

CANCER DE PRÓSTATA

Dr. Luis Zegarra Montes.
Prof. Principal Dpto. Cirugía-UPCH.
Jefe del Servicio de Urología-HNCH.

CONSIDERACIONES GENERALES.- La población en expansión, la expectativa de vida creciente, la mayor incidencia de carcinoma de próstata y la mortalidad, convierten a esta enfermedad en un foco de preocupación desde el punto de vista médico y socioeconómico tanto a nivel nacional como internacional.

EPIDEMIOLOGÍA.- El cáncer de próstata es el cáncer más común en hombres en USA, estadísticamente supero al cáncer de pulmón y colón, comprende el 21% de todos lo cáncer. A nivel mundial es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en el hombre. La incidencia proyectada en USA para el 2001 fue de 198,000 nuevos casos diagnosticados y 31,500 de muerte por el cáncer. La constante en los últimos 30 años, ha sido de una muerte por cada cinco casos nuevos diagnosticados (1,2,3). En el Perú según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, cuyos datos corresponden exclusivamente a Lima Metropolitana informa que el cáncer de próstata es el segundo después del de estomago, que en el bienio 1990-1991 la incidencia fue de 12.7/100,000 habitantes y la tasa de mortalidad fue de 11.5/100,000 habitantes (4).

ETIOLOGÍA.- la etiología del cáncer de próstata es desconocida (5).
Genéticas y Bioquímicas: las alteraciones genéticas y bioquímicas como responsables del desarrollo del cáncer de próstata están bajo investigación, pero todavía no se ha demostrado su causa específica (6).

Historia Familiar: con relación a la apreciación de historia familiar en el desarrollo del cáncer de próstata, se informa que hay un riesgo relativo de desarrollo de esta enfermedad, que se incrementa si uno o más de los familiares de primer grado (papá o hermanos) tienen la enfermedad. Podría haber evidencia de existir una forma hereditaria de cáncer de próstata, caracterizado por una penetración autosómico dominante Mendeliana (7).
Endocrino: no ha sido probada la asociación causal entre cáncer de próstata y los factores endocrinos. No esta claro el rol de los andrógenos en la carcinogénesis de la próstata y en el caso particular de la testosterona, no hay correlación directa entre el nivel de testosterona sérica y el riesgo a desarrollar cáncer de próstata (8,9).

Agentes Infecciosos.- se ha informado bacterias y agentes virales en asociación con tumores prostáticos, pero la influencia en el desarrollo del cáncer es incierta. Así mismo, se han encontrado discrepancias en el momento de haber querido relacionar la incidencia de cáncer de próstata con los niveles de actividad sexual (10).

Riesgos Ocupacionales.- la exposición al Cadmio ha sido informado que es un factor de riesgo, pero esta información es débil (11).

Dieta.- hasta el momento no hay un alimento que este asociado al cáncer de próstata. Las dietas de grasa las han querido relacionar pero no se ha probado que cumplan algún rol en el desarrollo o progresión del cáncer de próstata (12).

PATOLOGÍA.- De acuerdo a los estudios histológicos de la próstata realizados por McNeal, refiere que la glándula prostática se divide en cuatro zonas: transicional, central, periférica, y la zona de las glándulas periuretrales. La zona transicional constituye el 4% a 5% de la próstata, la zona central el 20% y la zona periférica el 75% de la próstata. Se ha demostrado en estudios que la zona más frecuente de aparición del cáncer de próstata es en la zona periférica (13,14).

El 95% al 97% de los cáncer de próstata son adenocarcinoma, 1 al 5% carcinoma a células transicionales y el 0.2% carcinoma epidermoides, todos estos derivados del epitelio acinar.

Entre los de origen estromal tenemos el rabdomiosarcoma, que generalmente son vistos en pacientes pediátricos y el leiomiosarcoma (15,16,17). La enfermedad puede diseminarse a las vesículas seminales y hasta los nervios peri prostáticos. Es infrecuente la extensión directa hacia el recto. Puede ocurrir infiltración ureteral entre el 10 a 35% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. La diseminación linfática, no es infrecuente, se presenta en los nódulos hipogástricos, obturatrices, iliaca externa, pre-sacro, iliaca común y para-aorticos. El 90% de la metástasis a distancia es a los huesos, viscerales al pulmón, hígado y adrenales (18).

GRADOS Y ESTADIOS.-

Grado de Gleason: este es un sistema basado en el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento. Se describen 5 patrones. El score esta dado por cada tumor que representa la suma de los dos patrones más comunes exhibidos, cuyo rango es de 2 a 10.

Estadios.- se clasifican por el Sistema Whitmore-Jewett y el Sistema TNM, adoptada en 1992 por International Union Against Cancer y American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC). Este tipo de cáncer tiene cuatro estadios, el estadio A(T1) se presentan en la zona de transición y se detectan de manera incidental después de la cirugía por Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP), con Gleason de 2 a 7. Con el advenimiento del Antígeno Prostático Específico (APE) y la ultrasonografía transrectal (USTR), apareció la categoría que se conoce como enfermedad no palpable, descubierta por USTR y biopsia en una próstata de aspecto benigna (T1c), por lo general con Gleason menor de 7. El estadio B(T2), se encuentra confinado a la próstata. Los cánceres en estadio C(T3 y T4) son los que presentan invasión de tejidos blandos fuera de la próstata. El estadio D, representa el estado metastásico, Cuadro 1(19,20).

Los pacientes con metástasis óseas en ocasiones los síntomas iniciales pueden dolor óseo o fracturas patológicas.

Signos.- A veces el único signo de cáncer de próstata puede ser alguna anomalía en el TDRP, por lo tanto, cualquier nódulo o zona dura, firme o irregular palpable, debe de realizarse biopsia. Los signos no muy frecuentes de este cáncer incluyen hematuria, signos neurológicos causados por compresión de médula o fracturas patológicas. Casi todos los signos aparecen en pacientes con cáncer metastásico (21).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del cáncer de próstata se confirma mediante biopsia con aguja. La utilización de muestreo sistemático de la próstata, guiado por ultrasonido, en cada uno de los sextantes aporta la información más precisa para determinar estadio y grado del cáncer. De 6, 8 hasta 12 muestras de acuerdo al caso particular aporta un muestreo más confiable. El ultrasonido no es indispensable, pero en situaciones difíciles permite mayor precisión al identificar áreas de hipoeogenicidad y cuando se requiere facilita la biopsia de vesículas seminales. También se necesita la guía del ultrasonido, cuando hay zonas sospechosas en la zona de transición de la próstata donde se requieren biopsias anteriores dirigidas (22).

Diagnóstico Temprano del cáncer de próstata.- A partir de 1993 la Sociedad Americana de Cáncer, la Asociación Americana de Urología y el Colegio Americano de Radiología, recomiendan que hombres de 50 años o más tengan una evaluación prostática anual que incluya EDRP y APE. También debería de realizarse en hombres de 40 años de raza negra o con historia familiar como factor de riesgo.

El EDRP aporta información pronóstica sobre tamaño, localización y volumen del tumor. Dichas observaciones se basan en la induración y firmeza del área anormal, así como en la presencia de la extensión extracapsular. Más aún, se puede reconocer extensión de la enfermedad hacia la pared rectal, a las vesículas seminales y pelvis. Sin embargo, la definición de estadios mediante el EDRP en algunos casos puede no ser exacta por varias razones:

- 1) El EDRP de alguna manera depende de la experiencia del examinador y por tanto esta sujeta a errores de interpretación.
- 2) Cuando se compara el EDRP con el examen de patología es frecuente encontrar una estimación menor del volumen tumoral.
- 3) El EDRP, pasará por alto los cánceres en estadio A.
- 4) El EDRP puede dar datos falsos positivos causados por HBP, granulomas, calcificaciones y prostatitis crónica (23,24).

El APE es una glicoproteína de 240 aminoácidos y 4 cadenas laterales de carbohidratos. El gen que codifica al APE ha sido localizado en el cromosoma 19. El APE sólo se encuentra en las células epiteliales prostáticas y el líquido seminal, en condiciones normales sirve para auxiliar la licuefacción del semen. Oesterling ha demostrado los valores del APE de acuerdo al decenio de edad y estos son: en la década de los 40 años hasta 2.5 ng/ml, de los 50 años hasta 3.5 ng/ml, de los 60 años hasta 4.5 ng/ml y de los 70 años hasta 6.5 ng/ml (25,26). Se ha hablado mucho con relación a factores que contribuyen al aumento de la concentración del APE en el suero, pero lo cierto es que este valor no es alterado y de ser así, esta variación no tiene repercusión clínica ni valor estadístico, ej: EDRP, USTR, masaje prostático, uretroscopía, ciclismo. Sin embargo, las condiciones que si lo alteran son: biopsia de la próstata, Resección Transuretral de la Próstata (RTUP) y prostatitis aguda (27,28). La conducta a seguir con relación al EDRP y APE se explica en el cuadro 2:

Numerosos estudios demuestran que el APE es un marcador útil para vigilar la respuesta después del tratamiento del cáncer avanzado. Los pacientes con una disminución del 80% en la media proporcional de APE a los 6 meses después de la orquitectomía bilateral, tienen el mejor pronóstico (29).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El examen digital rectal de una próstata anormal puede encontrarse en diferentes padecimientos. La disponibilidad del APE permite que solo se requiera biopsia en anomalías limítrofes. Menos del 5% de los tumores de la próstata cursan con APE normal e incluso en dichas circunstancias el APE especial para la edad es capaz de identificar a aquellos que requieren biopsia. Los nódulos prostáticos pueden ser por HBP, prostatitis crónica, quistes prostáticos, cálculos y fibrosis por biopsia previa. Habitualmente la HBP se acompaña de una historia más prolongada de síntomas urinarios obstructivos y con frecuencia la próstata es más grande que en el cáncer. La tuberculosis puede presentar historia de exposición al bacilo, antecedente de tuberculosis pulmonar, fiebre y piuria estéril. También son comunes las lesiones del epidídimo junto con el compromiso prostático. Es frecuente que la prostatitis se acompañe de una historia más larga, con presencia de leucocitos en la secreción prostática. En todos los casos el diagnóstico se confirma mediante biopsia y estudio histopatológico.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Es importante mencionar que en el 70% de los casos el cáncer de próstata se origina en la zona periférica, la que se encuentra al alcance del dedo examinador. El EDRP detecta sólo 30% a 50% de cáncer de próstata y existen casos en que se realiza el subestadiaje y sobrestadiaje de la enfermedad. Los estudios de diagnóstico por imágenes permiten un estadiaje más preciso, diferenciar entre enfermedad neoplásica confinada a la próstata, con compromiso capsular y/o de vesículas seminales, lo que permitirá realizar la elección adecuada para la Prostatectomía radical o Braquiterapia, alternativas terapéuticas que van a curar el cáncer (30).

Ultrasonografía Transrectal de la Próstata (USTR).- es útil en el diagnóstico y clasificación del cáncer de próstata, dado que puede identificar el 60% de los cánceres incluso si no son palpables, por las características hipoeogénicas de éstos. Alrededor del 40% de los cánceres pueden ser isoecogénicos y hiperecogénicos. En la biopsia

En la biopsia sistemática de próstata la toma de muestra es más adecuada, porque permite la colocación precisa de la aguja en varios sextantes, pudiendo determinar el grado y estadio del cáncer con más precisión que las biopsias aleatorias o bajo exploración digital rectal. También es más eficaz que el EDRP en la detección de la extensión extracápsular. La USTR permite la biopsia en tiempo real de las vesículas seminales. La definición de estadios con USTR tiene una especificidad del 78% al 99% y una sensibilidad de 59% al 87% (31,32).

Tomografía Axial Computarizada (TAC).- se utiliza para clasificar el cáncer de próstata sólo cuando se sospecha extensión a ganglios linfáticos. En la actualidad, no es una modalidad para la evaluación de ganglios. Muchos ganglios pequeños no pueden ser detectados, a menos que el paciente tenga concentraciones de APE altas (> de 20 ng/ml) y calificación de Gleason alta (> 7). Después de cirugía o radioterapia es útil para evaluar adenopatía, pero la enfermedad debe de ser extensa para que la TAC la detecte. No es efectiva para identificar lesiones intraprostáticas o periprostáticas. La sensibilidad para detección de ganglios linfáticos va del 50% al 75%, su especificidad del 86% al 100% (33).

Resonancia Magnética Nuclear (RMN).- No proporciona mayor información que la TAC. Con los transductores endorectales que cada vez se utilizan con mayor frecuencia, aumenta la eficacia para detectar la extensión extracápsular (34).

Gamagrafía Osea.- El rastreo de huesos utilizando metilen difosfonato marcado con Tecnecio 99m es la manera más común y confiable de investigar metástasis sistemática en el cáncer prostático. El índice de falsos positivos en el rastreo de huesos es menor del 2%. El diagnóstico se confirma con placa simple de áreas afectadas. La causa más común de falsos positivos, incluyen artritis degenerativa de la columna vertebral y articulaciones de extremidades, Enfermedad de Paget y traumatismo previo en cualquier área especialmente las costillas. Se recomienda evitar este estudio en pacientes con APE < 10 ng/ml.

Uretrocistoscopia.- se realizará, en tanto el paciente presente hematuria macroscópica o microscópica (35).

MANEJO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

El objetivo en el tratamiento del cáncer de próstata en este estadio es la curación. El tratamiento actual del adenocarcinoma de próstata localizado (Estadio T1 y T2) es la prostatectomía radical o radioterapia. Uno de los principales problemas en cáncer de próstata es la incapacidad de definir con precisión los estadios clínicos. Con mucha frecuencia se sobreestadia y en menor grado se subestadia. La toma de decisiones en relación al tratamiento, tiene que estar asociada a la calidad de vida del paciente, costo-beneficio y expectativa de vida de por lo menos 10 años. Las opciones terapéuticas para el cáncer de próstata clínicamente localizado son: Observación, prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia y bloqueo androgénico total.

Observación.- los pacientes diagnosticados incidentalmente después de cirugía prostática por sintomatología de obstrucción urinaria (T1a) podrían ser observados, dado que la probabilidad de progresión de enfermedad a 8 años sería de 3% y 16%. El grado histológico es el mejor indicador de probabilidad de progresión de la enfermedad. Los pacientes con lesiones bien diferenciadas tienen una baja tasa de enfermedad metastásica y sobrevida libre de enfermedad de 87% a 10 años (36,37,38).

Prostatectomía radical (PR).- las metas del cirujano al realizar esta cirugía son en orden de importancia: el control del cáncer, preservación del control urinario y la función sexual. No hay mejor cura para el adenocarcinoma de próstata localizado que la PR. Sin embargo esto no

significa que todo hombre con cáncer localizado de la próstata podría ir a PR, esta cirugía debe de ser reservada solamente para aquellos pacientes que tienen enfermedad curable. Los candidatos para cirugía serán elegidos teniendo en cuenta lo siguiente: Grado de Gleason de 5 - 7, moderadamente y bien diferenciados, con expectativa de vida a 10 años (39). En hombres mayores de 70 años que van a PR se observa con mayor frecuencia, incontinencia urinaria e impotencia. En pacientes con estadio T2, el tumor es más frecuente confinado al órgano en la década de los 50 que en los 70. Existe co-morbilidad en pacientes con enfermedades como hipertensión, diabetes, alcoholismo o enfermedad coronaria. En los pacientes de edad avanzada hay un incremento en el porcentaje de hombres con Gleason 7, siendo la edad un factor estadísticamente significativo en la predicción de enfermedad curable (40).

Las indicaciones para PR de acuerdo al estadio clínico son: T1a, T1b y T1c. Los pacientes con enfermedad T2 serán seleccionados en base a la Tabla de Partin. Los pacientes con enfermedad T3a por lo general no son candidatos para PR (41,42).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Scardino, P.T., Weaver, R., Hudson, M. A.: Early detection of Prostate Cancer. *Hum Pathol*, 23:211,1992.
- 2.- Landis, S.H., Murray, T., Bolden, S. et al.: Cancer statistics, 1999. *Ca Cancer J Clin*, 49:8, 1999.
- 3.- Stanford, J. L., Sthephenson, R. A., Coyle, L. M. et al.: Prostate Cancer Trends 1973-1995, NIH Pub. No. 99-4543 ed Bethesda, MD: SEER Program, National Cancer Institute, 1999.
- 4.- Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1990-1991. Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Centro de Investigación en Cáncer Maes-Heller. Lima, Abril, 1995.
- 5.- Malkowicz SB. and Wein AJ.: Adult Genitourinary Cancer. En: Hanno PM. And Wein AJ., eds. *Clinical Manual of Urology*. McGraw-Hill, Inc. 17:447, 1994.
- 6.- Carter BS, Carter HB, Isaacs JT.: Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. *Prostate* 16:187, 1990.
- 7.- Carter BS, Beaty TH, Steiberg GD.: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Science* 89:3367, 1992.
- 8.- Ghanadian R, Pugh CM, O'Donoghue EPN.: Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. *British Journal of Cancer* 9:696, 1979.
- 9.- Comstock GW, Gordon GB, Hsing AW.: The relationship of serum dehydroepiandrosterone and its sulfate to subsequent cancer of prostate. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 2:219, 1993.
- 10.- Mc Neal JE.: Normal histology of the prostate. *American Journal of Surgical Pathology* 12:619, 1988.
- 11.- Mc Neal JE.: Origin and development of carcinoma of the prostate. *Cancer* 23:24, 1969.
- 12.- Amin MB, Ro JY, Ayala AG.: Clinical relevance of histologic variants of prostate cancer. *Cancer Bulletin* 45:403, 1993.
- 13.- Sarma DP, Weilbaecher TG, Moon TD.: Squamous cell carcinoma of the prostate. *Urology* 37:260, 1991.
- 14.- Mostofi FK, Davis CJ Jr. Sesterhenn IA.: Histopathology of prostate cancer. En Lepor H, Lawson RK, eds *Prostate Diseases*. Philadelphia: WB Saunders. 1993.
- 15.- Steele R, Lees RE, Kraus AJ.: Sexual factors in the epidemiology of cancer of the prostate, *Journal of Chronic Diseases* 24:29, 1971.
- 16.- Abd Elghany N, Schummacher MC, Lee JS.: Occupation, cadmium exposure and prostate cancer. *Epidemiology* 1:107, 1990.
- 17.- Sevanaiian A, Peterson AR.: cholesterol epoxide, a product of in vivo cholesterol oxidation, is a directacting mutagen. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 81:4198, 1984.
- 18.- Kozlowski JM, Ellis WJ, Grayhack JT.: Advanced prostatic carcinoma: Early versus late endocrine therapy. *Urol Clin North Am* 18:15, 1991.
- 19.- Schroder et al.: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate (suppl 4)* 129, 1992.
- 20.- Beahrs OH, Hutter RVP, Kennedy BJ.: *Manual for staging of cancer*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992.
- 21.- Stamey TA, McNeal JE.: Adenocarcinoma of the prostate. In Campbell's *Urology*, 6th de. Walsh PC et al eds. Saunders, 1992.
- 22.- Radge H, Aldape HC, Bagley CM Jr.: Ultrasound-guided prostate biopsy: Biopsy gun superior to aspiration. *Urology* 23:503, 1988.
- 23.- Stamey TA, Yang N, Hay AR: Prostate-specific antigen as a new serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine* 317:909, 1987.
- 24.- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Lieber MM.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270:860, 1993.
- 25.- Oesterling JE, Rice DC, Bergstralh EJ.: Effect of cystoscopy, prostate biopsy Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270:860, 1993.
- 26.- Yuan JJJ, Coplen DE, Catalona WJ.: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 147:810, 1992.
- 27.- Stamey TA et al.: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of prostate. *N Engl J Med* 317: 909, 1987.
- 28.- Spigelman SS, Mc Neal JE, Freiha FS.: Rectal examination in volume determination of carcinoma of prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 136:1228, 1986.
- 29.- Bosch LH, Kurth KH, Schroder FH.: Surgical treatment of locally advanced (T3) prostatic carcinoma:

early results, J Urol 138:816, 1987.

30.- Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis.: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. N Engl J Med 323:621, 1990.

31.- Daniels GF Jr, Mc Neal JE, Stamey TA.: Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. J Urol 147:870, 1992.

33.- Van Poppel H, Oyen R, Baert L.: Accuracy of combined computerised tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localised prostate carcinoma. J Urol 151:1310,1993.

34.- Chelsy MJ, Sedmon JE, Pollack HM.: Use of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. 150:391, 1993.

35.- Stamey TA, McNeal JE.: Adenocarcinoma of Prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA (Eds): Campbell's Urology, 6th Edition, Vol. 2. Philadelphia, W.B. Saunders, 1159, 1992.

36.- Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC.: Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer. J Urol 125:516, 1981.

37.- Epstein JI, Paull G, Eggleston JC.: Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma. J Urol 136:837, 1986.

38.- Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. New England Journal of Medicine 4:242, 1994.

39.- Chodak, G, et al.: N Engl J Med 330:242, 1994.

40.- Alexander R, et al.: J Urol 141:880, 1989.

41.- Carter HB.: J Urol 144:1167, 1990.

42.- Epstein et al.: J Urol 160:2047, 1998.

Cuadro 1. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADIOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA (Comparación entre dos sistemas)

Sistema de Estadios TNM	AUA (Jewett modificado)
--------------------------------	--------------------------------

CUADRO CLÍNICO

Síntomas.- en el momento actual la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata se detecta como descubrimiento de un nódulo o zona de consistencia dura en el Examen Digital Rectal de la Próstata (EDRP) o por el APE elevado. También por el descubrimiento incidental del cáncer en el estudio anatómo-patológico de tejido extraído en pacientes con Síntomas del Tracto Urinario Bajo (STUB) de tipo obstructivo por HBP. El cáncer prostático local rara vez produce síntomas. La enfermedad más extendida es poco común, pudiendo presentar síntomas de tipo obstructivo, incontinencia urinaria hasta llegar a la retención urinaria aguda.

Cuadro 2. EDRP/APE-CONDUCTA A SEGUIR

EDRP	APE	CONDUCTA
Normal	Normal	EDRP y APE anual
Anormal	Normal	Bp. de nódulo y Bp. Seriada de Próstata por USTR
Normal	Anormal	Bp. Seriada de próstata por USTR
Anormal	Normal	Bp. de nódulo y Bp. Seriada de Próstata por USTR