos y en 4 se hallaron 2 áreas sospechosas. Las 36 fueron biopsiadas y el estudio histológico reveló que 25 correspondían a adenocarcinoma prostático; de estas 25, 23 (92%) resultaron sospechosas para el PA, 20 (80%) para la ECOTR y 14 (56%) para el DC. Los tres métodos coincidieron en calificar un área como sospechosa en sólo 10 ocasiones. La ECOTR y la PA coincidieron en 18 y de las 7 muestras positivas restantes en las que no coincidieron, 5 habían sido calificadas como áreas sospechosas por la PA y sólo 2 catalogadas como tales por la ECOTR. La baja performance que mostró el DC en esta experiencia, desalienta nuevos ensayos con él.

Es probable que la incapacidad de alguno de los métodos ecográficos para distinguir áreas neoplásicas dependa de la estructura histológica de éstas. La confrontación de los resultados obtenidos con los estudios ecográficos y el examen anatomopatológico de las muestras, investigación que pusimos en marcha, puede guiar en la selección del método ecográfico apropiado.

CONCLUSIONES

Se describe un método ecográfico con evaluación vascular, la PA, cuya utilidad podría estar en la identificación más precisa de nódulos sospechosos de adenocarcinoma prostático.

Si bien la población analizada, por su bajo número, no permite una valoración estadística de los resultados, los datos resultan suficientes para extender la investigación, proyecto en el que nos encontramos actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dahmert, W.F.; Hamper, U.M.; Walsh, P.C.; Eggleston, J.C.; Sanders, R.C.: Prostatic evaluation by Transrectal Sonography with histopathologic correlation: the echogenic appearance of early carcinoma. *Radiology*, 158: 97-102, 1986.
2. Lee, F.; Gray, J.M.; McLeary, R.D. y col.: Prostatic evaluation by Transrectal Sonography: criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology*, 158: 91-95, 1986.
3. Salo, J.O.; Ranikko, S.; Makinen, J.; Lehtonen, T.: Echogenic structure of prostatic cancer imaged on radical prostatectomy specimens. *Prostate*, 10: 19, 1987.
4. Hamper, U.M.; Sheth, S.; Walsh, P.C.; Epstein, J.L.: Bright echogenic foci in early prostatic carcinoma: sonographic and pathologic correlation. *Radiology*, 176: 339-343, 1990.
5. Ellis, W.J.; Chetner, M.P.; Preston, S.D.; Brawer, M.K.: Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostatic specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J. Urol.*, 152: 1520-1525, 1994.
6. Cooner, W.H.; Mosley, B.R.; Rutherford, C.L. y col.: Pros-

tate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J. Urol.*, 143: 1146-1152; discussion 1152-1154, 1990.

7. Rifkin, M.D.; Choi, H.: Implications of small, peripheral hypoechoic lesions in endorectal US of prostate. *Radiology*, 166: 619-622, 1988.
8. Sheth, S.; Hamper, U.M.; Walsh, P.C.; Holtz, P.M.; Epstein, J.L.: Transrectal ultrasonography in Stage A adenocarcinoma of the prostate: a sonographic - pathologic correlation. *Radiology*, 179: 35-39, 1991.
9. Rifkin, M.D.; Zerhouni, E.A.; Gatsonis, C.A. y col.: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of multiinstitutional cooperative trial. *N. Engl. J. Med.*, 323: 621-626, 1990.
10. Rifkin, M.D.; Sudakoff, G.S.; Alexander, A.A.: Prostate: techniques, results and potential applications of color doppler US scanning. *Radiology*, 186: 509-513, 1993.
11. Folkman, J.; Cotran, R.: Relation of vascular proliferation to tumor growth. *Int. Exp. Rev. Pathol.*, 16: 207-248, 1976.
12. Santucci, R.A.; Brawer, M.K.: Correlation of prostate-specific antigen and ultrasonography in the evaluation of patients with carcinoma of the prostate. *Semin. Urol.*, 12: 256-264, 1994.
13. Littrup, P.J.; Sparschu, R.: Transrectal ultrasound and prostate cancer risks: the tailored prostate biopsy. *Cancer*, 75: 1805-1813, 1995.
14. Alexander, A.A.: To color doppler image the prostate or not: that is the question. *Radiology*, 195: 11-13, 1995.
15. Newman, J.S.; Bree, R.L.; Rubin, J.M.: Prostate cancer: diagnosis with color doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. *Radiology*, 86-90, 1995.
16. Kelly, M.I.; Lees, W.R.; Richards, D.: Prostate cancer and the role of color doppler US. *Radiology*, 189: 153-156, 1993.
17. Weidner, N.; Semple, J.P.; Welch, W.R.; Folkman, J.: Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 324: 1-8, 1991.

COMENTARIO EDITORIAL

El CaP tiene, desde el punto de vista diagnóstico, una necesidad imperiosa de aumentar su especificidad y disminuir los costos. Esto se lograría mediante una mejor selección de pacientes a rastrear, mayor especificidad de los métodos de detección por sangre (PSA, hK2, etc.) y, finalmente, en una mejor selección de los pacientes a biopsiar. En este último punto es importante buscar metodologías que eviten Bxs. Este trabajo estaría en esta dirección.

Los Dres. buscan investigar una nueva metodología de imagen para el diagnóstico de Cáncer de Próstata (CaP). La base fisiopatológica sobre la cual plantean su teoría es la capacidad que tiene el CaP de generar vasos de neoformación, distinguiéndose entonces del resto del tejido normal o hiperplásico. Utilizan en el rastreo la escala de grises (área hipoeoica), el Doppler Color (DC) y el Power Doppler (PD) o Angio Doppler.

Para ello toman una muestra de 36 pacientes, entre

		CaP	Benigno	N
US (+)	PD (+)	18	4	22
US (+)	PD (-)	2	5	7
US (-)	PD (+)	5	2	7
US (-)	PD (-)	-	-	-

Tabla 1

los cuales hay algunos con alta sospecha de CaP, como puede verse en la inclusión de Tacto Rectal (TR) sospechoso y PSA que llega a 100 ng/ml. A estos pacientes se los estudia con los 3 métodos: escala de grises (EG), DC y PD, y se los compara con su *Gold Standard*, que es la Anatomía Patológica. Esto, desde el punto de vista metodológico, es correcto.

En las primeras fases de investigación de una metodología que es nueva, la primer pregunta a contestar es si una determinada patología responde al planteo teórico (en este caso, si los CaP son fácilmente visibles al PD, comparado con el DC y las áreas hipoecoicas). Se incluyen entonces pacientes con alta probabilidad de CaP, como lo muestra el hecho de que el 69,4% (25/36) de las biopsias y el 68,9% (20/29) de las áreas hipoecoicas fueron positivas. Quizás, en el único punto en el que no estoy de acuerdo es el hecho de que han dejado de lado los pacientes que no mostraron patología de imagen. Esto implica que parten de la base de que no hay CaP que sea negativo a las 3 metodologías, lo cual no lo saben al no estudiar un grupo de pacientes de estas características. Pero, de cualquier manera, este punto bien puede ser respondido en otro trabajo, y no necesariamente debe ser incluido en éste.

De las 25 áreas con CaP, hay 5 (20%) negativas para la EG. De éstas, hay 2 positivas al ED y PD y 3 positivas solamente al PD. De tal manera, hay una sensi-

bilidad importante del PD (92%). La Tabla 1 también muestra claramente por qué el DC fue dejado de lado.

Respecto de las bxs negativas, el PD hubiese evitado 5/11 (45,4%) de las bxs, mientras que la ecografía sólo 2.

Si bien no es la finalidad de este estudio, podemos decir que, de usar ambos métodos (EG y PD), no se hubiese evitado ninguna bx. De usar el PD, se hubiesen evitado 7 biopsias, perdiendo 2 CaP. Guiándonos por la EG, no se hubiesen biopsiado 7 pacientes, perdiendo 5 CaP (ver Tabla 1).

Estos resultados hablan de que la investigación de PD es posible, debido a que los datos iniciales son positivos en cuanto a capacidad de constatar vasos en las lesiones sospechosas de CaP. El paso siguiente sería ver si el PD tiene capacidad de disminuir el número de bxs. en pacientes candidatos a las mismas. Y debido a que lesiones benignas también tienen vasos (prostatitis, hiperplasia), el desafío será distinguir entre ambas.

Por último, me gustaría comentar que llama la atención que este trabajo haya sido finalizado en enero de 1977, para ser publicado recién en 2001. En términos de tecnología, es mucho tiempo.

Dr. Marcelo Borghi
Médico Especialista
en Urología