

Marangoni, Alberto Antonio

**Ecografía prostática transrectal
en cáncer de próstata:
correlación con tacto rectal y
antígeno prostático específico
como optimizadores en la
selección de pacientes para
biopsia prostática**

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Doctor en Medicina**

Documento disponible para su consulta y descarga en **Biblioteca Digital - Producción Académica**, repositorio institucional de la **Universidad Católica de Córdoba**, gestionado por el **Sistema de Bibliotecas de la UCC**.



Esta obra está bajo licencia 2.5 de Creative Commons Argentina.

Atribución-No Comercial-Compartir Igual

UNIVERSIDAD CATOLICA DE CORDOBA

Facultad de Medicina



**Universidad Católica de
Córdoba**

ECOGRAFÍA PROSTÁTICA TRANSRECTAL

EN CÁNCER DE PRÓSTATA:

**CORRELACIÓN CON TACTO RECTAL Y ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO COMO OPTIMIZADORES
EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA BIOPSIA
PROSTÁTICA.**

TESIS DOCTORAL

AÑO 2005

Sr. Médico Alberto Antonio Marangoni

**ECOGRAFÍA PROSTÁTICA TRANSRECTAL
EN CÁNCER DE PRÓSTATA:
CORRELACIÓN CON TACTO RECTAL Y ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO COMO OPTIMIZADORES
EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA BIOPSIA
PROSTÁTICA.**

AUTOR:

Médico Alberto Antonio Marangoni

Facultad de Medicina
Universidad Católica de Córdoba - Argentina

**ECOGRAFÍA PROSTÁTICA TRANSRECTAL
EN CÁNCER DE PRÓSTATA:
CORRELACIÓN CON TACTO RECTAL Y ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO COMO OPTIMIZADORES
EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA BIOPSIA
PROSTÁTICA.**

DIRECTOR DE TESIS:

Profesor Doctor Sergio Lucino

Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba - Argentina

Año 2005

**ECOGRAFÍA PROSTÁTICA TRANSRECTAL
EN CÁNCER DE PRÓSTATA:
CORRELACIÓN CON TACTO RECTAL Y ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO COMO OPTIMIZADORES
EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA BIOPSIA
PROSTÁTICA.**

COMITÉ ASESOR DE TESIS:

Profesor Doctor: Emilio David

Profesora Doctora: Mabel Diomedi

Profesor Doctor: Oscar Pautasso

Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba - Argentina

Año 2005

Dedicatorias

A mis amores: Analía, Marco Antonio, Agostina y Stefanía, por el estímulo cariñoso, afectuoso y espiritual que siempre me entregaron; por el respeto, el amor y la paciencia; por estar a mi lado siempre y a quienes son destinados todos mis esfuerzos y logros.

Agradecimientos

Al Profesor y Amigo: Sergio Lucino, colega en todas las esperanzas y anhelos en nuestra profesión, con quien hemos compartido el aprendizaje, el crecimiento científico y el respeto por la profesión y los pacientes. Por sus directivas y apoyo en la confección de este trabajo, sin él no hubiera sido posible. Y por su perdurable amistad.

Al Doctor: Silvio Marchegiani, colega y amigo en la práctica del Diagnóstico por Imágenes, soporte diario que me impulsa a seguir creciendo.

Al Sanatorio Allende: en las figuras de los Doctores Bartolomé y Guillermo Allende, por haberme dado la posibilidad de desarrollar mis actividades profesionales en esta prestigiosa Institución, con total libertad y autonomía.

A la Doctora Silvia Barzón: quien con entusiasmo y buena disposición, realizó el tratamiento estadístico de los resultados del presente trabajo.

Índice Analítico

Resumen Pág.

Capítulo I Introducción

1.1 Reseña Histórica Pág.

1.2 Próstata: Reseña Morfológica y Funcional Pág.

1.3 Cáncer de Próstata: Evolución y Epidemiología Pág.

1.4 Anatomía Patológica Pág.

a) Tipos celulares

b) Lesiones pre-malignas

c) Tipos especiales de carcinomas

1.5 Clasificación TNM Pág.

1.6 Historia Natural del Cáncer Prostático Pág.

1.7 Marco Teórico Pág.

Capítulo II Elementos Diagnósticos

2.1 El Tacto Rectal Pág.

2.2 El Antígeno Prostático Específico Pág.

2.3 La Ecografía Suprapúbica Pág.

2.4 Ecografía Transrectal Pág.

2.5 Tomografía Axial Computada Pág.

2.6 Resonancia Magnética Nuclear Pág.

2.7 Medicina Nuclear Pág.

2.8 Biopsia Prostática bajo Ecografía Transrectal Pág.

2.9 Anatomía Patológica Pág.

Capítulo III Hipótesis

3.1 Problemática en la selección de pacientes para biopsia prostática	
/ Objetivo	Pág.
3.2 Hipótesis	Pág.

Capítulo IV Material y Métodos

4.1 Diseño del Estudio y Reclutamiento de los Pacientes	Pág.
4.2 Criterios de Selección de los Pacientes	Pág.
4.3 Edad de los pacientes	Pág.
4.4 Tacto Rectal (TR)	Pág.
4.5 Antígeno Prostático Específico (APE)	Pág.
4.6 Ecografía Transrectal (ETR) y Biopsia Transrectal (BTR)	Pág.
4.7 Equipamiento y Materiales	Pág.
4.8 Procedimientos (Técnica de Realización)	Pág.
4.9 Examen Anatomopatológico de la Biopsia	Pág.
4.10 Análisis Estadístico	Pág.

Capítulo V Resultados

5.1 Edad y Cáncer	Pág.
5.2 Distribución de la Patología	Pág.
5.3 Distribución del Cáncer según Anatomía Patológica en las distintas Zonas Prostáticas	Pág.
5.4 Tacto Rectal y Cáncer	Pág.
5.5 APE y Cáncer	Pág.
5.6 Áreas Hipoeocogénicas (AH) y Cáncer. Valor Predictivo Per Se	Pág.
5.7 Presencia de Nódulos y/o Calcificaciones	Pág.
5.8 Valores de Corte obtenidos por Curva ROC	Pág.

5.9 Asociación entre TR Positivo, ZH Y APE > a 4ng/ml Pág.

5.10 Pacientes con segunda o tercera punción biopsia Pág.

Capítulo VI Discusión

Pág.

Capítulo VII Conclusión

Pág.

Capítulo VIII Bibliografía

Pág.

Capítulo IX Anexos:

ANEXO 1: Pág.

Objetivos Secundarios

Alcances e implicancias clínicas de los objetivos planteados

ANEXO 2: Pág.

Detalle descriptivo del Procedimiento de Biopsia Transrectal
entregado a cada paciente

ANEXO 3: Pág.

Consentimiento informado entregado a cada paciente
en el momento de solicitar el turno para la Biopsia Transrectal

ANEXO 4: Pág.

Tabla de recopilación de datos de la pacientes en programa
Microsoft Excel

Índice de Abreviaturas

AH:	Área hipoecogénica
APE:	Antígeno prostático específico
APEd:	Densidad de antígeno prostático específico
APEe:	Antígeno prostático específico esperable
APEi:	Índice de antígeno prostático específico
APEl:	Antígeno prostático específico libre
APE l/t:	Relación antígeno prostático libre y total
APEv:	Velocidad de antígeno prostático específico
BTR:	Biopsia transrectal
ECLIA:	Electroquimioluminiscencia
EFA:	Estroma fibromuscular anterior
ETR:	Ecografía transrectal
HPB:	Hipertrofia prostática benigna
IRM:	Imágenes por resonancia magnética
ng:	Nanogramos
ng/ml:	Nanogramos por mililitro
NIP:	Neoplasia intraepitelial prostática
OR:	Odds ratio
TAC:	Tomografía Axial Computada
TR:	Tacto rectal
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo
US:	Ultrasonografía
ZC:	Zona central
ZPD:	Zona periférica derecha
ZPI:	Zona periférica izquierda
ZT:	Zona de transición

Palabras Claves

Cáncer de Próstata

Hipertrofia prostática benigna

Área hipoecogénica

Ecografía Transrectal

Tacto Rectal

Antígeno Prostático Específico

Densidad de Antígeno Prostático

Antígeno Prostático Libre

Biopsia Prostática Transrectal

RESUMEN

El Cáncer de la Próstata ha adquirido una gran importancia en los últimos años, debido al incremento de la tasa de mortalidad que lo ha posicionado en el segundo lugar de decesos en el hombre después del cáncer de pulmón.

El diagnóstico precoz del cáncer prostático asienta sobre el Tacto Rectal (TR), el Antígeno Prostático Específico en suero (APE) y el examen con Ecografía Transrectal (ETR), seguido por la Biopsia Transrectal (BTR).

Es conocido el problema de seleccionar los pacientes a los que se indicará una biopsia en base a parámetros específicos, teniendo en cuenta la morbilidad del procedimiento y sabiendo que sólo un 40% de las biopsias transrectales arrojan resultados positivos.

La ecografía transrectal ha aportado elementos para identificar pacientes candidatos a efectuar una biopsia, con más probabilidad de encontrar cáncer, a saber: lesión hipoecogénica, alteración del borde glandular, modificación del plano graso periprostático, y/o un cambio en la vascularización del parénquima. Si bien no específicos, estos signos deben ser tenidos en cuenta cuando se plantea la necesidad de enviar a un paciente a efectuar una biopsia prostática transrectal.

En este trabajo se propone analizar los hallazgos ultrasonográficos que permitirían, junto a una lectura criteriosa y correlacionada del TR y del PSA. Definir un algoritmo de predicción efectivo que provea un mayor grado de certidumbre al momento de indicar la biopsia prostática.

Se evaluaron 999 pacientes entre 1992 y 2004, realizando un análisis de diferentes elementos diagnósticos.

Los pacientes fueron incluidos en forma consecutiva a partir de una consulta urológica, sin selección de edad ni raza, por presentar signos o síntomas sospechosos de cáncer prostático.

Se excluyeron a pacientes con antecedentes de cáncer de próstata ya conocido o diagnosticado, con prostatectomía radical, o con diagnóstico definitivo de otros tumores como rabdo o miosarcomas.

El objetivo es analizar el valor predictivo del ultrasonido transrectal en el diagnóstico de carcinoma prostático, como parámetro exclusivo y conformando un algoritmo diagnóstico que incluye el tacto rectal y el APE en sus diversas modalidades de lectura, para detectar pacientes para realizar biopsia de Próstata.

Se dividieron identificaron dos grupos: 376 pacientes (37,5%) con Cáncer de próstata (Grupo I) diagnosticados por anatomía patológica, y 623 pacientes (62,5%) con biopsias no compatibles con Cáncer (Grupo II). La distribución del cáncer (n=376) fue de 271 en zona periférica derecha, 274 en zona periférica izquierda y 216 en zona de transición.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tacto rectal positivo o dudoso y el cáncer de próstata ($p < 0,005$). El valor mediana del APE de los pacientes con TR positivo fue estadísticamente mayor con respecto al grupo de pacientes con TR negativo o dudoso ($p < 0,001$). Con respecto al TR y las AH se observó que el 52,4% de los pacientes con AH tuvieron TR positivo en el grupo I, mientras que para el grupo II el porcentaje fue del 23,6% existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). El 72,0% de los pacientes del grupo I (269/376) tuvieron áreas hipoecogénicas (AH) contra un 47,0% del grupo II (291/623), esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). De acuerdo a estos porcentajes se calculó el valor predictivo de la Ecografía Transrectal (ETR): presentó una sensibilidad del 72% y una especificidad del 53%, con una Valor Predictivo Positivo (VPP) del 48% y un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 76%. El 48,0% (182/376) de los pacientes del grupo I y el 58,0% (360/623) de los del grupo II tuvieron nódulos o calcificaciones con diferencia significativa ($p < 0,004$).

La presencia de nódulos o calcificaciones estuvo asociada a la ausencia de cáncer ($p < 0,005$) obteniéndose un $OR = 0,69$. De los distintos valores de corte para el APE densidad se observó que el correspondiente a 0,9 daba una baja sensibilidad (12,8%) pero una muy alta especificidad (99,2%). Se obtuvo significancia estadística con el área correspondiente a la relación APE libre/APE total con un valor de corte de 0,13

(sensibilidad= 56,2%, especificidad= 66,7%). La asociación de AH, TR positivo y APE mayor a 4 ng/ml estuvo presente en el 35,4% (133/376) de los pacientes del grupo I contra un 6,3% (39/623) del grupo II. Hay una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de estos tres factores de riesgo y Cáncer de próstata ($p < 0,0001$).

En conclusión, los aportes de este estudio sugieren que el conocimiento previo de la estructura glandular en ecografía transrectal, identificando áreas hipoecogénicas, alteraciones vasculares Doppler, calcificaciones o nódulos, es indispensable en el análisis previo de los pacientes candidatos a biopsia.

La evaluación conjunta y adecuada de los resultados ecográficos endorrectales, del Tacto Rectal, del APE Densidad, de valores de APE superiores a 10 ng/ml o de un APE Libre inferior al nivel de corte de 0,13 (13 %), ayudan a una mejor selección de pacientes para biopsia.

La presencia de nódulos y calcificaciones dentro del tejido glandular en la ecografía endorrectal se asoció con mayor frecuencia a patología benigna, con un análisis estadísticamente significativo.

La presunción de cáncer en pacientes seleccionados para biopsia fue más alta en la valoración conjunta de área hipoecogénica, tacto rectal positivo y APE mayor de 4 ng/ml.

Se recomienda que la ecografía prostática endorrectal debe ser indicada para sensibilizar la selección de pacientes a quienes efectuar biopsia prostática endorrectal.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

1.1 Próstata: Reseña Histórica

La primera descripción anatómica de la próstata se remonta al siglo III a.c., adjudicándosele a Herophilus, médico de Alejandría.

Galeno, médico romano que vivió entre 131 y 200 d.c., describió cambios patológicos en la uretra prostática que sugieren que estaba familiarizado con la fisiopatología de la glándula prostática.

El médico veneciano Nicolo Massa proporcionó la primera descripción anatómica precisa de la próstata en 1536. La primera descripción científica de la fisiopatología de la hipertrofia prostática se atribuye a Jean Riolanus, quien destacó que la obstrucción produce engrosamiento de la pared vesical y dificultad para vaciar la vejiga, que apareció en 1649 en su “Opera Anatomica”. En “The Seats and Causes of Diseases”, publicado en 1769.

Morgagni describe en detalle la patología de la hipertrofia prostática, donde afirma:

“Desde el borde posterior de ese orificio, desde donde comienza la uretra, protruyen dentro de la vejiga dos prominencias blancas, duras y hemisféricas, de pequeño tamaño pero igual magnitud y contiguas entre sí, las cuales, al ser seccionadas longitudinalmente junto con la glándula prostática, descubrí que eran continuas a ella y que estaban formadas por la misma sustancia y, si bien una parte de la glándula prostática no tenía esa blancura ni dureza, la sustancia restante y especialmente la que nacía a los lados de la carúncula seminal era perfectamente igual a la doble prominencia, en la cuál se producía. De modo que si estas prominencias fueran escirras, la mayor parte de la próstata podría parecer no menos escirra. Pero también porque fue fácil de concebir, que cuando el paciente comenzó a estar afectado por un tumor y dureza de la próstata, también comenzó a sufrir ataques del inicio, como fue, de retención de orina y luego el tumor aumentó tanto, con una lentitud inusual de la

circulación, a través de esta glándula y a su alrededor, que bruscamente el canal que la atravesaba no se podía abrir lo suficiente para la eliminación de orina a menos que se introdujera el catéter, que era un cuerpo sólido”.

Durante el siglo XIX se pensaba que el carcinoma de próstata era un problema poco común y es probable que muchas comunicaciones que mencionaban tratamientos para la HPB estuvieran en realidad incorporando un número considerable de pacientes con cáncer.

Entre 1900 y 1930 aparecieron artículos en la bibliografía sobre la fisiopatología de la glándula prostática y se introduce el concepto de hipertrofia prostática benigna (HPB).

Wade, en 1914, publicó un artículo que sugería que la hipertrofia era provocada por la acción de una o más secreciones internas. Si bien precedida en más de 100 años por los estudios de Hunter sobre los efectos de la castración en la próstata de ratas, la era moderna de investigación sobre cáncer de próstata y HPB comenzó con el trabajo pionero de Huggins. Sus estudios fueron continuados y revisados por Wendel en 1972 y Moore en 1974, evaluando el papel de los andrógenos en el crecimiento y mantenimiento de la función del epitelio prostático que finalmente condujo al descubrimiento de Walsh y Wilson de que la HPB puede ser producida en el perro mediante la administración de andrógenos.

Un área nueva y clínicamente importante de investigación de la HPB fue el descubrimiento de que el bloqueo alfa adrenérgico produce una mejoría importante en los síntomas miccionales obstructivos en hombres con HPB. Caine fue el primero en comunicar este importante hallazgo ⁽¹⁾.

El cáncer de próstata produce a menudo síntomas obstructivos indistinguibles de los producidos por la HPB.

Von Recklinghausen fue el primero en destacar que el cáncer de próstata tenía predilección por metastatizar al hueso y señaló que el foco primario del cáncer de

próstata a menudo es pequeño comparado con el crecimiento difuso metastásico en los huesos.

Gutman en 1936 y Robinson en 1939 fueron los primeros en destacar la elevación de la fosfatasa ácida sérica en pacientes con cáncer de próstata ⁽¹⁾.

El concepto de que algunos cánceres de próstata están “latentes” y tienen poco potencial para desarrollar enfermedad clínicamente activa fue introducido por Franks en 1954.

Los estudios de Huggins y Hodges, no sólo constituyeron el inicio de la era moderna de la quimioterapia oncológica sino que ha servido como fundamento básico para la investigación en crecimiento prostático durante los últimos 50 años ⁽¹⁾.

1.2 Próstata: Reseña Morfológica y Funcional:

Descrita en forma sencilla, la glándula prostática, que constituye una parte importante del sistema reproductivo masculino, tiene forma de avellana, como un cono truncado con su base en la unión ureterovesical y su ápex en el diafragma urogenital, encontrándose íntimamente unida al sistema urinario y atravesada por la uretra, que forma un ángulo hacia adelante en el verumontanum, y por el par de conductos eyaculadores que se unen a la uretra en su punto de angulación. Tiene medidas variables y el volumen medio en el hombre adulto joven tiene un valor aproximado de entre 28 y 30 cc.

Secreta una gran fracción del líquido seminal que transporta el esperma a través de la uretra durante la eyaculación. Se localiza inmediatamente debajo de la vejiga y enfrente del recto, circundando en forma de anillo una sección de la uretra, flanqueada en ambos lados por las vesículas seminales (Fig. 1).

La próstata adquiere una alta probabilidad de patología con el envejecimiento, siendo sus problemas más frecuentes la prostatitis (25% de la población masculina en general), la hipertrofia prostática benigna (70 a 90% de la población masculina mayor

de 60 años) y el cáncer de próstata (4,6 % de la población masculina en Estados Unidos)⁽²⁾.

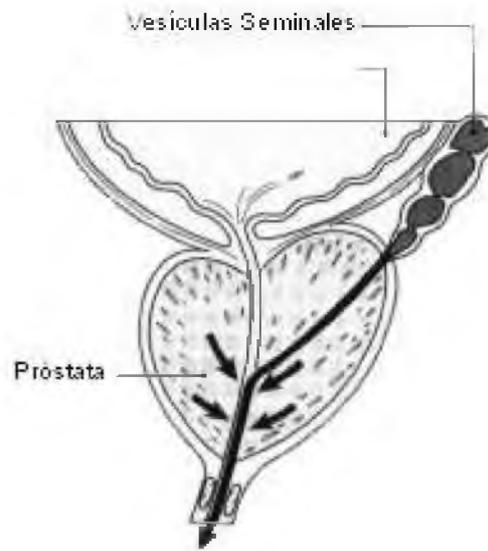


Figura 1. Descripción simplificada de la localización anatómica de la glándula prostática y sus relaciones. Tomado de: American Cancer Society, in: (<http://www.cancer.org>)

1.3 Cáncer de Próstata: Evolución y Epidemiología

El cáncer de próstata es de crecimiento lento, pudiendo pasar décadas entre la detección de cambios histológicos microscópicos y la aparición de síntomas⁽²⁾. La mayoría de los cánceres de próstata se mantienen ocultos y sólo 1 de cada 380 hombres con cáncer de próstata fallece por esta enfermedad⁽³⁾.

La incidencia de cáncer de próstata incrementaría en función del mayor número de hombres que llegan a edades avanzadas y por el continuo avance en las técnicas de detección temprana del cáncer. Previo a la década de 1980, su detección prácticamente se limitaba a casos sintomáticos. A finales de los 80, momento en que se incorpora el APE (Antígeno Prostático Específico) o PSA (Prostatic Specific Antigen, de la literatura inglesa) al examen de rutina, la incidencia se duplicó.

Una tercera parte de los hombres norteamericanos de aproximadamente 50 años de edad tienen signos microscópicos de cáncer prostático y más de la mitad en edad de alrededor de los 75 años. La mayoría de estos cánceres permanecen latentes y

asintomáticos, crecen de forma lenta e indolente, y quizás nunca se conviertan en una amenaza seria para la salud.

No existe ningún método para diferenciar cánceres indolentes de agresivos ⁽³⁾, aunque es probable que aquellos menores de $\frac{1}{2}$ cm³ de volumen no alcancen importancia clínica en función del ritmo de crecimiento tumoral ⁽⁴⁾.

Aproximadamente sólo un 16% de los hombres recibirán diagnóstico de cáncer de próstata en vida, 8% desarrollará síntomas significativos y sólo el 3% morirá a causa de la enfermedad ⁽²⁾.

El principal factor de riesgo es la edad. Al menos 75% de los cánceres diagnosticados pertenecen a hombres mayores de 65 años, siendo la edad promedio de detección a los 72 años ⁽²⁾. Otros factores son la raza y los antecedentes familiares. Se siguen investigando factores hormonales, hereditarios, de la dieta o ambientales y otros.

El cáncer suele ser asintomático. Cuando los síntomas se hacen presentes puede ser indistinguible de los producidos por una hipertrofia prostática benigna (HPB), pudiendo presentarse como disuria, urgencia miccional y/o sangre en orina. Se le suman aquellos síntomas derivados de la expansión o extensión extracapsular y metástasis óseas.

La utilización del screening del cáncer de próstata plantea controversias, ya que aún no se conoce si el proceso en realidad salva vidas y no siempre resulta claro si los beneficios superan los riesgos de las pruebas de diagnóstico y los tratamientos ^(2,5).

El método de screening debe ser seguro, costo-efectivo y con suficiente sensibilidad y especificidad. Con los resultados de los estudios realizados en la actualidad no se contaría con un método en particular que cumpla todas esas premisas ⁽⁶⁾.

La ventaja teórica del descubrimiento precoz de los cánceres, antes de que provoquen síntomas, es que los cánceres precoces tienen menos probabilidad de expandirse y pueden ser más fáciles de tratar.

La desventaja del screening es que puede con frecuencia conducir a procedimientos de diagnóstico adicionales y tratamientos innecesarios, ya que la historia natural de la enfermedad aún no se conoce en detalle.

No existen pruebas de que el descubrimiento y el tratamiento del cáncer de próstata asintomático sea más beneficioso que perjudicial o que disminuya el riesgo de morir a causa de la enfermedad ⁽²⁾. Muchos cánceres de próstata encontrados durante el screening son de crecimiento lento y puede que nunca causen síntomas. Sin embargo, debe reconocerse que no ha sido posible distinguir definitivamente entre estos tumores de crecimiento lento y los tumores que son agresivos y mortales. Se sabe que el tratamiento puede producir efectos colaterales serios, algunos de los cuales son permanentes.

Al mismo tiempo, la repercusión económica en los presupuestos de salud del screening poblacional para el cáncer de próstata es considerable ^(7,8). En nuestro país (según estadísticas del año 2000, citada por Bertoni y cols.), el costo por persona del screening, si se incluye el tratamiento y atención de efectos adversos, fue de \$3.744,00 ⁽⁹⁾.

Todo ello lleva a que no haya consenso entre los distintos organismos y asociaciones científicas sobre recomendar o no el screening y, en caso de recomendarlo, cuál es o son los procedimientos diagnósticos a emplear.

La Sociedad Norteamericana de Lucha contra el Cáncer (ACS) y la Asociación Norteamericana de Urología recomiendan que se ofrezcan tanto el análisis de sangre de APE y el TR en forma anual a hombres de 50 años en adelante con una expectativa de vida de por lo menos 10 años. La ACS agrega que todos los hombres que entran en screening deben recibir información completa sobre los beneficios y los riesgos de los procedimientos.

Las razas proclives o aquellos hombres con fuertes antecedentes familiares de cáncer de próstata pueden recibir screening a partir de los 40-45 años.

1.4 Anatomía Patológica

El tipo principal del cáncer prostático es el adenocarcinoma (Fig. 2). La consistencia del tumor es similar a la de un carcinoma escirro de la mama. A medida que el tumor crece, la próstata es infiltrada y reemplazada por el tumor y eventualmente invade la uretra y el trigono por delante y a los tejidos periprostáticos por detrás, suele estar poco demarcado y emerge con el tejido adyacente ⁽¹⁰⁾.

Los criterios para el diagnóstico anatomopatológico se basan en anaplasia nuclear, invasión y alteraciones de la arquitectura. En la mayoría de los carcinomas, el diagnóstico se establece sobre la base de la anaplasia nuclear. En el epitelio prostático benigno, los núcleos son redondeados y vesiculares, con nucléolo pequeño. En el carcinoma los núcleos son más grandes y la presencia de un nucléolo grande en las células secretoras se reconoce como el criterio más importante para el diagnóstico de carcinoma de próstata. La cromatina está condensada en la periferia y existe vacuolización de los nucleolos, con cierta variación de tamaño, forma y tinción pero generalmente uniformes. Las figuras mitóticas y las células gigantes son raras, excepto en tumores de alto grado de malignidad. Muchos carcinomas muestran poca anaplasia o ninguna y los nucleolos pueden ser pequeños. En estos casos el diagnóstico se basa en la invasión, criterio importante para el diagnóstico, observándose una pérdida de la membrana basal de tejido conectivo delicado y fino que normalmente rodea a los acinos de las glándulas normales. La invasión del estroma se identifica por la pérdida de la interacción normal entre los acinos y el estroma, con pérdida de la morfología en espiral, angulación de los acinos o evaginaciones de células malignas en los acinos o en el estroma. La invasión perineural ha sido evidencia indiscutible de invasión y adquiere importancia cuando esta invasión está referida a los tejidos periprostáticos y no tanto con la invasión perineural intraprostática.

- a) Tipos Celulares:** en el diagnóstico del cáncer la tendencia ha sido de diagnosticar simplemente el carcinoma sin distinguir los tipos celulares. Por microscopía de luz, el citoplasma de un carcinoma puede variar desde una tinción clara hasta oscura o eosinofílica y así fueron clasificadas en células claras (tipo I) u oscuras (tipo II).

b) Lesiones Pre-Malignas: se las denomina como neoplasia intraepitelial prostática (NIP) y se las divide en alto y bajo grado. Son conceptos que también provocan controversias entre los patólogos y los médicos clínicos y oncólogos. Se definiría como un grupo de acinos o conductos preexistentes por lo general grandes, que son más celulares que las glándulas hiperplásicas adyacentes. Muchos consideran que está íntimamente asociada con carcinoma de próstata invasor, ya sea próximo a él o en otro sector de la próstata y tiene reacciones inmunopatológicas idénticas al carcinoma, por lo que la presencia de NIP obliga a un seguimiento muy estricto con repetición de biopsias a corto plazo y con atento control del APE.

c) Tipos especiales de Neoplasias:

Carcinoma acinar pequeño: con glándulas uniformemente pequeñas, redondeadas o ligeramente ovoides y capa basal ausente, con núcleos vacuolados y nucleolos grandes (Figura 2).

Carcinoma endometroide: con glándulas revestidas por epitelio cilíndrico alto con citoplasma vacuolado y a veces granular.

Carcinoma mucinoso: con mucina luminal ocupando la luz acinar en forma parcial.

Carcinoma Transicional: de presentación rara puede tener un origen prostático pero debe realizarse el diagnóstico diferencial con células provenientes de un cáncer del cuello vesical.

Sarcoma: constituyen menos del 0,1% de todos los tumores de próstata. El rhabdomyosarcoma es más frecuente en niños y el leiomyosarcoma más frecuentes en adultos jóvenes.

Linfoma maligno: las células son uniformes e infiltran haces musculares individuales con compresión y atrofia aparente del músculo y de los acinos.

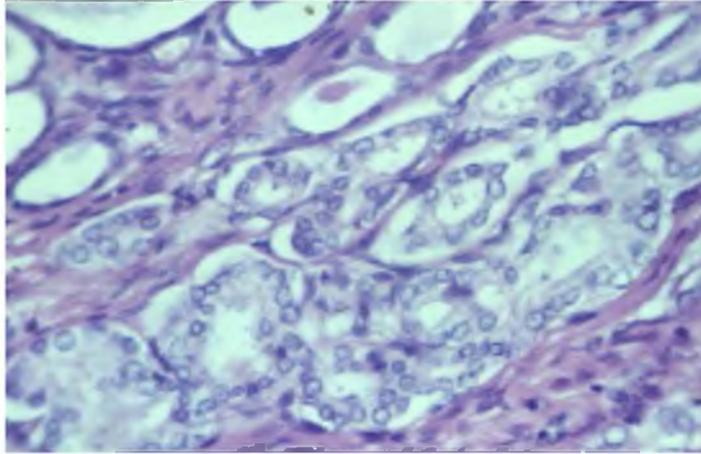


Figura 2. Preparado Histopatológico de un espécimen de adenocarcinoma de próstata con tinción con hematoxilina eosina a máximo aumento: disposición acinar de las células, con citoplasma claro, vacuolado y frecuentes nucleolos prominentes.

1.5 Clasificación TNM:

La clasificación TNM para definir los estadios del cáncer de próstata, se describen a continuación.

CLASIFICACIÓN TNM – CÁNCER DE PRÓSTATA – ESTADIFICACIÓN

Tumor Primario (T)

- TX No evaluable.
- TO Tumor no palpable, incluye descubrimientos accidentales de cáncer por biopsia o por un espécimen operatorio.
- T1 Tumor intracapsular rodeado por glándula normal.
T1a < 5% del tejido de Resección Transuretral
T1b > 5% del tejido de Resección Transuretral
T1c Cáncer detectado por Biopsia
- T2 Tumor confinado a la glándula que deforma su contorno e invade la cápsula pero en el cual el sulcus lateral y las glándulas seminales no están envueltos.
T2a < de la mitad de un lóbulo
T2b > de la mitad de un lóbulo
T2c Ambos lóbulos
- T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula con o sin involucramiento del sulcus lateral y/o de las vesículas seminales.
T3a Unilateral
T3b Bilateral
- T4 Tumor fijo o que envuelve las estructuras vecinas.
T4a Invasión de cuello de vejiga, recto o esfínter externo.
T4b Invasión del músculo elevador del ano o de la pared pelviana.

Extensión Ganglionar (N)

- NX No evaluable.
- N0 Ganglios regionales no invadidos.
- N1 Invasión de un solo ganglio regional.
- N2 Invasión de múltiples ganglios regionales.
- N3 Espacio libre entre el tumor y masa fija a la pared pelviana.
- N4 Invasión de los ganglios yuxtaregionales.

Metástasis a Distancia (M)

- MX No evaluable.
- M0 Metástasis a distancia no conocidas.
- M1 Metástasis a distancia presentes.

Estadificación

Estadio 0:	T1a	N0	M0
Estadio I:	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
	T1c	N0	M0
	T1	N0	M0
Estadio II:	T2	N0	M0
Estadio III:	T3	N0	M0
Estadio IV:	T4	N0	M0
	Cualquier T	N1,2,3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Esta es la clasificación recomendada por la Asociación Americana de Urología y utilizada por los oncólogos en la actualidad para la estadificación del cáncer de próstata, usada junto a la gradación de Gleason del tumor.

1.6 Historia Natural del Cáncer Prostático

La historia natural del cáncer de próstata es un tema complejo. Lo único que se sabe con certeza es que el cáncer debe empezar como una enfermedad localizada durante las fases iniciales de su desarrollo ⁽¹¹⁾ y existen muy pocos estudios en los que se haya controlado a pacientes con cáncer de próstata no tratados. De modo similar, no se dispone de evaluaciones prospectivas al azar de los diferentes tratamientos del cáncer que utilicen controles no tratados. Además, existen numerosos factores poco conocidos relacionados con el huésped y el tumor que podrían influir sobre el crecimiento y el desarrollo del tumor. La realidad es que la mayoría de los hombres con cáncer de

próstata tienen una forma clínicamente silenciosa de la enfermedad y predecir en qué categoría de malignidad se puede clasificar a cada hombre que padece esta enfermedad, es prácticamente imposible.

Actualmente se sostienen dos teorías acerca del desarrollo y progresión del cáncer de próstata.

Una de ellas, descrita por Stamey ⁽¹²⁾, sostiene que cuando se detecta un cáncer de próstata histológico u oculto todas las células ya han completado los pasos necesarios para producir tumores totalmente malignos y biológicamente activos. La segunda sugiere que no todos los cánceres diagnosticados histológicamente han sufrido todos los pasos de transformación necesarios para producir cánceres clínicamente evidentes y puede que sea necesaria la presencia de otros factores para determinar el crecimiento y la progresión del tumor ⁽¹³⁾. Estudios similares efectuados por japoneses y estadounidenses no mostraron diferencias significativas entre la aparición del cáncer en pacientes mayores de 55 años.

Estos temas sugieren aspectos decisivos en cuanto al diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. Si la teoría de Stamey es válida, la detección de todos los cánceres de próstata es fundamental, especialmente en varones jóvenes. Sin embargo, si la otra teoría es verdadera, la identificación de los factores que contribuyen al proceso de transformación neoplásica debería ser el primer paso en el desarrollo de estrategias que pudieran retrasar o detener el proceso de malignización.

Los factores pronósticos también son controvertidos. La clasificación histopatológica de Gleason es la más utilizada para determinar el grado de potencial malignidad del cáncer. Se utilizan no sólo las gradaciones básicas, desde el grado 1 (de menor malignidad) hasta el grado 5 (de mayor malignidad) sino también la gradación de la sumatoria entre las células de mayor diferenciación y las de mayor grado de indiferenciación dentro del mismo tejido obtenido por biopsias, por ejemplo 2 + 5 corresponde a una clasificación de Gleason igual a 7.

La clasificación TNM permite determinar el grado de extensión del tumor y posibilita un plan terapéutico acorde al estado general de diseminación o no del tumor para decidir el tratamiento.

1.7. Marco Teórico

El Cáncer de la Próstata ha adquirido una gran importancia en los últimos años, debido al incremento de la tasa de mortalidad que lo ha posicionado en el segundo lugar de decesos en el hombre después del cáncer de pulmón, según las actuales estadísticas mundiales ⁽¹¹⁾. Al mismo tiempo, ha provocado una alta morbilidad y un aumento del gasto en salud. Estos dos índices han aumentado debido al diagnóstico temprano en base a la moderna tecnología disponible, como así también a la prolongación de la expectativa de vida del hombre. Es una entidad patológica que plantea numerosas incógnitas y discusiones aun en la actualidad. Probablemente esto se deba a la falta de conocimientos precisos acerca de varias cuestiones relacionadas con la enfermedad. La epidemiología de este cáncer se comprende poco, en parte porque no es mucho lo que se sabe acerca de las causas específicas de la enfermedad y porque la historia natural del cáncer de próstata es muy variable y los estudios realizados no permiten extraer conclusiones claras al respecto ⁽¹⁴⁾. Muchas técnicas complementarias se encuentran a disposición para tratar de identificarlo y es necesario optimizar estas herramientas para su mejor utilización en la medicina asistencial.

Actualmente, el diagnóstico precoz del cáncer prostático asienta sobre las herramientas clásicas que constituyen un trípode conformado por el Tacto Rectal (TR), el Antígeno Prostático Específico en suero (APE) y el examen con Ecografía Transrectal (ETR), seguido por la Biopsia Transrectal (BTR) que permite la obtención de muestras para el análisis anatómo-patológico.

No existe un acuerdo generalizado acerca de la indicación precisa para efectuar la biopsia que, si bien es un método mínimamente invasivo, no está exento de molestias para el paciente y de complicaciones leves (riesgo de sangrado, de infección o de obstrucción al flujo miccional) o más graves (absceso prostático o hematoma intraglandular), por lo que se continúa planteando la necesidad de obtener una respuesta precisa a la incógnita de a quién y cuándo realizar el procedimiento de biopsia. Este

hecho adquiere mayor importancia si se tiene en cuenta que sólo alrededor de un 40% de las biopsias transrectales arrojan resultados positivos ^(15,16,17,18), deduciéndose que 6 de cada 10 punciones pudieron evitarse en cierta medida. Un significativo número de pacientes con TR positivo y/o APE positivo se tratarán en realidad de falsas alarmas, implicando un elevado número de biopsias innecesarias, lo que determina en última instancia un balance costo-riesgo/beneficio desfavorable tanto para el paciente como para el sistema sanitario ⁽²⁾.

Son conocidas las limitaciones del tacto rectal; de los valores de antígeno prostático específico que, con sus variantes y múltiples opciones, sólo mejoran la sensibilidad pero no la especificidad; o de la ecografía transrectal que aporta algunos elementos orientadores pero no específicos. La asociación de estos tres elementos junto a sus variantes, tampoco ha demostrado mejorar las posibilidades para la justa elección del paciente a biopsiar.

La ecografía transrectal ha aportado algunos elementos para tratar de identificar lesiones posibles en pacientes candidatos a efectuar una biopsia, con más alta posibilidad de encontrar cáncer. Estos elementos o hallazgos son: una lesión hipoecogénica, una alteración del borde glandular, una modificación del plano graso periprostático, y/o un cambio en la vascularización del parénquima, particularmente identificando vasos en el interior de las lesiones hipoecogénicas, lo que constituye un signo de alta sospecha de proceso neoplásico maligno. Si bien no específicos, estos signos deben ser tenidos en cuenta cuando se plantea la necesidad o no de enviar a un paciente a efectuar una biopsia transrectal ⁽¹⁹⁾.

En la presente tesis se propone analizar esa serie de hallazgos ultrasonográficos que permitirían, junto a una lectura criteriosa y correlacionada del TR y del APE, definir un algoritmo de predicción efectivo que provea un mayor grado de certidumbre al momento de indicar la biopsia prostática, verificando la especificidad de la ETR, uno de los parámetros de precisión diagnóstica más controvertidos en el cáncer de próstata, que se podría optimizar al tomar en consideración simultáneamente los datos clínicos a priori y ciertas características ecográficas elementales como la ecogenicidad de las lesiones, volumen glandular y las zonas afectadas.

CAPÍTULO II

ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS

CAPÍTULO II - ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS

2.1 El Tacto Rectal (TR):

La forma básica para explorar el estado prostático es mediante el TR, que permite evaluar firmeza, textura y tamaño glandular. La tasa de falsos negativos del TR está en relación al volumen pequeño del tumor y a la localización frontal o central interna del tumor (profunda).

Según un metaanálisis de 1999 ⁽²⁰⁾, sobre 21.821 hombres asintomáticos no seleccionados con 45 a 90 años de edad que fueron sometidos a screening, la prevalencia de cáncer de próstata promedio fue del 3,7% y el valor predictivo negativo del tacto alcanzó el 95%. El número de falsos positivos fue en promedio de 85 cada 1000 pacientes, falsos negativos en 16 y verdaderos positivos en 21. Por cada hombre al que se detecta un cáncer por TR, 4 tendrían TR positivo sin cáncer y uno no sería detectado (cáncer con TR negativo). Esto pondría en evidencia su elevada tasa de falsas alarmas (falsos positivos) y su escaso valor predictivo positivo (20%).

La técnica del tacto rectal seguida por el autor fue la siguiente, descrita por Juaneda ⁽²¹⁾. Se ubica al paciente en decúbito lateral con los miembros inferiores flexionados (posición lateral de *Sims*) mientras el profesional se coloca guantes de látex estéril. Previa inspección del margen del ano y piel circundante e información pertinente al paciente sobre el procedimiento, se procede a la lubricación del dedo índice con vaselina y se introduce suavemente éste por el ano (Fig. 3). En primer lugar la yema del dedo ejerciendo leve presión y luego el resto del dedo, después de solicitar al enfermo que haga esfuerzo como si fuera a defecar.

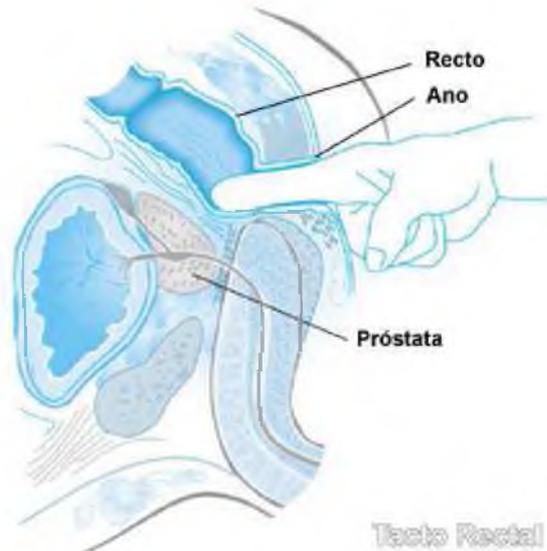


Figura 3. Tacto Rectal (DRE)
Tomado de Carter and Partin ⁽²²⁾.

Se examina el tono y musculatura esfinteriano, la ampolla rectal y finalmente se procede a evaluar en detalle, sobre la pared anterior del recto, a la glándula prostática. La próstata del adulto al tacto tiene la forma de una castaña con sus márgenes laterales discretos y con un moderado grado de movilidad, mide aproximadamente 4 centímetros de ancho. La consistencia normal es firme y elástica. Normalmente, se logran palpar los lóbulos laterales percibidos a través del lóbulo posterior de conformación laminar.

2.2 El Antígeno Prostático Específico (APE):

En forma simultánea o después del TR se propone como screening el dosaje de APE, el que no se debe hacer después del tacto rectal ni de tener relaciones sexuales o de realizar viajes prolongados, porque cualquiera de estas situaciones puede provocar un aumento no real del mismo, por cambios inflamatorios de la glándula. El APE es una glicoproteína de 34 Kdaltons codificada en un gen localizado en el cromosoma 10. Está formado por una cadena de aminoácidos y cuatro cadenas laterales de carbohidratos. En el suero el APE se polimeriza y se une a proteínas, siendo la forma predominante el complejo APE-alfa-1-antiquimotripsina. Se localiza en el citoplasma de las células acinares y del epitelio ductal de la próstata. Es un marcador muy específico tanto en el

tejido prostático benigno, normal e hiperplásico, como en el maligno. Su principal valor clínico asienta en el diagnóstico presuntivo, monitoreo del tratamiento y detección de recidivas del cáncer de próstata ⁽²³⁾.

Se determina mediante un test inmunológico *in vitro*, correspondiente a un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en analizador automático Elecsys [®] (Laboratorio Boehringer-Mannheim). El test consiste en una técnica sándwich de 18 minutos de duración con los siguientes pasos:

- Primera incubación: en 40 μ l de muestra, un anticuerpo monoclonal biotilado específico contra APE y un anticuerpo monoclonal específico contra APE marcado con quelato de rutenio forman un complejo sándwich.
- Segunda incubación: después de la incorporación de micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por la interacción entre biotina y estreptavidina.
- Lectura: la mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo *ProCell*. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.
- Calibración: los resultados definitivos se obtienen a partir de una curva de calibración realizada en el sistema y una curva maestra incluida en el código de barras del reactivo.

Diversos factores modifican los niveles séricos de APE, entre ellos la edad, la raza, la actividad física, el propio tacto rectal, la biopsia aspirativa prostática, la citoscopía, la resección transuretral, la ETR (hasta en el 11% de los pacientes), la HPB, la prostatitis y el cáncer de próstata.

En caso de que el APE sea superior a 4 ng/ml suele considerarse sospechoso. Los valores de APE pueden estar ligeramente elevados (4-10 ng/ml), moderadamente elevados (10-20 ng/ml) o muy elevados (> 20 ng/ml). El 15% de los hombres mayores de 50 años tendría APE elevado pero sólo el 3% tendrá biopsias positivas. Si bien el

APE es más preciso que el TR, la tasa de falsos negativos es del 30 al 40% en cánceres clínicamente localizados en la próstata.

Es problemático el número de pacientes con falsas alarmas con APE y TR, ya que la mayoría de estos hombres serán sometidos a pruebas diagnósticas adicionales innecesarias ⁽²⁾. En razón de ello, se fueron refinando las pruebas basadas en APE, por ejemplo como APE Densidad (APED), APE Velocidad (APEV) y, más recientemente, el APE Libre (APEL) y el cociente APE Libre/Total (APEL/T).

El sentido del APE Velocidad es el de valorar pequeños incrementos en la concentración de APE entre mediciones periódicas para descartar falsos positivos por hiperplasia o inflamación. El del APE Densidad por su parte, también útil en el diagnóstico diferencial con la HPB y para interpretar incrementos borderline, se basa en una constante cantidad de APE por gramo de glándula normal o con hiperplasia, relacionando el APE sérico con el peso o volumen glandular, aunque su valor también es discutido ^(24,25,26).

Se ha establecido que la HPB produce más APE Libre en tanto que el cáncer más de la forma unida a la proteína, aunque aún no se comprende la razón de ello. Se sugiere que un cociente APE Libre/Total menor del 19% aumenta la probabilidad de cáncer significativamente, en tanto que valores de 20% o más, la probabilidad de patología benigna. Se sugiere que el cociente APE Libre/Total tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de 96% y 25% respectivamente, según Casal y cols ⁽²⁷⁾.

Estos mismos autores sugieren al mismo tiempo que un cociente mayor a 16% es altamente sugestivo de HPB, lo que podría hacer prescindible la toma de biopsia y sólo se recomienda el control de los pacientes.

Sobre 11.811 primeras visitas y 46.751 exámenes anuales periódicos, entre 1988 y 2000, el cáncer de próstata fue detectado en aproximadamente el 3% de las primeras visitas y en el 0,4% de los controles periódicos ⁽²⁾. En este estudio, el APE por sí solo logró identificar el 90% de los cánceres (sensibilidad) contra el 41% que detectó el TR. Los mismos autores notaron cómo la sensibilidad del TR disminuye en las visitas

periódicas en tanto que el valor del APE se mantiene. Observaron que utilizando APE como primera línea de screening, seguido del TR y el USTR en caso de elevación, lograron identificar el 99% de los cánceres en estadio localizado; aunque los costos operativos fueron bastante elevados.

Cuando el TR y el APE son utilizados conjuntamente como primera línea para la detección del cáncer de próstata se obtienen los mejores resultados; dado que su información se complementa, la predicción resulta superior con una lectura conjunta que individual de cada uno de ellos. Sobre 1807 hombres, el valor predictivo positivo fue de 36% y 35% para el TR y el APE respectivamente, sin embargo, si ambos estaban positivos el valor predictivo ascendió al 60% ⁽²⁸⁾. La combinación de TR y APE incrementa significativamente la especificidad ⁽²⁹⁾.

2.3 La Ecografía Suprapúbica

La evaluación de la próstata por vía abdominal se realiza con transductor de acceso abdominal, convexo. La próstata presenta una forma esferoidal y debe ser observada tanto en el plano axial como en el sagital. Se identifica a través de la vejiga que debe encontrarse en repleción líquida. En condiciones normales, se visualiza con mayor diámetro transversal que anteroposterior en el corte axial y con la forma ovoidea típica en el corte sagital, con ecogenicidad homogénea, en tonalidad de gris uniforme.

Una leve hipoecogenicidad puede ser a veces identificada en la zona media, correspondiente a la zona de transición. La diferenciación de otras estructuras internas de la próstata no es posible en esta modalidad de visualización con ecografía, con transductor abdominal.

Las vesículas seminales son frecuentemente visibles en esta modalidad como dos pequeñas formaciones posteriores y adyacentes a la próstata, levemente menos ecogénicas.

La mayor utilidad de esta vía de visualización es la medición para la obtención del volumen prostático. Las medidas se toman en ambos planos de corte. A nivel axial

en sentido derecho a izquierdo, de borde lateral a borde lateral. A nivel sagital, desde el vértice hasta la base adyacente al piso vesical y de arriba abajo desde el borde superior al borde inferior, a partir de las que se conforma el volumen glandular, normalmente en el adulto joven, de entre 28 y 30 cc (Fig. 4).

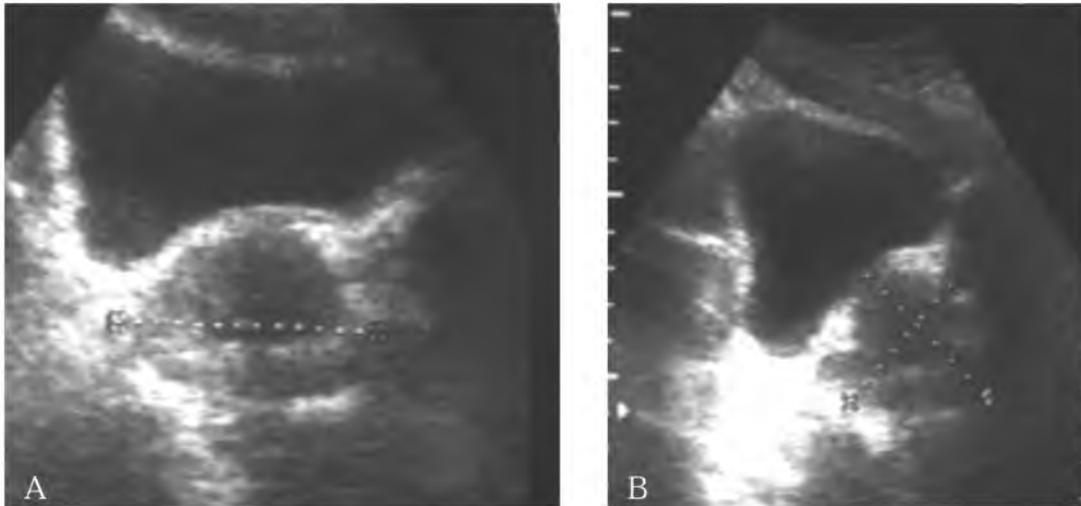


Figura 4. Ecografía prostática normal evaluada por vía suprapúbica. Leve hipoecogenicidad de la zona de transición y mediciones en los diferentes planos, según la descripción del texto. A. Corte axial. B. Corte sagital.

2.4 La Ecografía Transrectal (ETR):

La ETR no estaría recomendada como procedimiento de screening usado aisladamente. Los motivos serían varios y controvertidos, dentro de los cuales se puede mencionar su especificidad inferior al 95% ideal ⁽³⁰⁾, el elevado costo operativo en función de la elevada incidencia poblacional ⁽³¹⁾ y, como también destacáramos, no se ha establecido aún el verdadero beneficio del diagnóstico y tratamiento de un cáncer asintomático no palpable. Al respecto, un estudio arrojó que utilizando la ETR como screening, se conseguía una biopsia positiva por cada 600 a 2500 negativas ⁽³²⁾.

No obstante, cuando el blanco poblacional fue compuesto por pacientes mayores de 50 años con agrandamiento benigno de la próstata, se llegó a encontrar una biopsia positiva por cada 7-25 negativas. Estos hallazgos también coinciden con un estudio que asigna una sensibilidad y especificidad de 88% y 77% respectivamente para el

diagnóstico de cáncer en pacientes con síntomas obstructivos; contra 69% y 79% del TR (33).

Lo cierto es que si el TR y/o el APE así lo sugieren, se requiere continuar los estudios diagnósticos mediante un examen de ultrasonido, siendo la ETR el método más indicado. Es superior a la ecografía efectuada por vía suprapúbica porque permite una mejor definición del tejido y de las diferentes zonas prostáticas, en razón de estar en contacto prácticamente con el transductor a través de la pared anterior del recto. En esta instancia, la ETR tiene la misión de proveer, además de la posibilidad inherente a la toma de muestras de tejido por biopsia con aguja ecodirigida, alguna forma de evitar el gran número de falsos positivos derivados del procedimiento de screening (TR y APE) a fin de minimizar la indicación de biopsia, procedimiento que no está libre de complicaciones. Esta es una de las razones principales que ha motivado la presente investigación.

La propuesta original de utilizar una sonda transrectal ultrasonográfica para el examen de la próstata fue realizada por Wild y Reid, publicado en la revista *Science* en 1951 (34).

No obstante su aplicación clínica estuvo prácticamente ausente hasta la introducción, primero de la ecografía transrectal en modo B (35), y luego por la incorporación a la técnica de imágenes prostáticas en escala de grises (36). A todo ello se suma el rápido avance tecnológico en los transductores hasta nuestros días, donde se cuenta con transductores bimodales que permiten imágenes en múltiples planos.

Recién a partir de 1980 es que se puede apreciar un incremento notorio de artículos científicos sobre el tema, según se pudo establecer a partir de una búsqueda sistemática en Medline y, sobre todo, de aquellas que abarcan series importantes de sujetos. Tal el caso del estudio clásico de Watanabe y colaboradores publicado en 1980 sobre 2331 pacientes (37).

Hoy ya no caben dudas de que la ETR detecta lesiones antes de ser palpables (38,39). Pero también se sabe que la precisión de esta herramienta en el diagnóstico de cáncer dependerá en gran medida del tamaño o volumen de la lesión, su apariencia ecogénica, su localización y de los cambios vasculares asociados.

El primer concepto de la próstata como órgano con lóbulos distintos ha sido superado por el concepto zonal de *McNeal* ⁽⁴⁰⁾ quien propuso, luego de disecciones macroscópicas y microscópicas extensas, que la próstata estaba dividida en regiones glandulares y no en distintos lóbulos, como también lo aceptan otros autores ⁽⁴¹⁾.

Actualmente, la evaluación morfológica por ecográfica transrectal de la glándula prostática se realiza según el modelo zonal anatómico descrito por *McNeal* ⁽⁴⁰⁾ (Fig. 5 y 6).

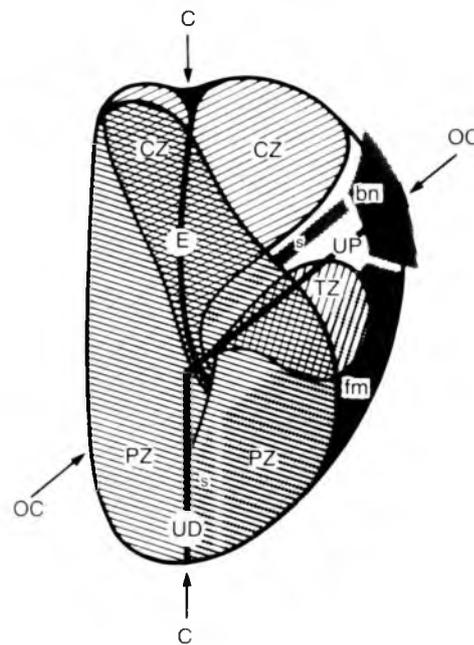


Figura 5. Diagrama sagital uretral prostático distal (UD), segmento uretral proximal (UP) y conductos eyaculadores (E) que muestra sus relaciones con una sección sagital de los tejidos no glandulares anteromediales [cuello vesical (bn), estroma fibromuscular anterior (fm), esfínter prostático (s), esfínter estriado distal (s)]. Estas estructuras se muestran en relación con una representación tridimensional de la próstata glandular [Zona central (CZ), zona periférica (PZ), zona de transición (TZ)]. Las flechas indican el plano coronal (C) a lo largo del segmento uretral distal, que es el plano de mayor extensión de la próstata y el plano coronal oblicuo (OC) a lo largo del segmento uretral proximal. (Tomado de Shapiro y cols. ⁽⁴²⁾, sin modificaciones, a su vez reproducido con autorización de *McNeal JE. Normal Histology of the Prostate. Am J Surg Pathol 12:619, 1988.*)

La nomenclatura en español que se utiliza para las distintas zonas de la glándula prostática es: ZPI (Zona Periférica Izquierda), ZPD (Zona Periférica Derecha), ZC (Zona Central), ZT (Zona de Transición) y EFA (Estroma Fibromuscular Anterior). El estroma fibromuscular está ubicado en la sección anteromedial de la glándula y las regiones glandulares están divididas en las glándulas periuretrales y las zonas de transición, central y periférica. Esta última (zona periférica) comprende aproximadamente el 75% de la glándula, y su importancia radica en que el 70% de los carcinomas surgen allí, así como rara vez es asiento inicial de la HPB. Por el contrario, esta patología es más frecuente en la zona de transición, área que suele representar el 5% en hombres jóvenes pero que puede alcanzar el 90% en ancianos.

Sólo el 10% de los carcinomas se originan en la zona central, área que comprende el 25% del volumen prostático normal y rodea a los conductos eyaculadores. Otro 10% de los carcinomas se originan en la zona de transición; la importancia de este hecho está dada por su diagnóstico diferencial con la HPB, siendo además una zona inaccesible al tacto rectal.

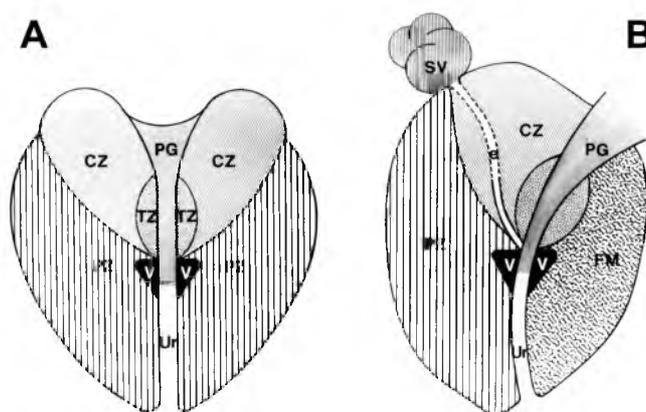


Figura 6. Diagrama de la próstata en una sección coronal

A. A lo largo del eje de la uretra prostática; y en un corte sagital

B. Con el recto sobre el lado izquierdo y el estroma fibromuscular (FM) hacia la derecha. Se muestra la posición de las vesículas seminales (SV), el verumontanum (V) y los conductos eyaculadores (e). Adicionalmente se observan el tejido glandular periuretral (PG), la uretra prostática (Ur), la zona de transición (TZ), central (CZ) y zonas periféricas (PZ).

(Tomado sin modificación, traducido, de Rifkin MD; 1988) (43).

El conocimiento de esta distribución zonal anatómica es trascendental para el ecografista, dado que el aspecto normal ecográfico de la próstata se corresponde muy bien con dicha descripción. Si bien en el marco teórico de la tesis desarrollada se repasará detenidamente el aspecto ecográfico normal y patológico de la próstata, no está demás mencionar aquí que en general la zona periférica se puede tomar arbitrariamente como isoecoica siendo el estándar por el cual se juzgan las características sonográficas de otros tejidos y que la glándula tiene un patrón homogéneo y uniforme⁽⁴⁴⁾ (Fig. 7).

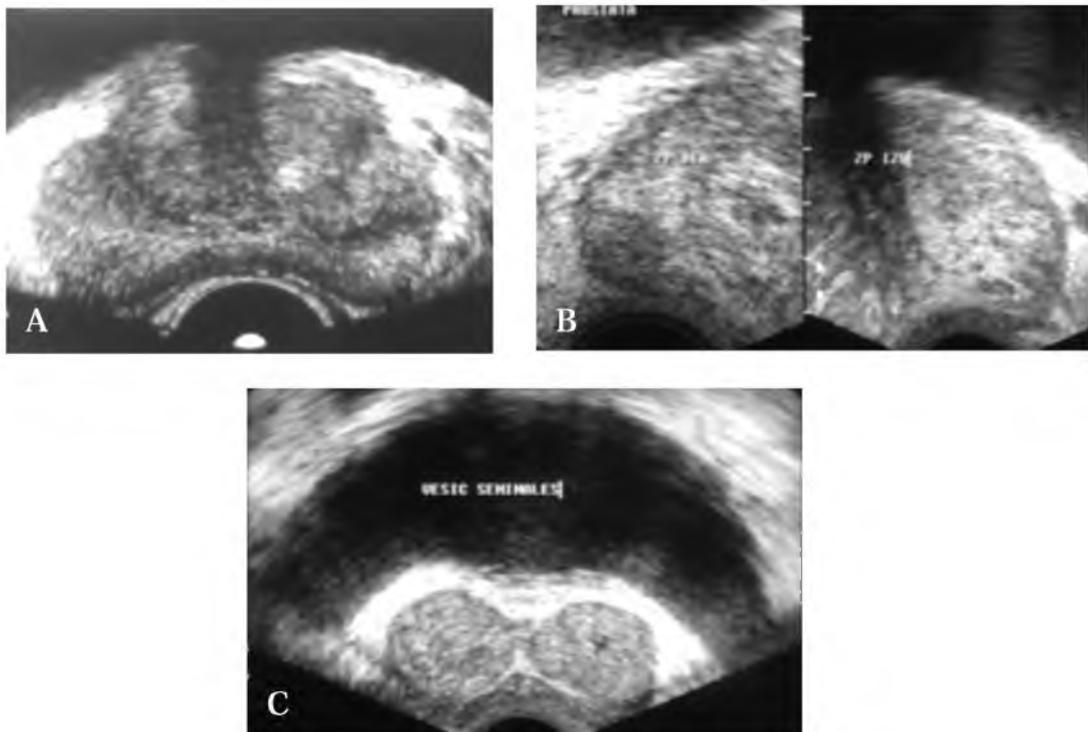


Fig.7. Examen ecográfico transrectal en próstata normal. A. Ecogenicidad normal, homogénea, en una tonalidad de gris, bordes regulares, sin angulaciones, sin áreas hipoecogénicas y con planos grasos vecinos bien definidos. B. Visualización segmentaria de ambas zonas periféricas. C. Vesículas seminales normales.

Los signos ecográficos clásicos del cáncer de próstata, descritos en la década de 1970, resumidos por Matthew Rifkin a fines de 1980⁽⁴³⁾, son: afectación de un área irregularmente deformada de la próstata; dimensión antero-posterior de la glándula incrementada (con algunas excepciones); el diámetro supero-inferior ocasionalmente

aumentado, irregular y asimétrico; la simetría glandular ausente; marcado cambio en la ecogenicidad normal de la glándula; los ecos capsulares irregulares, discontinuos y desiguales; patrón del eco interno desordenado, ocasionalmente ausente; y presencia de algunas áreas sutiles de hiperecogenicidad. Estos estudios clásicos sugerían que el cáncer era ligeramente hiperecoico.

Por el contrario, según describe la revisión histórica de Matthew Rifkin, los estudios de mediados y fines de 1980, que involucran aparatos y técnicas más sofisticadas, muestran una apariencia distinta del cáncer. En estos, el cáncer de próstata se muestra más frecuentemente hipoecoico en contraste con el tejido prostático residual. El mismo autor refiere que la diferencia histórica se debería a: las mejoras en el equipamiento y/o el estadio y tamaño del cáncer al momento del diagnóstico, entre otros factores.

Para la ecogenicidad del cáncer es esencial que la base de la comparación sea determinada. Las lesiones en zona periférica debieran ser comparadas con áreas remanentes normales de la zona periférica; lesiones centrales de la misma manera debieran ser comparadas con el área central. Bajo esta premisa, las lesiones neoplásicas tempranas y pequeñas se muestran generalmente hipoecoicas ^(45, 46, 47, 48).

A su vez, estas lesiones tempranas se encuentran más frecuentemente en una zona periférica, área de mejor visión de la ETR y de mejor alcance para la biopsia ecodirigida, por lo tanto estas lesiones precoces se espera representen el blanco del diagnóstico ecográfico (Fig.8).

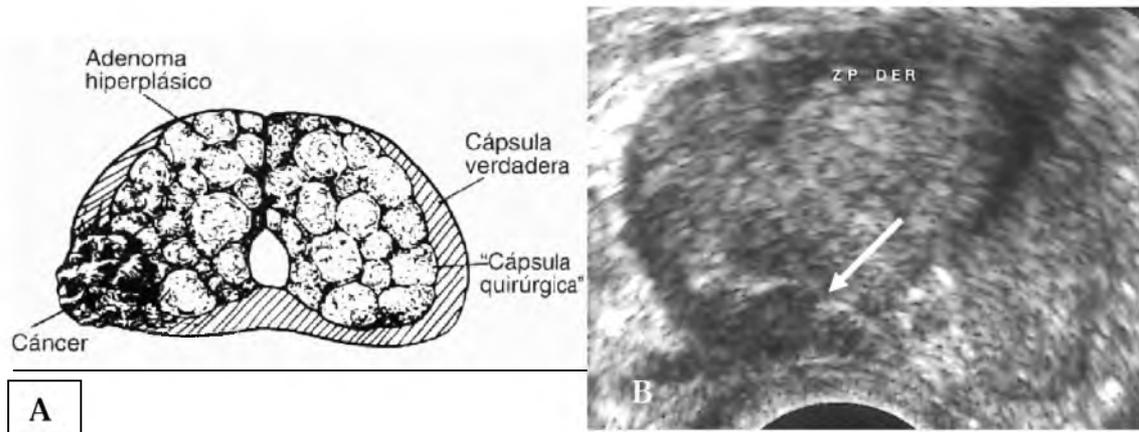


Fig.8. A. Esquema que muestra área focal de cáncer en zona periférica derecha y visualización de un adenoma en zona de transición. B. Correlación ecográfica endorrectal, con imagen hipoeecogénica típica en un cuadro clínico de APE elevado y tacto rectal positivo dudoso, imagen sugestiva de neoplasia maligna y sospechosa de neoplasia, con angulación del borde adyacente de la glándula (Flecha).

Según algunos autores, aproximadamente 24% de las veces el cáncer sería isoecoico, por lo tanto difícil de ser detectado por ultrasonografía ⁽⁴⁵⁾, debiendo valerse en estos casos de otros signos como la distorsión e irregularidad capsular o asimetría en la forma y tamaño de la próstata y la incorporación del Doppler Color para identificar las características vasculares de la glándula. Otra porción puede mostrar una ecogenicidad mixta, con áreas hipo e hiperecoicas ^(49,50,51).

Las lesiones neoplásicas hiperecoicas se corresponderían a tipos histológicos más indiferenciados, generalmente de mayor tamaño y crecimiento ⁽⁵²⁾.

Alrededor del 20% de los cánceres de próstata se originan en la zona de transición ⁽⁵³⁾. Dado que esta área es la misma donde se desarrolla la HPB, la diferenciación ultrasonográfica puede ser difícil y es necesario identificar áreas nodulares dentro de la zona de transición y calcificaciones dispersas en la glándula para intentar un diagnóstico diferencial, ya que estos hallazgos también pueden estar relacionados o provocar un aumento del APE sérico.

Es importante además complementar el estudio con un examen doppler color. Mediante este sistema es posible que los ecografistas expertos en el estudio glandular

prostático sonográfico, puedan distinguir áreas alteradas de la vascularización que permitan reforzar la sospecha de zonas de neoplasia. Particularmente esto es importante en dos situaciones: detectar el cáncer isoecoico y la diferenciación de nódulos benignos y malignos, ya que la presencia de vasos en el interior de un nódulo lo hace más sospechoso de neoplasia maligna y los vasos distribuidos periféricamente hacen al nódulo más posiblemente benigno ⁽⁵⁴⁾ (Fig. 9 a,b y c).

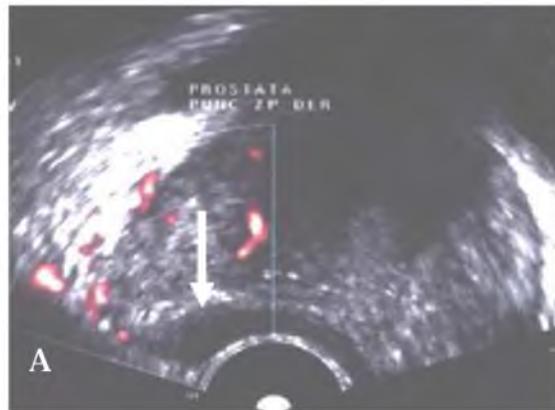


Figura 9. A. Ecografía transrectal con doppler color (imagen ampliada): área hipoeoica nodular en el margen de la zona periférica derecha (flecha). Distribución periférica de los vasos, configurando una lesión más probablemente benigna.

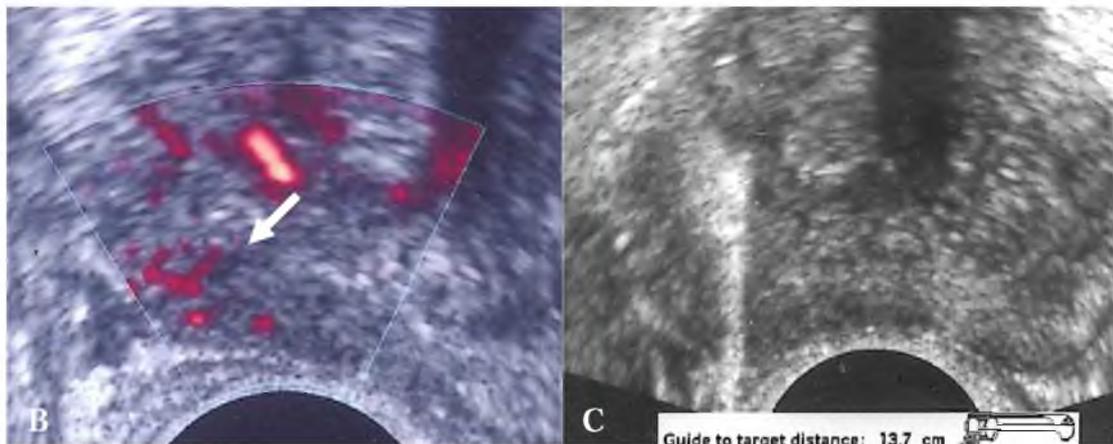


Figura 9. B. Ecografía transrectal con doppler color (imagen ampliada): área hipoeoica en el margen de la zona periférica derecha. Distribución central y focal de vasos, configurando una lesión más probablemente maligna (flecha), confirmado por la biopsia, como se observa en C, donde se identifica el trayecto de la aguja de punción (flecha).

2.5 Tomografía Axial Computada

La Tomografía Axial Computada (TAC) es útil para demostrar la extensión del cáncer de próstata fuera de la glándula, particularmente en la detección de linfadenopatía regional, pero no se ha mostrado efectiva para delinear e identificar la enfermedad dentro de la glándula ^(55, 56, 57, 58, 59).

Aunque detecta bien las linfadenomegalias, no permite distinguir si este tamaño aumentado es normal, inflamatorio o una metástasis. Se muestra efectiva en la estadificación del cáncer prostático mediante la exploración de las estructuras óseas, de la evaluación del parénquima hepático y de la búsqueda de metástasis en pulmón y cerebro, entre otros (Fig. 10 a, b y c).

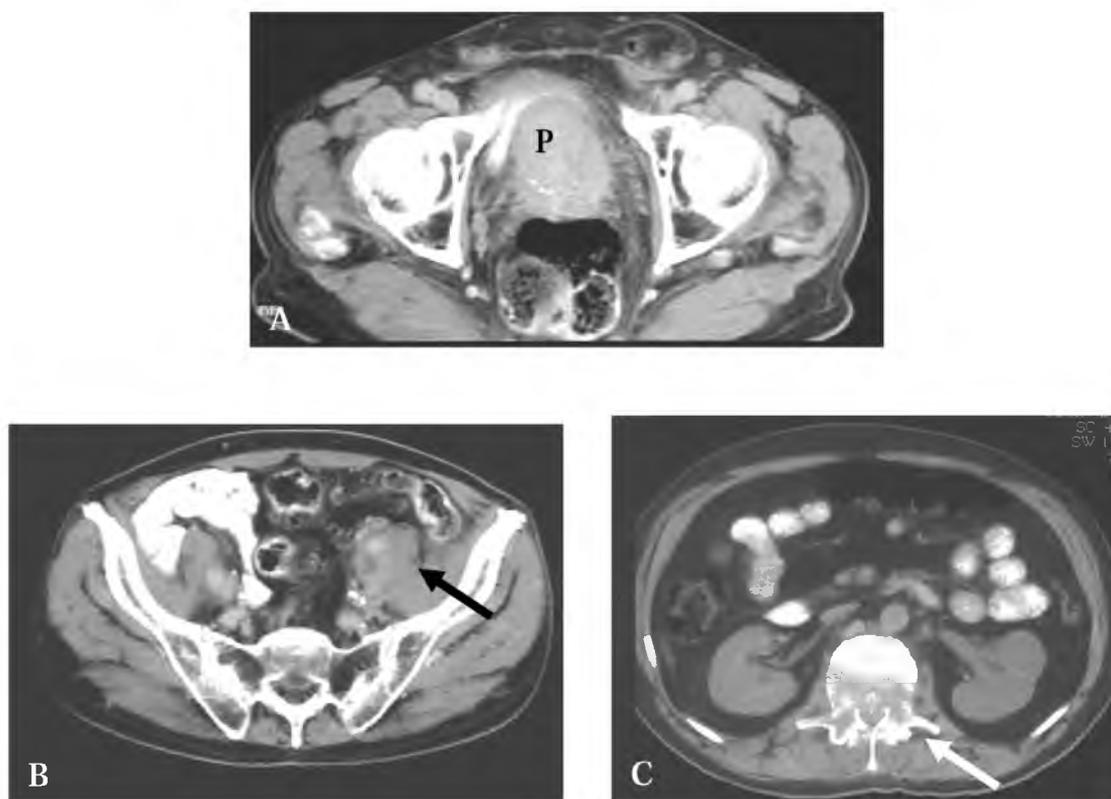


Figura 10. TC de pelvis con contraste intestinal y endovenoso. A. Glándula prostática (P) aumentada de tamaño, sin signos específicos para detectar cáncer. B. Ganglios patológicos en cadena ilíaca externa izquierda (flecha). B. TC con contraste oral, sin contraste endovenoso: lesión metastásica lítica en un cuerpo vertebral dorsal inferior (flecha).

2.6 Resonancia Magnética Nuclear

La Resonancia Magnética Nuclear, también conocida como Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) tanto con bobinas de cuerpo o con bobinas endorrectales, es superior a la TAC en muchos aspectos, pero es más costosa y requiere un tiempo prolongado de examen ^(60, 61, 62). Tampoco se muestra confiable para discriminar entre lesiones benignas y malignas intraglandulares ^(63,64), no obstante es relativamente efectiva para distinguir entre lesión confinada a la glándula e invasión capsular ⁽⁶²⁾ y superior a la TAC en la estadificación de la extensión glandular y periprostática ⁽⁶⁴⁾.

El uso de bobinas endorrectales posibilita una mejor definición de las estructuras tanto a nivel glandular como periglandular pero no está ampliamente difundida en nuestro medio y el costo de dichas bobinas no las hace accesibles.

La visualización de esta región, no obstante, es también excelente con las bobinas convencionales de cuerpo entero. En un intento de observar la relación existente entre las imágenes ecográficas endorrectales y las de IRM en algunos de los pacientes incluidos en este trabajo y posteriormente biopsiados, los hallazgos de Resonancia fueron comparables (Fig. 11 a, b y c).

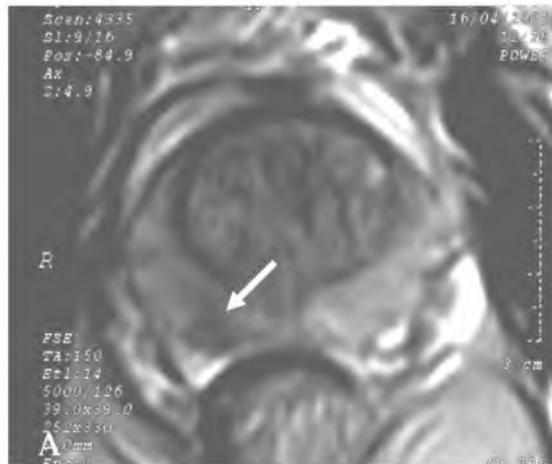


Figura 11. A. IRM axial con bobina de cuerpo entero, secuencia axial ponderando T2: foco de hiposeñal en zona periférica derecha (flecha).

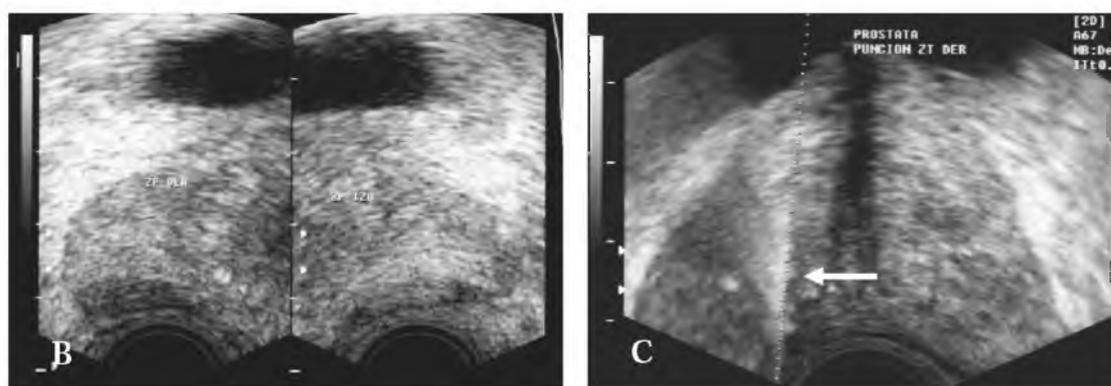


Figura 11. B. Correlación con imagen hipocogénica de la misma zona (flecha) en examen por ecografía endorrectal en el mismo paciente de A. C. Punción de la lesión bajo control endorrectal ecográfico. Trayecto de la aguja señalado con una flecha. Resultado anatomopatológico de Adenocarcinoma, variedad acinar, Gleason 1 / 2.

En los casos de tumores avanzados, la IRM se presenta particularmente útil debido a que puede demostrar en diferentes planos de cortes el tipo de lesión y la extensión de la misma, en particular su relación con órganos vecinos (vejiga y recto) (Fig. 12 a y b).

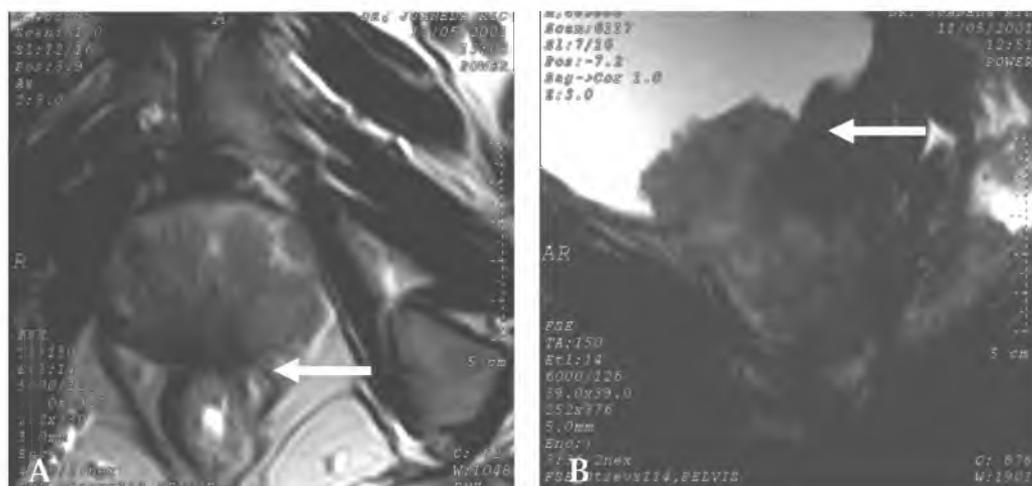


Figura 12. A. Imagen IRM en plano axial ponderando T1: cáncer avanzado con infiltración de la pared del recto (Flecha). B. Plano sagital ponderando T2: infiltración de la pared en el piso de la vejiga (Flecha), con aspecto heterogéneo de la próstata.

2.7 Medicina Nuclear

El estudio de las estructuras óseas sigue siendo importante en la estadificación del cáncer prostático y por ello siempre se incluye un estudio de Centellografía Ósea para esta evaluación. Se efectúa una Centellografía Ósea Corporal Total con Tc99m y se evalúan en sentido anteroposterior y en sentido posteroanterior las estructuras óseas corporales en escala lineal y logarítmica, con el objeto de identificar focos de captación anormal del marcador nuclear, como manifestación probable de metástasis, con movimiento cálcico (Figura 13).

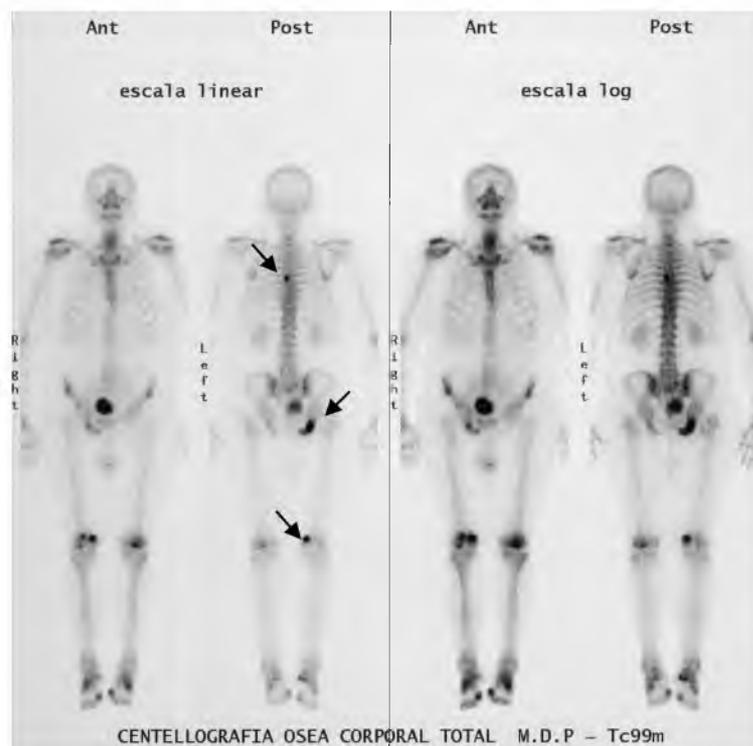


Figura 13. Focos de captación anormal del marcador nuclear en vértebra dorsal, en hueso coxal derecho y en fémur derecho (flechas), entre otros.

2.7 Biopsia Prostática Bajo Ecografía Transrectal

Mencionaremos brevemente que la ETR, posterior al análisis de hallazgos en la estructura glandular y periglandular, tendrá como finalidad guiar la aguja de la biopsia, sea por vía transrectal o transperineal ^(65,66).

La biopsia sistemática con aguja fina guiada por ETR es actualmente el método más confiable para el muestreo preciso del tejido glandular prostático en pacientes con alto riesgo de carcinoma basado en las anormalidades del TR y elevaciones de APE. Las biopsias sistemáticas al azar con control ecográfico de la próstata, combinadas con biopsias dirigidas de áreas hipoecoicas no incluidas en las biopsias al azar, constituyen un método sumamente preciso para diagnosticar el cáncer de próstata ⁽⁶⁷⁾.

El desarrollo de pistolas de biopsia con carga de resorte ha acrecentado más la precisión diagnóstica de la biopsia con aguja guiada por ecografía. Persiste cierta controversia si es superior a las biopsias guiadas de modo digital ⁽⁶⁶⁾, aunque varios trabajos avalan su superioridad ⁽⁶⁸⁾.

2.8 Anatomía Patológica

Obtenidas las muestras, las mismas son analizadas por el anatómo-patólogo, mediante técnica de tinción simple eosina-hematoxilina para realizar el diagnóstico de patología benigna o de cáncer. Se informa el tipo de patología, se clasifica al cáncer, se describe el número de cilindros afectados y su extensión, como así también el grado de infiltración y la clasificación del cáncer según Gleason ^(69,70,71,72), el cual actualmente es el más aceptado internacionalmente (Tabla 1 y Fig. 14).

El sistema reconoce un patrón primario y uno secundario. Cada patrón se basa en el grado de diferenciación de la arquitectura glandular. La heterogeneidad tumoral dominante es tomada en cuenta para definir el patrón primario y, la variante histológica menor para asignar el patrón secundario. Se puede sumar ambos patrones para que den

como resultado un sistema de puntuación (“suma de Gleason”), en general informada como “adenocarcinoma Gleason n + n = n”.

En la Suma de Gleason, una puntuación más alta significa que las muestras lucen menos normales y que es probable que el cáncer crezca más rápidamente. Las puntuaciones entre 2 y 4 se consideran generalmente bajas, entre 5 y 6 se llaman intermedias y las puntuaciones entre 7 y 10 son altas.

Para definir los tipos o variantes histológicas del adenocarcinoma de próstata se utilizaron los lineamientos generales descritos en *Bostwick y Dundore*⁽⁷³⁾.

Tabla 1. Sistema de gradación Gleason para adenocarcinoma prostático: Patrón Histológico. *Tomado de Bostwick y Dundore*⁽⁷³⁾.

<i>Patrón</i>	<i>ordes</i>	<i>Apariencia Infiltrativa</i>	<i>Apariencia Glandular</i>	<i>Tamaño Glandular</i>	<i>Arquitectura Glandular</i>	<i>Citoplasma</i>
1	circunscrito	mínima	simple, redondeada	medio, regular	masas redondas	como benigno
2	menos circunscrito	media, separación de sectores definido	simple, forma variable	menos regular	masas redondas, separadas	como benigno
3 A	infiltración	marcada	angular	medio a grande	masas irregulares	más basófilo
3 B	infiltración	marcada	angular	pequeño	masas irregulares	más basófilo
3 C	liso, redondeado	marcada	papilar y cribiforme	irregular	masas ovals	más basófilo
4 A	infiltración espicular	marcada	microacinar, papilar	irregular	cadena y cordones	oscuro
4 B	infiltración espicular	marcada	microacinar, papilar	irregular	cadena y cordones	claro
5 A	liso, redondeado	marcada	comedocarcinoma	irregular	masas redondas	variable
5 B	infiltración espicular	marcada	sin lumen glandular	vainas fusionadas	masas	variable



Figura 14. Aspecto histológico estandarizado para la gradación del cáncer de próstata (Sistema Gleason). Ver Tabla I para la descripción de los distintos patrones. (Tomado sin modificación, de Bostwick and Dundore⁽⁷³⁾).

CAPÍTULO III

**OBJETIVO
HIPÓTESIS**

CAPÍTULO III – OBJETIVO / HIPÓTESIS

3.1. Objetivo

Analizar el valor predictivo del ultrasonido transrectal en el diagnóstico de carcinoma prostático, como parámetro exclusivo y conformando un algoritmo diagnóstico que incluye la edad del paciente, tacto rectal y el APE en sus diversas modalidades de lectura, para detectar en forma más precisa pacientes candidatos para realizar biopsia de Próstata.

3.2. -Hipótesis

Los hallazgos ecográficos endorrectales de lesiones prostáticas – áreas hipoecogénicas, nódulos y calcificaciones, presencia de alteraciones adicionales de los bordes y del Doppler Color - sensibilizan la elección de pacientes candidatos para biopsia transrectal de próstata, correlacionándolos en un conjunto de parámetros previos, como el tacto rectal y los valores de APE.

CAPÍTULO IV

MATERIAL Y MÉTODOS

CAPÍTULO IV - MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del Estudio y Reclutamiento de los Pacientes:

Estudio transversal ⁽⁷⁴⁾ sobre una serie consecutiva de pacientes con sospecha de cáncer de próstata con indicación de biopsia (n = 999) asistidos en el Servicio de Diagnóstico por Imagen del Sanatorio Allende (Córdoba) y de la Clínica Regional del Sur (Cipolletti) desde el 1 de Agosto 1992 hasta el 31 de agosto de 2004.

4.2 Criterios de Selección de los Pacientes:

Los pacientes fueron incluidos en forma consecutiva a partir de una consulta urológica, sin selección de edad ni raza, por presentar signos o síntomas sospechosos de cáncer prostático:

- a- Presencia de síntomas y/o signos sugestivos (prostatismo, hematuria, hemospermia, dolor o molestia perineal, cáncer primario oculto).
- b- Tacto rectal alterado (positivo o dudoso).
- c- APE sérico (total o libre) anormalmente elevado.
- d- Hallazgo de alteración en el examen ultrasonográfico: área hipoecogénica, alteración vascular Doppler o angulación anormal de los bordes.
- e- Combinación de dos o más de las anteriores.

Se incluyeron sólo aquellos casos en que el operador ecográfico fue el autor de la presente tesis.

Todos los casos tuvieron información sobre tacto rectal, antígeno prostático específico, ecografía transrectal, biopsia y examen anatomopatológico.

Se excluyeron a pacientes con antecedentes de cáncer de próstata ya conocido o diagnosticado, con prostatectomía radical, o con diagnóstico definitivo de tumores cuyo origen hubiera podido provocar dudas acerca de su nacimiento real en el tejido prostático, como lo son los rabdosarcomas o miosarcomas.

4.3 Edad de los pacientes:

Se recabó información y se registró en la base de datos sobre la edad del paciente al momento del estudio ecográfico. Los pacientes evaluados presentaron una edad media de 67,3 años; comprendidos entre 38 y 94 años.

4.4 Tacto Rectal (TR):

El tacto rectal (TR) fue realizado tanto por el médico especialista en urología como por el especialista en diagnóstico por imagen previo a efectuar el procedimiento diagnóstico, siguiendo la técnica descrita en Introducción.

El hallazgo palpatorio se registró en una de tres categorías:

- a) **Negativa:** cuando la palpación fue normal, sin induración o no sospechosa de patología maligna;
- b) **Positiva:** ante la presencia de una palpación francamente patológica o sospechosa de patología maligna, con induración y/o nódulo y/o irregularidad; o
- c) **Dudosa:** en casos de palpación no categórica, sin induración franca y/o en pacientes donde la apreciación de ambos especialistas fue discordante.

4.5 Antígeno Prostático Específico (APE):

El valor del antígeno prostático específico “total” (t APE o simplemente APE) considerado como corte convencional para considerar sospecha de neoplasia prostática fue de 4 ng/ml, donde APE normal fue <4 ng/ml y APE elevado de 4 ng/ml o más.

En adición a la medición convencional de APE sérico total, se utilizaron otros indicadores derivados del mismo que han demostrado valor predictivo al disminuir la confusión por edad, tamaño glandular o volumen glandular. También en una serie menor de pacientes, se contó con información sobre la fracción sérica libre de APE (*APE libre*), donde una cifra menor de 0.2 µg se consideró sugestiva de cáncer prostático o bien una relación APE libre / APE total menor al 20%.

Dentro de los indicadores derivados del APE sérico, se calculó el “*APE densidad o densidad de APE*” (APE d) como la cantidad en nanogramos de APE sérico por gramo de glándula, según volumen glandular (peso) estimado por ecografía transrectal. El valor obtenido se analizó según escala ordinal propuesta por Olson ⁽⁷⁵⁾, donde un valor menor de 0.10 μg fue considerado normal, entre 0.10-0.14 como dudoso y mayor de 0.14 μg compatible con cáncer prostático.

Se calculó también el denominado “*APE esperado*” (APE e), dado por el producto entre APE sérico, peso glandular ecográfico y una constante de 0.14 ⁽⁷⁶⁾.

A partir del mismo se calculó seguidamente una relación sencilla aún no descrita entre dicho APE e y el APE del paciente (APE / APE e) a fin de establecer el grado en que el APE del paciente se aleja del valor teórico ajustado a su volumen glandular. A esta relación se denominó “*Índice de APE*” (APE i).

4.6 Ecografía Transrectal (ETR) y Biopsia Prostática Transrectal (BTR):

El estudio ecográfico de la glándula prostática se realizó mediante técnica de Ultrasonografía Transrectal (ETR) (Fig. 15), asegurando un alto grado de sensibilidad diagnóstica ⁽⁶⁸⁾ al utilizar un transductor bimodal y de tipo convex distal (*end of fire*), complementando el procedimiento con Doppler color según necesidad ⁽⁷⁷⁾.

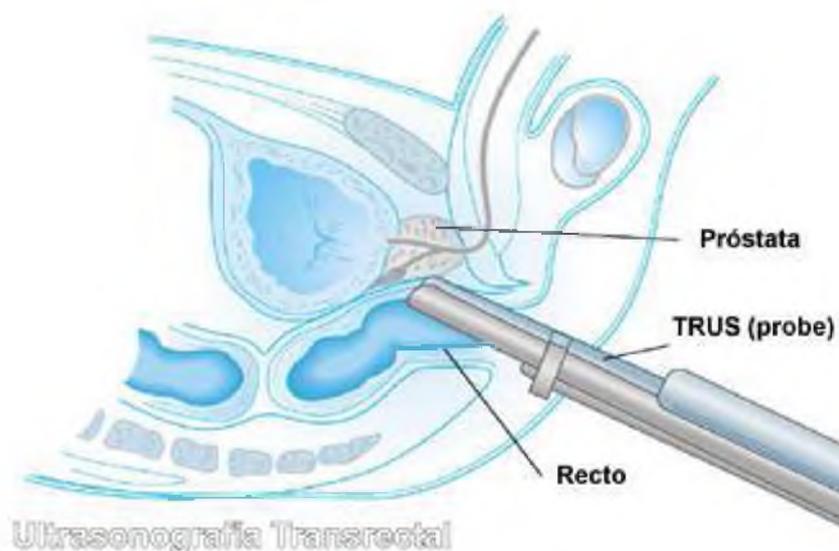


Figura 15. Ecografía Transrectal (ETR). Tomado de Carter B. and Partin A.W ⁽²²⁾.

La evaluación ultrasonográfica incluyó el examen completo de la glándula, examen de focos o estructuras anormales y de los tejidos periprostáticos. El examen de la glándula se acompañó de la determinación de tamaño, volumen glandular ⁽⁷⁸⁾ y simetría. Los márgenes de la cápsula fueron evaluados para determinar presencia de distorsión, irregularidad, asimetría, erosión o destrucción. Seguidamente se evaluó la arquitectura interna de la glándula siguiendo la sistemática anatómica zonal descripta, registrándose y describiéndose los hallazgos ecográficos de acuerdo a la clase de alteración morfológica identificada.

Identificadas las área/s o estructura/s de forma anormal (lesión ecográfica), se registró su número, localización, relación a las restantes estructuras, características de los márgenes de la misma y ecogenicidad. Según la ecorrefringencia de la lesión, esta se consignó como isoecoica, anecoica, hipoeicoica, hipereicoica o de ecogeneidad mixta. También se efectuó un registro de las lesiones nodulares componentes de la hipertrofia prostática benigna y de las calcificaciones, ambas afectando a la zona de transición.

Seguidamente se analizó el espacio periprostático, grasa periprostática tanto en el sector lateral como en relación con la pared rectal, aspecto morfológico de las vesículas seminales (tamaño, forma, posición y simetría), de la pared vesical (base intacta, lesión ocupante de espacio, desplazamiento de contorno) e identificación de nódulos linfáticos.

La punción biopsia transrectal (BTR) o en inglés CNB por *Core-Needle Biopsy* (Fig. 16), fue realizada por el autor en todos los casos, utilizando la vía rectal y asistida por ETR. Se obtuvo consentimiento informado y entrevista con cada paciente previo a la obtención de la muestra con el objeto de explicarle en forma clara cómo se realizaría el procedimiento, las condiciones de calma y discreción para realizarlo y los motivos que justifican la toma biopsia.

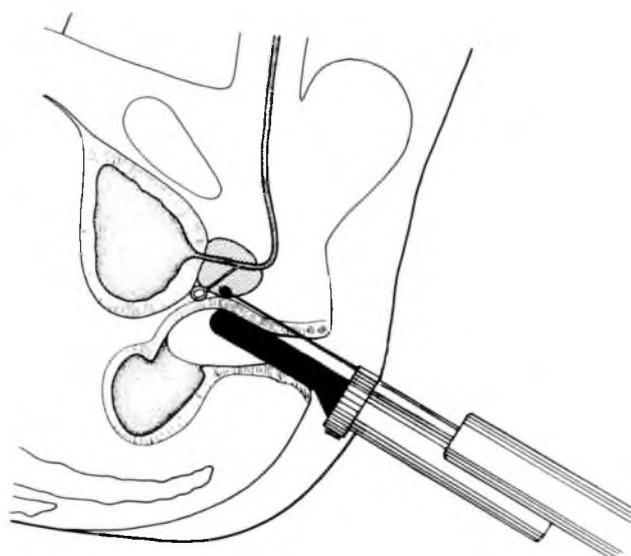


Figura 16. Punción biopsia de próstata asistida por ETR. Tomado de Rifkin MD ⁽⁵¹⁾.

4.7 Equipamiento y Materiales:

El examen ecográfico fue efectuado con un equipo *Aloka 650* con transductor de doble faz, lineal de 7.5 MHz y convexo distal de 3.5 MHz; y con un equipo *ATL HDI 3000* con transductor de alta resolución convexo distal con apertura de 140°.

El equipamiento y material utilizado para biopsia de próstata fue el siguiente (Fig. 17).

- Pistola de biopsia de disparo automático con dispositivo a doble armamento. Permite la recolección de una muestra conservando la aguja sobre el sistema, lo que favorece realizar la toma biopsia con menor manipulación y menos tiempo.
- Aguja de biopsia tipo *Tru-Cut* de 18G (código rosado), longitud 20cm. Admite la toma de muestra de tejido con forma de cilindro de hasta 20mm de longitud y 1mm de diámetro con una avanzada de la aguja de 23 mm. La utilización de esta aguja disminuye el número de complicaciones relacionadas a la técnica sin perder precisión diagnóstica ⁽⁵¹⁾.
- Papel tipo tisú para depositar la muestra obtenida previo introducirla en el frasco rotulado que será enviado al examen anatomopatológico.

- Líquido de fijación (formol al 10%).
- Frascos rotulados con el nombre del paciente, fecha de biopsia y región glandular de punción. Se cuenta al menos con tres frascos rotulados: uno para ZP derecha, otro para ZP izquierda y un tercero para ZT.
- Hoja de identificación del material con datos del paciente e información de los antecedentes del mismo.

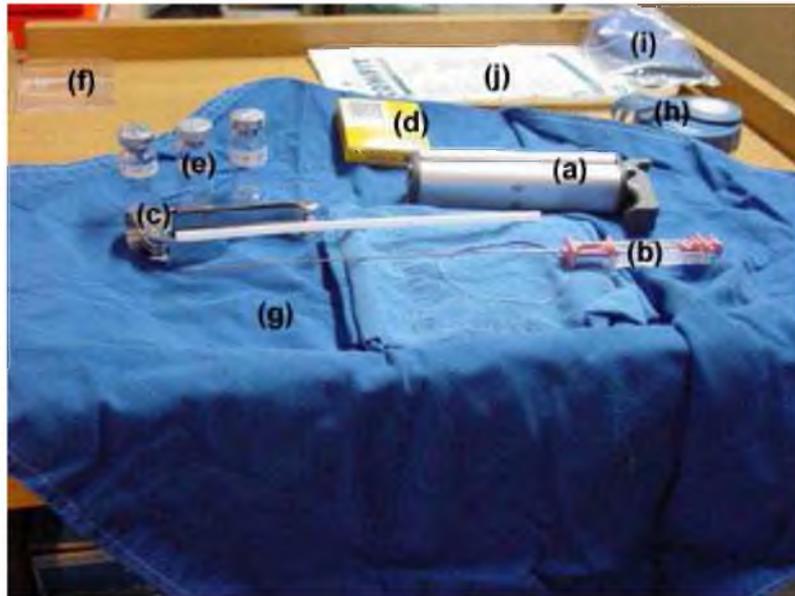


Figura 17. Equipamiento y materiales utilizados en el procedimiento de biopsia dirigida por ETR: (a) Pistola de biopsia de disparo automático con dispositivo a doble armamento. (b) Aguja de biopsia tipo tru-cut. (c) Guía metálica para la aguja tru-cut. (d) Profilácticos para cubrir el transductor ecográfico transrectal. (e) Frascos rotulados para transporte e identificación de muestras. (f) Estuche para agujas descartables. (g) Campo estéril. (h) Envase de la guía metálica estéril. (i) Guantes descartables. (j) Papel tipo tisú.

Las muestras en forma de cilindros fueron colocadas dentro de los frascos rotulados, con una longitud media de 20 mm y un espesor de 1 a 1.5 mm (Fig. 18) y luego fueron procesadas por el departamento de anatomía patológica de las instituciones, y observadas en el microscopio regular para el diagnóstico final (Fig. 19).



Figura 18. Aspecto de los cilindros obtenidos de la punción: 3 cilindros en frasco con formol al 50% provenientes de la biopsia de la zona periférica derecha



Figura 19. Cilindros montados en el vidrio de examen anatómico-patológico.

4.8 Procedimientos (Técnica)

Previo al estudio ultrasonográfico transrectal en nuestro Servicio de Diagnóstico por Imágenes y coincidente con la solicitud de turno para el mismo, todos los pacientes recibieron un folleto explicativo sobre el procedimiento a realizársele, haciendo además un consentimiento informado registrado (Anexos 2 y 3).

Mediante el mismo se brindaron medidas generales previas a la obtención de la biopsia tales como antibioticoprofilaxis (Ciprofloxacina 400mg) desde 24 horas antes del estudio y continuando hasta 48 horas después, sedación con ansiolítico oral (Diazepam 5mg. monodosis, 30-60 minutos previos) y analgesia intramuscular (Voltarén® monodosis, 30 minutos previos al procedimiento).

El día del examen, ingresado el paciente a sala de Ecografía, fue recibido por un asistente quien indicó al paciente la colocación de bata y se retire toda la vestimenta de la cintura hacia abajo. En un ambiente de cordialidad, se indicó al paciente recostarse en la camilla de procedimientos donde nuevamente se le explicó el modo y finalidad del estudio. Habiendo brindado el paciente su consentimiento, se procedió al examen ecográfico y a la obtención de muestras biopsias.

El paciente fue posicionado en decúbito lateral izquierdo con ambos miembros inferiores en semiflexión (posición lateral de *Sims*) (Fig. 20A), ubicándose el operador al dorso del paciente. Se procedió al examen de tacto rectal como fuera descrito en secciones previas.

El procedimiento continuó con la introducción del transductor endorectal, previamente protegido con un profiláctico de látex, y la guía metálica para la aguja de punción montada sobre el mismo (Fig. 20 B y C). No se realizó anestesia local.

Durante un lapso de 3 a 5 minutos se realizó un examen ecográfico general de la próstata. Durante el mismo se evaluó forma, tamaño y ecogenicidad global, registrándose calcificaciones, nódulos, áreas quísticas e hipocogénicas sospechosas en los sectores más vascularizados de la glándula (hilios vasculares).

Seguidamente se procedió a calcular el volumen o peso prostático (Fig. 21 A) según el producto de sus tres dimensiones por la constante 0.5⁽⁷⁸⁾, y se agregó el Doppler color para examinar la vascularización de nódulos o áreas vasculares atípicas en zonas hipoecogénicas o isoecogénicas (Fig.21 B).

La técnica de biopsia consistió en la introducción de aguja fina de corte acoplada al transductor y atravesando la pared anterior del recto para llegar a la glándula. Se utilizó una pistola de resorte que dispara la parte interna de la aguja hacia el interior del tejido.

A fin de proceder con la toma de biopsia, se realizó el disparo siguiendo la guía de puntos señalada en la pantalla, teniendo siempre control del trayecto de la aguja (Fig. 21 C). La aguja de punción de corte, tipo *Tru-Cut* calibre G-18 (0.5 mm de diámetro), posibilitó la extracción de un cilindro de hasta 20 mm de longitud en cada disparo o toma.

Se continuó con los sitios de punción biopsia programados con la obtención de los distintos cilindros de tejido glandular (muestra). Cada cilindro fue entonces descargado desde la aguja hacia un papel tipo filtro, se recogió cada cilindro con una aguja intramuscular y se lo colocó en un frasco rotulado a tal fin con el nombre del paciente, fecha y zona de adquisición de la muestra (zona periférica derecha, periférica izquierda, zona de transición, más un cuarto y quinto frasco según necesidad de punción de otras áreas o lesiones sospechosas).

En cada punción biopsia se le informó al paciente que va a sentir un aguijonazo, acto seguido se introdujo la punta de la aguja en el tejido para fijar el sitio de biopsia, proceso que siempre es visualizado en tiempo real por la ecografía. Se realizó entonces el disparo e inmediatamente se retiró la pistola con la aguja. Este proceso se repitió hasta completar el número programado de punciones.

El número de punciones que se efectuó varió entre 9 y 14, siendo la toma de 12 muestras más frecuentemente usada, en función de un mapeo aleatorio sistemático (randomizado) de todos los sectores glandulares (basado en nuestra propia experiencia) y dependiendo del aspecto global y tamaño de la glándula. Se comenzó con tomas desde

la región posterior hacia la anterior, empezando por la zona periférica derecha, siguiendo por la zona de transición derecha, luego de girar el transductor por la zona de transición izquierda y, finalmente, la zona periférica derecha, con cuatro tomas a nivel de cada zona.

Finalizado el proceso de biopsia, se retiró el transductor y se indicó al paciente a colocarse en decúbito dorsal para descanso y recuperación. El paciente se retiró con indicación de reposo en cama por 24 horas, continuar antibioticoprofilaxis por 48 horas e ingestión de abundante cantidad de líquido. Se le advirtió de la posibilidad de hematuria por un lapso de 12 días consecutivos al procedimiento, de las primeras deposiciones con sangre y de hemospermia por un lapso de 2 meses. Así mismo, fue conducta protocolar del servicio entregar al paciente una tarjeta con el nombre y teléfonos del profesional interviniente para que pueda realizar las consultas necesarias.

Todo el procedimiento descrito, desde la introducción del transductor transrectal hasta que el paciente abandonó la sala, requirió un tiempo promedio de 20 minutos.

Figura 20. Posición del paciente: inserción del transductor endorectal para examen ultrasonográfico, montaje de pistola para biopsia e introducción de la aguja.



Fig. 20 A. Paciente en posición decúbito lateral izquierdo, miembro inferior derecho flexionado en mayor grado respecto al izquierdo.



Fig. 20 B. Transductor endorectal en posición para examen ultrasonográfico. La guía metálica de la aguja ya se encuentra montada sobre el transductor.



Fig. 20 C. Montaje de la pistola de biopsia sobre el transductor e introducción de la aguja en la guía metálica correspondiente.

Figura 21. Determinación del Volumen Prostático y Examen Doppler color.

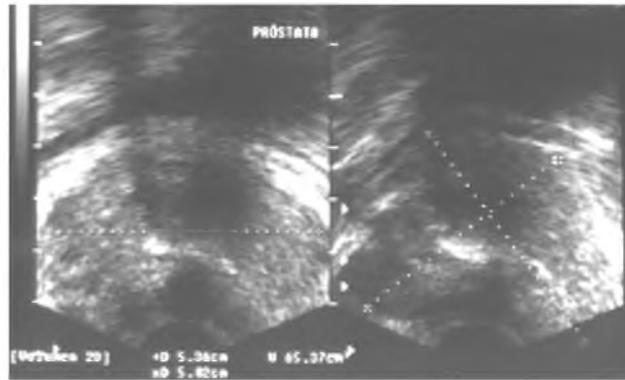


Fig. 21 A. Medición del Volumen Prostático en ETR: toma de diámetros transverso, cráneo-caudal y antero-posterior

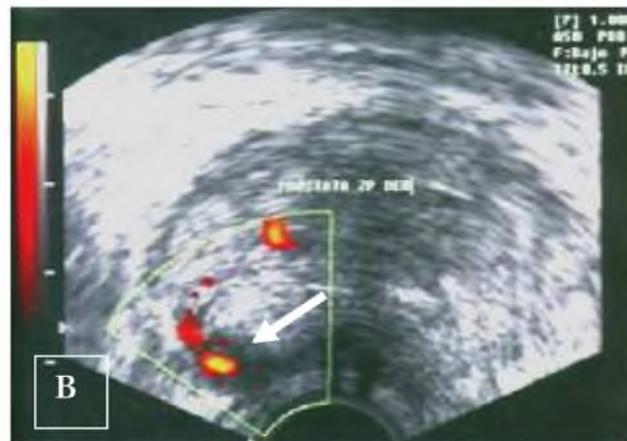


Fig. 21 B. Nódulo hipoeecogénico con Vasos Intrínsecos en ETR, evaluado con sistema Power-Doppler (flecha).

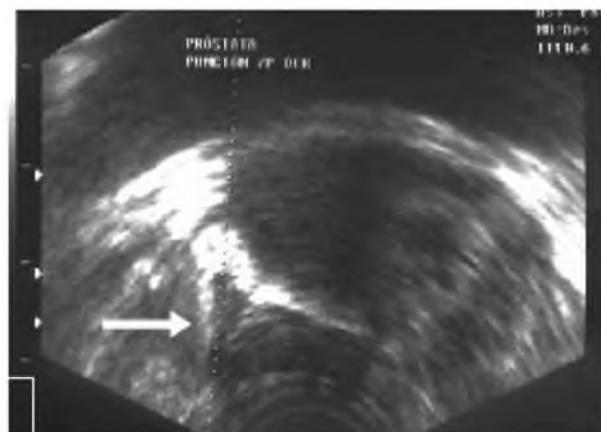


Fig. 21 C. Punción bajo ETR: guía de puntos electrónica del ecógrafo que permite asegurar el trayecto hacia el nódulo, observándose la imagen ecogénica de la aguja de punción (flecha).

4.9 Examen Anatomopatológico de la Biopsia:

Las muestras de tejido obtenidas en el procedimiento de la BTR fueron remitidas al Servicio de Anatomía Patológica conservadas con formol 10% en frascos rotulados.

Se procedió a la inclusión de cada cilindro en parafina líquida, tomando la precaución de que el mismo quede completamente extendido en sentido longitudinal y alineado con el plano horizontal. Una vez que el cilindro tomó consistencia se obtuvieron 3 a 4 cortes longitudinales mediante criótomo que fueron sometidos a tinción de Hematoxilina-Eosina para su evaluación con microscopio óptico. Se reservó parte del material parafinado (clasificado y numerado) para eventual estudio inmunohistoquímico, análisis de DNA ploidía o nuevo estudio microscópico.

El informe anatomopatológico fue remitido a los Servicios de Diagnóstico por Imágenes y de Urología, obteniéndose copias para almacenamiento en PC. A partir de dicho informe del especialista se tomó conocimiento del resultado del análisis microscópico, encontrándose detallado para cada cilindro el diagnóstico correspondiente, grado Gleason de malignidad (Tabla 1 y Figura 12), variedad histológica del tumor, procedencia (zona de punción) y extensión de las distintas lesiones dentro de cada cilindro.

4.10 Análisis Estadístico:

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPI info y Statistica v 6.0.

Se utilizaron herramientas convencionales del análisis descriptivo tales como medidas de tendencia central y dispersión en distribuciones cuantitativas, o proporciones expresadas como porcentaje (%) en distribuciones cualitativas. La distribución de las distintas variables cuantitativas fue analizada en su simetría, curtosis y varianza a fin de proceder estadísticamente con sus valores en escala natural o transformada.

Según la distribución de dichas variables (simétrica o asimétrica) se utilizó media aritmética (promedio) o mediana como medida de tendencia central y desviación estándar o rango como medidas de dispersión. También dicha característica guió el tipo estadístico de prueba a emplear, es decir, se escogió entre pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo a la hipótesis contrastada.

Para el contraste de proporciones se usó por defecto la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates y Test Exacto de Fisher en caso de necesidad. Se calculó el *Odds ratio (OR)* para establecer el riesgo de una asociación significativa y se acompañó dicho valor con el intervalo de confianza del 95% (IC).

Se aplicó el test de Pearson para establecer correlación lineal entre variables.

Para la comparación entre medias se utilizó el test de Student o el test de Mann Whitney según correspondiere.

Se estimó exactitud diagnóstica de las distintas herramientas bajo concepto tradicional de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud mediante el empleo de curvas ROC.

Se definió un valor alfa del 5% ($p < 0,05$) para declarar significación estadística.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

CAPÍTULO V

5-RESULTADOS

Se estudiaron un total de 999 pacientes los que se dividieron en dos grupos: 376 (37,5%) con Cáncer de próstata (**Grupo I**) diagnosticados por anatomía patológica, y 623 (62,5%) con biopsias no compatibles con Cáncer (**Grupo II**).

5.1 Edad y Cáncer:

Las edades estuvieron comprendidas entre 47 y 94 años para el **grupo I** con una edad media de 69 ± 9 años. En el **grupo II** el rango etario fue de 38 a 85 años con una media de 64 ± 8 años. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las edades de los 2 grupos de pacientes ($p < 0,0001$). No se observó correlación entre la edad y las concentraciones de APE en el **grupo I** ($r = 0,07$; $p = 0,13$) ni en el **grupo II** ($r = 0,05$; $p = 0,25$).

En la Figura 22 se puede observar la distribución de los pacientes por décadas en cada uno de los grupos.

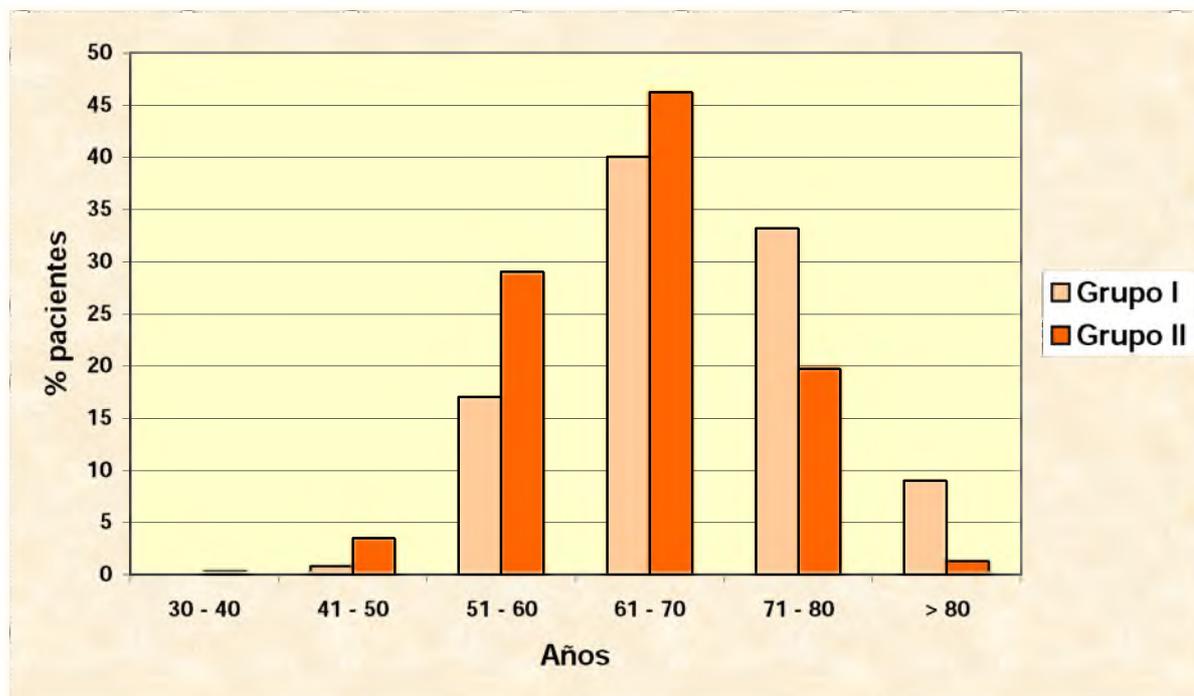


Figura 22. Distribución de los pacientes según distribución etaria por décadas en cada grupo

5.2 Distribución de la Patología:

En la Tabla 2 puede observarse la distribución de las diferentes patologías en base al diagnóstico anatomopatológico.

Del total de los 999 procedimientos efectuados para obtención de muestras para biopsias, el diagnóstico de cáncer fue realizado por vía anátomo-patológica en 376 pacientes (37,5%).

Diagnóstico	Frecuencia absoluta	%
Adenocarcinoma	376	37,6
HPB	114	11,4
Normal	480	48,1
Metaplasia	2	0,2
Prostatitis	21	2,1
Otros	6	0,6

Tabla 2: Distribución de frecuencias del diagnóstico anatomopatológico

5.3 Distribución del Cáncer según Anatomía Patológica en las distintas Zonas Prostáticas:

La distribución del cáncer (n=376) de acuerdo a las zonas de localización estuvieron igualmente distribuidas entre las zonas periférica derecha e izquierda (n=271 ZPD, n=274 ZPI) y fue levemente inferior en la zona de transición (n=216). El 35,9% (n= 135) de los pacientes tuvieron localizado el cáncer en una de las tres zonas, el 25,8% (n= 97) en 2 de las tres zonas y el 38,3% tuvieron las tres zonas afectadas.

5.4 Tacto Rectal y Cáncer:

La asociación entre Tacto Rectal (TR) positivo o dudoso y el cáncer de próstata se describe a continuación. En la Tabla 3, se observan los hallazgos de esta asociación:

Tacto Rectal	Cáncer (Grupo I)	No cáncer (Grupo II)	Total
Positivo o dudoso	320	483	803
Negativo	56	140	196
Total	376	623	999

Tabla 3: Asociación entre Tacto Rectal Positivo o Dudoso (sospechoso) con cáncer.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tacto rectal positivo o dudoso y el cáncer de próstata ($p < 0,005$). Se obtuvo un *odds ratio* (OR) de 1,7 (IC= 1,2 – 2,3) por lo cual un paciente con un tacto rectal positivo o dudoso tiene 1,7 veces más probabilidades de tener un cáncer de próstata que un paciente con un tacto rectal negativo.

Aplicando estos hallazgos en cada grupo, I y II, se registraron los siguientes valores para cada uno de ellos (Tabla 4):

	Grupo I (n= 376)	Grupo II (n= 623)
TR positivo	167 (44,4%)	111 (17,8%)
TR dudoso	153 (40,7%)	372 (59,7%)
TR negativo	56 (14,9%)	140 (22,5%)

Tabla 4: Asociación entre Tacto Rectal en cada grupo

Como se puede visualizar en la tabla hay una mayor prevalencia de tactos rectales positivos en los pacientes del grupo I con respecto a los del grupo II, mientras que en el grupo II predominan los tactos rectales dudosos.

En la Figura 23, se muestra el hallazgo de la relación entre el Tacto Rectal con el diagnóstico anatómico-patológico de cáncer y de lesiones benignas, según los grupos.

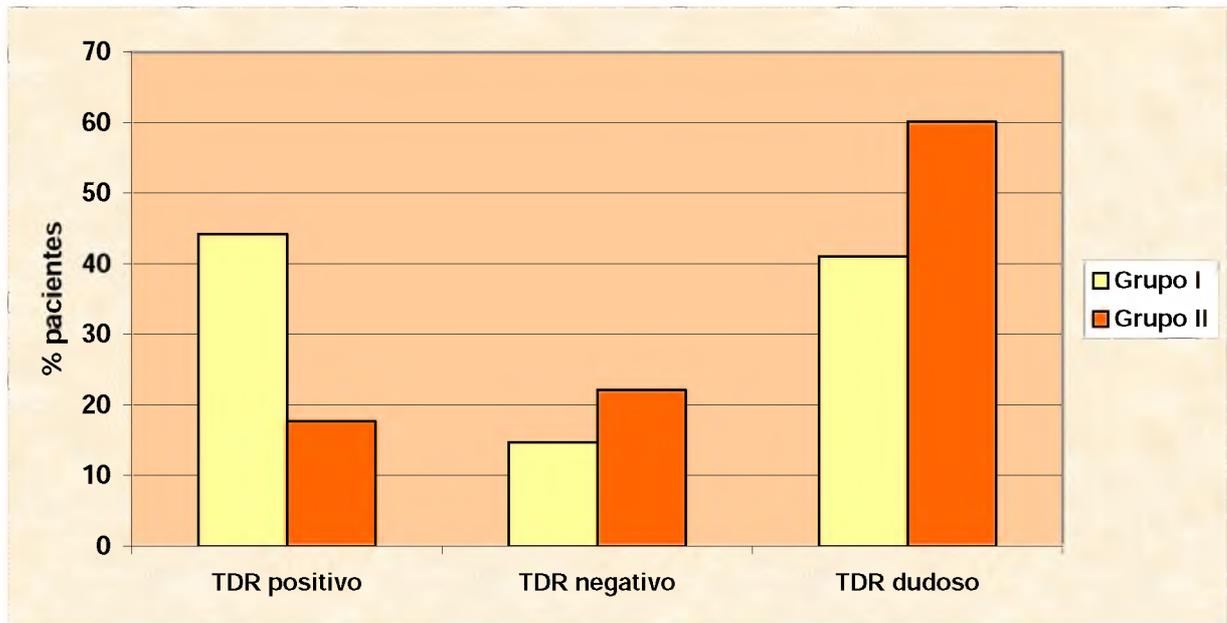


Figura 23: Relación TR y hallazgos anatómo-patológicos en ambos grupos.

Al analizar el TR con la concentración de APE se observó que el valor mediana del APE de los pacientes con TR positivo fue estadísticamente mayor con respecto al grupo de pacientes con TR negativo o dudoso ($p < 0,001$). En la Tabla 5 y en la Figura 24 se representan los valores de APE para cada grupo de pacientes de acuerdo al TR.

<i>Grupo I</i>	TR positivo	TR dudoso	TR negativo
APE (ng/ml) valor mediana	16,9	8,2	9,8
(mínimo - máximo)	(1,0 - 600,0)	(1,4 - 50,0)	(0,8 - 100,0)
<i>Grupo II</i>			
APE (ng/ml) valor mediana	8,2	5,0	6,8
(mínimo - máximo)	(0,6 - 140,0)	(0,4 - 93,0)	(0,3 - 60,0)

Tabla 5: Valor de APE relacionado con el Tacto Rectal en los grupos I y II.

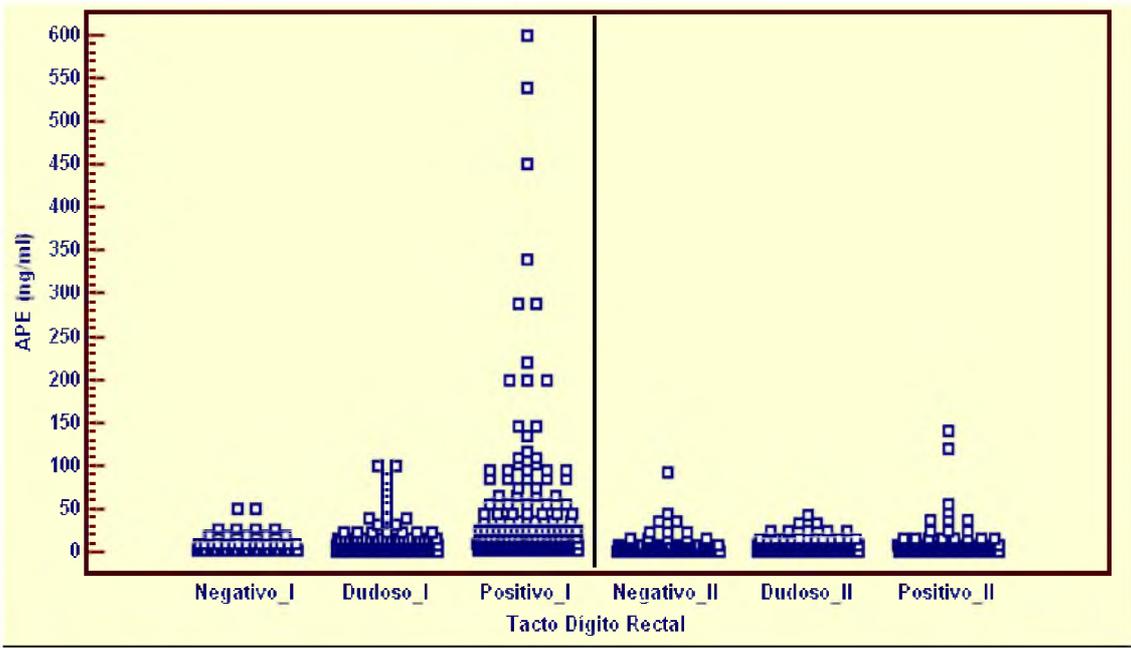


Figura 24: Valor de APE relacionado con el Tacto Rectal en los grupos I y II

Con respecto al TR y las AH se observó que el 52,4% de los pacientes con AH tuvieron TR positivo en el grupo I, mientras que para el grupo II el porcentaje fue del 23,6% existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$, $OR = 3,6$ ($IC = 2,7 - 4,7$)) (Fig. 25).

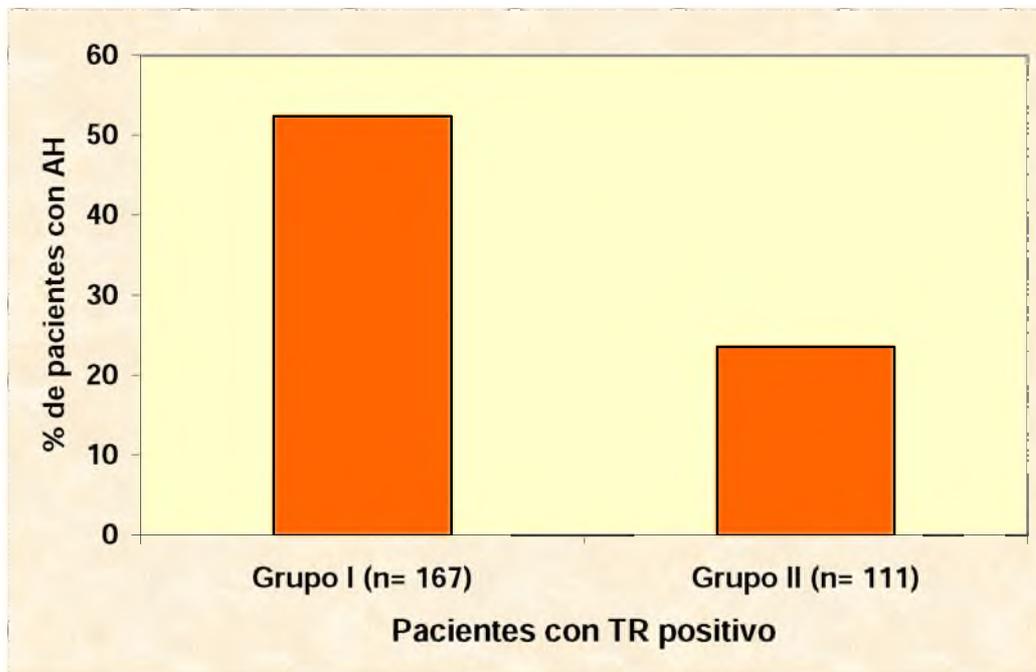


Figura 25: TR positivo y presencia de AH.

5.5 APE y Cáncer:

La relación existente entre los valores de APE y el diagnóstico anatomopatológico definitivo fue calculada de acuerdo a tablas de contingencia y cocientes de Odds Ratio, cuyos resultados se observan en la Tabla 6.

APE Hallado	Grupo I	Grupo II	Total
APE elevado (> 4,0 ng/ml)	346	486	832
APE normal (< 4,0 ng/ml)	30	137	167
Total	376	623	999

Tabla 6: Asociación entre APE (elevado/normal) y Diagnóstico Anatomopatológico.

El 92,0% de los pacientes con cáncer tuvieron un APE superior a 4,0 ng/ml contra un 78,0% de los pacientes sin cáncer.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de APE y el diagnóstico anatómo-patológico de cáncer ($p < 0.0001$).

Un OR= 3,3 (IC= 2,1 – 4,9) indicó que los sujetos con nivel de APE elevado tuvieron aproximadamente 3,3 veces más chance de tener cáncer que los sujetos con nivel de APE normal.

En la Figura 26 y en la Tabla 7 se observa la distribución de los pacientes divididos en rangos de valores de APE.

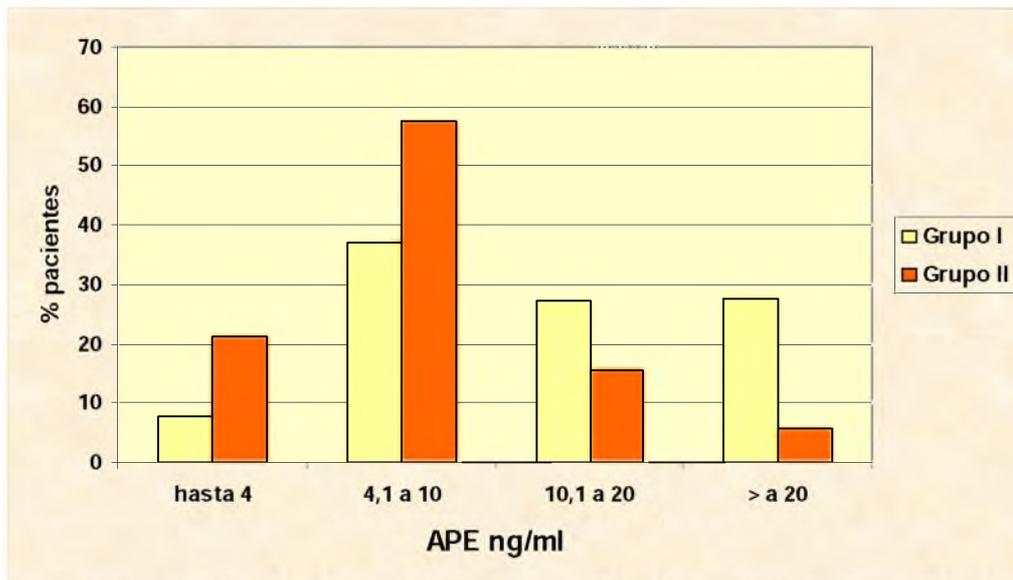


Figura 26: Distribución en porcentaje de pacientes según los valores de APE.

APE (ng/ml)	Grupo I (n= 376)	Grupo II (n= 623)	p
hasta 4,0	30 (8%)	137 (22%)	0.13
4,1 – 10,0	138 (36%)	360 (58%)	<0.001
10,1 – 20,0	104 (28%)	92 (15%)	<0.05
> 20,0	104 (28%)	34 (5%)	<0.02

Tabla 7: Distribución en porcentaje de pacientes según los valores de APE.

El mayor porcentaje de pacientes en ambos grupos se concentró en el rango de 4,1 a 10,0 $\mu\text{g/ml}$, siendo el porcentaje de sujetos superior en el grupo II con respecto al I. Como se observa en la tabla no hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con APE hasta 4,0 ng/ml entre ambos grupos existiendo diferencias significativas en los otros rangos de APE estudiados. En el grupo I fue mayor el porcentaje de pacientes con APE $\geq 10,0$ ng/ml con respecto al grupo II.

En cuanto al APE esperado para cada paciente, cuando se comparó el APE hallado con el APE esperado (peso de la glándula x 0,14) no se observó una correlación significativa y sólo el 4% de los valores se correspondieron. Se observó que hasta un valor de 4,0 ng/ml de APE hallado todos los valores de APE esperado eran mayores mientras que a concentraciones iguales o mayores a 15 ng/ml de APE hallado todos los valores del APE esperado fueron menores, encontrándose mayores diferencias a valores más altos de APE hallado.

5.6 Áreas Hipoecogénicas (AH) y Cáncer. Valor Predictivo Per Se:

El 72,0% de los pacientes del grupo I (269/376) tuvieron áreas hipoecogénicas (AH) contra un 47,0% del grupo II (291/623), esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). De acuerdo a estos porcentajes se calculó el valor predictivo de la Ecografía Transrectal (ETR): presentó una sensibilidad del 72% y una especificidad del 53%, con una Valor Predictivo Positivo (VPP) del 48% y un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 76%.

De acuerdo a estos valores se deduce que el hallazgo de áreas hipoecogénicas indica Cáncer de próstata en el 48% de los pacientes pero el hallazgo de una imagen negativa (sin área hipoecogénica) indica ausencia de Cáncer en el 76% de los pacientes.

En la siguiente tabla (Tabla 8) se observa una asociación estadísticamente significativa entre las AH positivas y Cáncer de próstata ($p < 0,0001$), OR= 2,9 (IC= 2,2 – 3,8). Los pacientes con AH positivas tienen aproximadamente 3 veces más probabilidades de tener Cáncer de próstata que los que no tienen AH.

	Grupo I	Grupo II	Total
AH presente	269	291	560
AH ausente	107	332	439
Total	376	623	999

Tabla 8: Asociación entre AH positivas y Cáncer de Próstata.

En la Tabla 9 se muestra la distribución de las AH en las zonas izquierda, derecha y de transición de la glándula prostática.

	AH Grupo I (n=269)	AH Grupo II (n=291)
ZPD o ZPI	222 (82,5%)	265 (91,1%)
ZPI y ZPD	43 (15,9%)	23 (7,9%)
ZPD, ZPI y ZT	1 (0,4%)	0
ZT	3 (1,2%)	3 (1,0%)

Tabla 9: Distribución de Áreas Hipoecogénicas según las zonas prostáticas.

Cuando se cotejó a las AH con los hallazgos anátomo-patológicos en el grupo de pacientes con Cáncer de próstata se observó una concordancia del 49,5% en la ZPD, 51,8% en la ZPI y del 1,4% en la ZT. Cabe acotar que en 3 pacientes se visualizaron AH en la ZT mientras que por anatomía patológica se observaron células malignas en 216 pacientes en dicha zona.

Al analizar la asociación entre la presencia de AH y las concentraciones de APE se observó que sólo en el grupo I hubo una asociación estadísticamente significativa

($p < 0,04$), incluso la tendencia del aumento (a mayor APE mayor porcentaje de AH) también fue significativa ($p < 0,006$) (Figura 27)

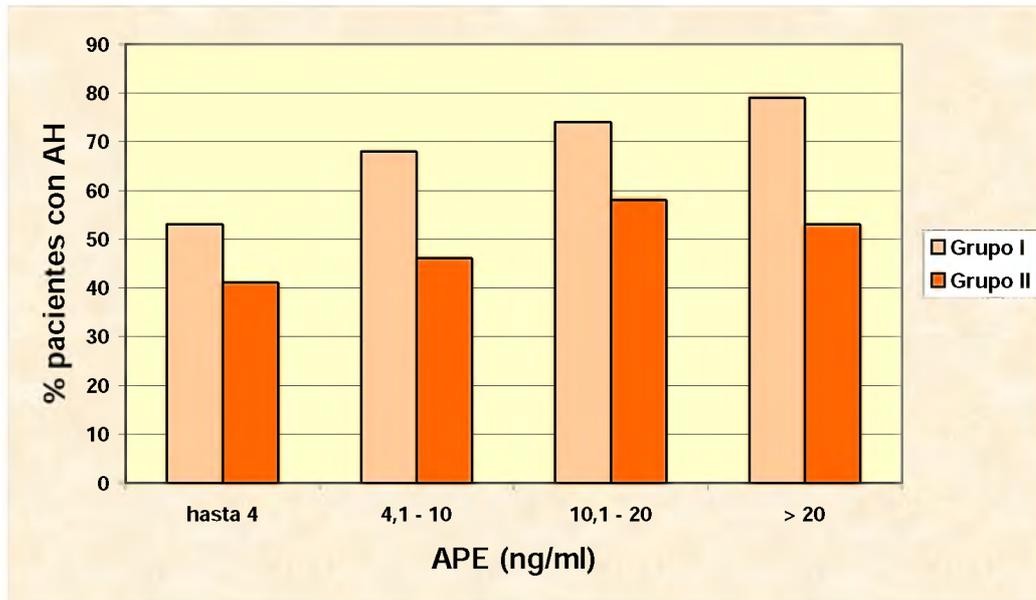


Figura 27: Asociación del porcentaje de pacientes con Área Hipocogénica y APE en ambos grupos.

No se observó una asociación significativa entre AH y el APE densidad en el grupo I ($p = 0,66$) ni en el grupo II ($p = 0,10$).

5.7 Presencia de Nódulos y/o Calcificaciones:

El 48,0% (182/376) de los pacientes del grupo I y el 58,0% (360/623) de los del grupo II tuvieron nódulos o calcificaciones. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,004$). Como se puede observar en la siguiente tabla (Tabla 10) la presencia de nódulos o calcificaciones estuvo asociada a la ausencia de cáncer ($p < 0,005$) obteniéndose un OR= 0,69 (IC= 0,53 – 0,89). Con estos resultados se deduce que el paciente con nódulos o calcificaciones tiene un riesgo menor de tener cáncer de próstata y la disminución en el riesgo es aproximadamente del 31%, pudiendo justificar el aumento del APE en muchos pacientes, sin riesgo efectivo de cáncer.

	Grupo I (n=376)	Grupo II (n=623)
Nódulos/calcificaciones (+)	182 (48%)	360 (58%)
Nódulos/calcificaciones (-)	194 (52%)	263 (42%)

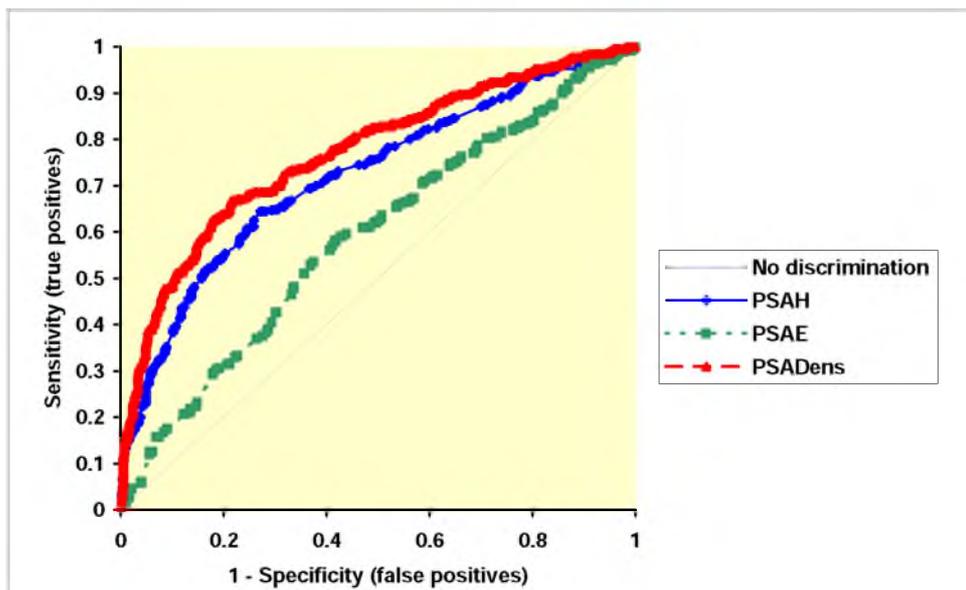
Tabla 10: Asociación de nódulos o calcificaciones con los dos grupos de estudio.

En cuanto a la relación de éstos con el APE, no se observó relación entre la concentración de APE hallado y la presencia de nódulos o calcificaciones tanto en el grupo I ($p= 0,89$) como en el grupo II ($p=0,07$).

No se observó asociación entre AH y la presencia de nódulos o calcificaciones tanto en el grupo I ($p=0,45$), como en el grupo II ($p= 0,07$).

5.8 Valores de Corte obtenidos por Curva ROC:

Se establecieron las exactitudes diagnósticas de las variables cuantitativas estudiadas mediante el empleo de curvas ROC. En la Figura 28 se observan las curvas ROC correspondientes al APE hallado, APE densidad y al APE esperado.



Curva	Área	95% IC del Área	p
APEH	0.722	0.689 a 0.755	<0.0001
APEE	0.589	0.552 a 0.626	<0.0001
APEDen	0.772	0.741 a 0.803	<0.0001

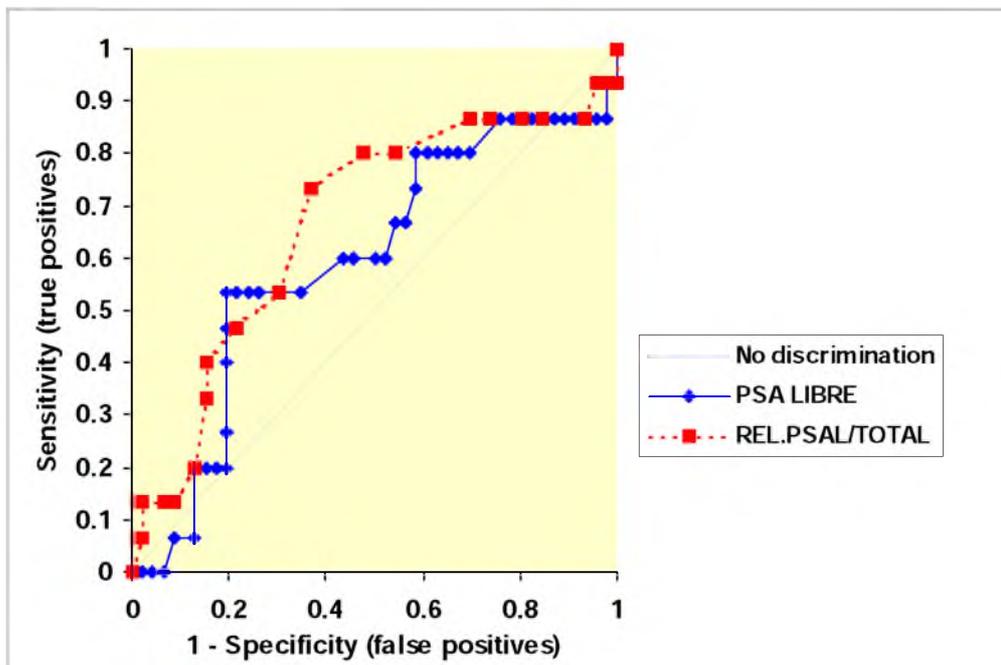
Figura 28: Curvas ROC de los hallazgos de APE, APE densidad y APE esperado.

Aunque todas las curvas fueron estadísticamente significativas se puede observar en el gráfico que las mejores curvas correspondieron al APE hallado y al APE densidad,

si bien ninguna de estas 2 variables tienen puntos de corte con alta sensibilidad y se acompañan de una baja especificidad. Para el valor de corte de 4 ng/ml se obtuvo un 92,0% de sensibilidad y un 22,0% de especificidad para el APE Hallado. En tanto, para el APE densidad se obtuvo un valor de corte de 0,16 ng/ml/m³ con una sensibilidad del 61,2% y una especificidad del 82,5%.

De los distintos valores de corte para el APE densidad se observó que elevando el nivel de corte a 0,9 ng/ml/m³ daba una baja sensibilidad (12,8%) pero una muy alta especificidad (99,2%). El 12,8% (48/376) de los pacientes con cáncer de próstata tenían un valor de APE densidad igual o mayor a 0,9 ng/ml/m³ mientras que en el grupo II sólo el 0,8% (5/623) de los pacientes igualaron o superaron ese valor de corte. Con este valor de corte se obtuvo un VPP= 91,0% por lo cual se puede decir que de cada 100 pacientes con un APE densidad de 0,9 ng/ml/m³ o mayor, 91 de ellos tendrán un cáncer de próstata. Si se asocia el valor de corte de 0,9 ng/ml/m³ con un tacto rectal positivo o dudoso se obtiene un VPP= 96, %.

En 61 pacientes se determinó el APE libre (46 sin Ca de próstata y 15 con Ca de próstata). El análisis del APE libre y el índice APE libre/APE total, se expone en el Figura 29, donde se observa la curva ROC correspondiente al APE libre y la relación APE libre/APE total.



Curva	Area	95% IC del Area	p
APE LIBRE	0.593	0.419 a 0.766	0.15
REL.APEL/TOTAL	0.665	0.497 a 0.833	0.03

Figura 29: Análisis de las curvas ROC entre APE Libre y Relación APE Libre/Total.

Como se puede observar el área bajo la curva correspondiente al APE libre no fue significativa; pero se obtuvo significancia estadística con el área correspondiente a la relación APE libre/APE total con un valor de corte de 0,13 (sensibilidad= 56,2%, especificidad= 66,7%).

5.9 Asociación entre TR Positivo, ZH Y APE > a 4ng/ml:

Si se evalúan a los pacientes con ZH, TR positivo y APE mayor a 4 ng/ml observamos que esta asociación se encuentra en el 35,4% (133/376) de los pacientes del grupo I contra un 6,3% (39/623) del grupo II. Hay una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de estos tres factores de riesgo y Cáncer de próstata ($p < 0,0001$). El OR= 8,2 (IC= 5,6 – 12,1) indica que un paciente que presente estas tres variables tiene aproximadamente 8 veces más probabilidades de tener un cáncer de próstata.

5.10 Pacientes con segunda o tercera punción biopsia:

Se identificaron 66 pacientes que fueron biopsiados en segunda o tercera oportunidad. La decisión de realizar la biopsia nuevamente fue determinada por la persistencia de un APE elevado o por la elevación del APE en el tiempo (APE velocidad) o por modificación del porcentaje de APE libre. El lapso entre la primera y segunda biopsia fue superior a un año. En total, estos 66 pacientes representan un 10,6% de los pacientes con primer resultado negativo para malignidad. De entre estos 66, sólo se evidenció cáncer en la segunda o tercera biopsia en 8 pacientes según el siguiente detalle: en un paciente se diagnosticó cáncer en biopsia efectuada 1 año después de la primera biopsia; en cinco pacientes, la biopsia positiva fue realizada 2 años después de la primera; en un paciente, en biopsia efectuada a los tres años; y en un paciente en biopsia efectuada a los ocho años después de la primera.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

CAPÍTULO VI - DISCUSION

Sólo un 37.5% de los pacientes de este estudio que fueron enviados para biopsia (tomando como parámetros de sospecha principales al tacto rectal positivo o dudoso y a los indicadores de APE) tuvieron resultado final de cáncer en el examen histopatológico. Esto significa que hubo un alto número de resultados negativos y que estemos autorizados a decir que existe una sobre indicación de biopsias, dado el alto número de pacientes con resultados negativos. La obtención de un valor predeterminado para considerar la posibilidad de una neoplasia maligna de próstata o para detectar en forma más precisa a aquellos pacientes que deberían ser estudiados con punción biopsia, es la meta para realizar el diagnóstico temprano del cáncer de próstata con el objetivo de evaluar mediante este método medianamente invasivo, sólo a aquellos pacientes con alta sospecha de cáncer. En este trabajo hemos demostrado algunos parámetros que, como el área hipoecogénica en el examen ecográfico y la asociación de dos o más indicadores, pueden ayudar en nuestro medio y con nuestros pacientes a tomar una decisión adecuada, por condiciones especiales en los mismos.

Algunos estudios afirman la utilidad de los hallazgos ecográficos como orientadores de la patología existente en la Próstata previo a la realización de las biopsias y confirman hasta la actualidad la necesidad de una combinación del examen dígito rectal, el valor del antígeno prostático específico y la ecografía endorectal para una óptima detección del cáncer de próstata⁽⁷⁹⁾, pero aun así la decisión de realizar el procedimiento invasivo para la biopsia resulta impreciso y la obtención de parámetros más estrictos y objetivos puede ser necesaria como orientadora de una estrategia diagnóstica apropiada y eficiente. El rápido desarrollo de los tests de diagnóstico para el cáncer de próstata han ocurrido más rápido que el incremento en el conocimiento de la historia natural del cáncer temprano y los urólogos cirujanos no están aun hoy totalmente de acuerdo en la estrategia de tratamiento del cáncer de próstata confinado, T1-T2 N0 M0⁽⁷⁹⁾.

La ETR juega un papel trascendente en el diagnóstico, en la estadificación clínica, en el tratamiento y en la evaluación de la evolución terapéutica del cáncer de próstata. Ciertos hallazgos ecográficos, como la identificación de un tejido de

ecogenicidad extraña, la invasión o penetración de la cápsula y el compromiso del tejido que rodea la glándula, pueden ser considerados los parámetros en primera instancia a tener en cuenta, tanto para el diagnóstico como para la estadificación del cáncer. En este sentido, la ETR permite orientar el diagnóstico hacia una enfermedad confinada a la glándula o bien hacia una enfermedad extendida mediante una evaluación cuidadosa de la topografía glandular y periglandular. Las mejoras sustanciales fueron la incorporación progresiva de la tecnología del modo B y la primera tecnología de escala de grises. A partir de ese momento, se estableció que el carcinoma puede ser hiper, iso o hipoecogénico o de ecogenicidad mixta ^(80,81). No obstante, la mayoría será hipoecogénico, entre el 65 y 76% de los casos ^(52,78), con márgenes irregulares y originados en la zona periférica. En nuestros pacientes, no hemos hallado áreas hiperecogénicas relacionadas con cáncer en ningún caso.

Si bien actualmente se considera que una de las características del cáncer es su hipoecogenicidad, sobre todo si asienta en zona periférica, y que este signo no es patognomónico de malignidad ⁽¹⁷⁾, se debe resaltar que el hallazgo de una hipoecogenicidad ayuda a determinar la necesidad de la biopsia, reforzado además si se observan vasos en su interior al examen Doppler Color. De igual manera, la irregularidad de la cápsula es un indicador significativo, pero tampoco una característica absoluta, dado que algunas veces la HPB también puede presentarla. La penetración y disrupción de la cápsula se consideran un signo de malignidad, al igual que la pérdida de la conformación normal de las vesículas seminales, cambio en el ángulo vesíco-prostático normal o la asimetría bilateral. En tanto que una característica, tomada por cierta aunque aún sin evidencias definitivas, es que la asimetría ecográfica de la zona periférica es sugestiva de cáncer independientemente de su ecogenicidad ⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, estamos de acuerdo en que dirigir los esfuerzos al análisis exclusivo del aporte de las imágenes en el estudio de esta patología puede ser ineficiente, por lo que obligadamente debe realizarse la asociación con los otros dos aportes en el diagnóstico, el examen dígito rectal y el antígeno prostático específico, para reforzar y valorizar sus hallazgos, de modo que el análisis de varios parámetros en forma conjunta ayudarían a la decisión final de realizar biopsias para el diagnóstico.

Si se considera como un elemento sospechoso a la lesión hipoecogénica surge que este signo diagnóstico no puede ser considerado por sí sólo para optar por efectuar la biopsia. Sin embargo, de acuerdo a nuestros resultados, en un porcentaje significativo de los pacientes, la asociación entre el área hipoecogénica y el cáncer ha sido manifiesta. La ecografía transrectal ha demostrado un alto porcentaje de detección de lesiones hipoecogénicas asociadas a deformidad del borde glandular: rectificación y angulación, irregularidad del contorno o infiltración del plano graso adyacente, del recto o de las vesículas seminales, en cuyos casos la sospecha de la existencia del cáncer resulta obvia. En este sentido, y relacionando el Tacto Rectal al Área Hipoecogénica, se observó que el 52,4% de los pacientes con AH tuvieron TR positivo en el grupo I con resultado de final de cáncer, mientras que para el grupo II el porcentaje fue del 23,6% existiendo una diferencia estadísticamente significativa, reforzando la apreciación a priori de que una ecografía previa con AH puede aportar una mayor presunción y ser orientadora para la selección de pacientes.

Un estudio interesante fue presentado por Lee y colaboradores ⁽¹⁵⁾ quienes incluyeron a 784 pacientes que concurren espontáneamente a la consulta urológica y evaluaron el examen digito-rectal y la ecografía transrectal. La ecografía detectó la presencia de cáncer en el 2,6% de los pacientes, porcentaje mayor al 1,3% del examen digital rectal, lo que sugiere que la ecografía transrectal detectaría el carcinoma de próstata con mayor frecuencia. Sin embargo, en esos pacientes se efectuaron el doble de biopsias transrectales y la tasa de detección fue similar tomando en cuenta el número de biopsias realizadas. Se dedujo en dicho trabajo que no hubo diferencias significativas en los valores predictivos de ambos exámenes, hecho que fue corroborado en muchos de los estudios que acaban de revisarse ⁽¹⁸⁾.

En nuestros pacientes con Tacto Rectal positivo o dudoso, se asociaron a cáncer un 32% de ellos. La diferencia con el autor señalado, reside en el hecho de que hemos evaluado a los pacientes en forma global incluyendo tanto al tacto rectal positivo como al tacto dudoso considerando a estos pacientes como sospechosos, y enviándolos al estudio de biopsia.

También es interesante señalar que, al relacionar en nuestro grupo el TR con la concentración de APE, se observó que el valor mediana del APE de los pacientes con

TR positivo fue estadísticamente mayor con respecto al grupo de pacientes con TR negativo o dudoso.

El Tacto Rectal puede ser orientador de la existencia de la neoplasia, por la identificación de anormalidades palpables aun si la ecografía endorectal es considerada normal, pero muchas lesiones no son accesibles al tacto por su localización profunda. En este sentido, la asociación de los hallazgos de la ecografía y del examen digital rectal puede aumentar la presunción e indicar la necesidad de la biopsia. Autores como Shinohara ⁽⁷⁸⁾ demostraron que los nódulos de la hipertrofia prostática benigna pueden originarse en la zona periférica y mimetizar un carcinoma al tacto rectal, lo que baja su especificidad.

Si se analiza el área hipoecogénica en forma aislada, el 72,0% de los pacientes del grupo I tuvieron áreas hipoecogénicas (AH) contra un 47,0% del grupo II. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). De acuerdo a estos porcentajes el cálculo del valor predictivo de la Ecografía Transrectal (ETR) arrojó una sensibilidad del 72% y una especificidad del 53%, con un relativamente bajo Valor Predictivo Positivo (VPP) del 48% pero con un alto Valor Predictivo Negativo (VPN) del 76%. Se puede deducir que el hallazgo de áreas hipoecogénicas indica cáncer de próstata en el 48% de los pacientes pero el hallazgo de una imagen negativa (sin área hipoecogénica) indica ausencia de cáncer en el 76% de los pacientes. Además, se observó una asociación estadísticamente significativa entre las AH positivas y cáncer de próstata con un OR de 2,9, indicando que los pacientes con AH positivas tienen aproximadamente tres veces más probabilidades de tener cáncer de próstata que los que no tienen AH, lo que puede considerarse como un dato de importancia relevante de este estudio. Los hallazgos demuestran, contrariamente a lo expuesto por otros autores que, si bien debe asociarse a otros datos, la identificación de un área hipoecogénica es un indicio claro para determinar la biopsia, con mayores posibilidades de obtener positividad en cuanto a la presencia de células malignas. Y en base a esto sería factible afirmar que realizar una ecografía transrectal previamente a enviar a un paciente a un estudio de biopsia, puede ser de gran utilidad en una toma de decisión conjunta con el urólogo.

Otra alteración a tener en cuenta es la hipertrofia prostática benigna que puede determinar errores en la evaluación de las lesiones focales en ecografía y al tacto rectal,

resultante de la presencia de una formación quística, de calcificaciones o de nódulos. El quiste más común dentro de la próstata es causado por dilatación del acino prostático (los quistes simples de retención son menos comunes). La presencia de tabiques dentro del acino dilatado puede tomar la apariencia de masa al examen digital. Estas lesiones además, pueden verse hipoecogénicas en la ecografía y aparecer como la lesión cancerosa ^(31,36), lo que puede convertir en ambiguos los hallazgos tanto del examen digital como de la ecografía, que sólo puede ser solucionado mediante la realización de los procedimientos por expertos en ecografía de esta índole.

Dentro de la evaluación de la Hipertrofia Prostática Benigna, otras variables que pretendimos evaluar en el presente trabajo fueron las calcificaciones y nódulos que podrían tener ingerencia en la aparición de valores altos de APE y como consecuencia, determinar candidatos a biopsiar en forma errónea. Los análisis estadísticos no mostraron utilidad en la identificación de la presencia de ambos hallazgos en el examen ecográfico como indicador de benignidad en hallazgos de APE alto. En efecto, no se observó relación entre la concentración de APE hallado y la presencia de nódulos o calcificaciones tanto en el grupo I como en el grupo II. Tampoco se observó una asociación entre AH y la presencia de nódulos o calcificaciones en ambos grupos. Sin embargo, sí se halló una diferencia significativa por la presencia de estas alteraciones ecográficas si se las considera y evalúa aisladamente. El 48,0% de los pacientes del grupo I y el 58,0% de los del grupo II tuvieron nódulos o calcificaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Como se pudo observar, la presencia de nódulos o calcificaciones estuvo asociada a la ausencia de cáncer obteniéndose un OR de 0,69. Con estos resultados se puede deducir que el paciente con nódulos o calcificaciones tiene un riesgo menor de tener cáncer de próstata y la disminución en el riesgo es de aproximadamente del 31%.

El aporte del valor sérico del APE sirve de refuerzo para la sospecha. En 1994 un programa de screening multicéntrico reportó un alto rango de detección del cáncer de próstata usando biopsias en cuatro cuadrantes para pacientes con un nivel de APE sérico de más de 4 ng/ml ⁽⁸²⁾. Pero otros autores sostienen que el valor de APE sérico que debe ser utilizado como altamente sospechoso de neoplasia maligna, tiene que ser superior a 10 ng/ml. Además, hay un acuerdo generalizado acerca del problema que se plantea en los pacientes que tienen un valor de APE de entre 4 y 10 ng/ml, ya que en estos

pacientes es donde debe aplicarse mayor énfasis en determinar la presencia de células cancerosas por ser considerados valores indeterminados e inespecíficos para su orientación hacia procesos benignos o malignos, con la posibilidad de efectuar un diagnóstico precoz.

Considerando en forma global los hallazgos en nuestros pacientes, un APE elevado (mayor de 4 ng/ml) coincidió con cáncer en un 37,6% de los casos. Si se tiene en cuenta un valor de entre 4 y 10 ng/ml, en cambio, la asociación con cáncer se observó en un 36%, cifra similar. Hubo una importante reducción de la tasa de hallazgos de cáncer en pacientes con un APE menor de 4 ng/ml (8%) y los porcentajes fueron altos en pacientes con valores mayores de 10 ng/ml o mayores de 20 ng/ml, con un porcentaje de 56% en la suma de ambos (28% cada uno).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de APE y el diagnóstico anátomo-patológico de cáncer. Como se señaló en resultados, un valor de OR igual a 3,3 indicó que los sujetos con nivel de APE elevado tuvieron aproximadamente 3,3 veces más posibilidades de tener cáncer que los sujetos con nivel de APE normal.

Hemos intentado evaluar enfáticamente el valor del APE esperado para cada paciente, introduciendo la relación entre el peso glandular y una constante (0.14), comparándolo con los valores del APE sérico. Este análisis comparativo en nuestros pacientes, entre el APE hallado y el APE esperado no demostró una correlación significativa y sólo el 4% de los valores se correspondieron. Sin embargo, se determinó que hasta un valor de 4,0 ng/ml de APE hallado todos los valores de APE esperado eran mayores. Por ende, en pacientes con valores de APE inferiores a 4,0 ng /ml, las biopsias podrían haber sido evitadas. En cambio, a concentraciones iguales o mayores de 15 ng/ml de APE hallado todos los valores del APE esperado eran menores, encontrándose mayores diferencias a valores más altos de APE hallado, en los que la biopsia habría estado bien indicada.

Se demostró que al analizar la asociación entre la presencia de AH y las concentraciones de APE, hubo un resultado estadísticamente significativo en el grupo I, incluso la tendencia del aumento (a mayor APE mayor porcentaje de AH) también fue

significativo. Nuevamente es de destacar la utilidad de la identificación de áreas hipocogénicas en la ecografía endorrectal para decidir las conductas.

En resumen, y aun con hallazgos estadísticamente variables, habría una cierta orientación positiva en pacientes con APE menor de 4 ng/ml y en aquéllos con APE mayor de 15 ng /ml. Es decir, un APE esperado mayor al hallado en pacientes con APE inferior a 4 ng /ml no deberían incluirse en las biopsias pero, pacientes con APE mayor de 15 ng /ml y APE esperado menor a esa cifra, deberían incluirse en la indicación para biopsia.

En un intento de obtener valores de corte para determinados parámetros del APE, hemos tratado de establecer en nuestros pacientes las exactitudes diagnósticas de las variables cuantitativas estudiadas mediante el empleo de curvas ROC, analizando al APE hallado, el APE densidad y al APE esperado. Aunque todas las curvas fueron estadísticamente significativas, las mejores curvas correspondieron al APE hallado y al APE densidad aunque ninguna de estas dos variables tuvieron puntos de corte con alta sensibilidad y se acompañaron de una baja especificidad. Para el valor de corte de 4 ng/ml se obtuvo un 92,0% de sensibilidad pero una baja especificidad, del 22,0% para el APE hallado.

Para el APE densidad, en cambio, obtuvimos un valor de corte de 0,16 ng/ml/m³ con una sensibilidad del 61,2% y una especificidad del 82,5% lo cual coincide con la bibliografía consultada ⁽⁸³⁾.

Si se lleva el valor de corte del APE densidad a un nivel más alto, de 0,9 ng/ml/m³ se observó una baja sensibilidad (12,8%) pero una muy alta especificidad (99,2%). El 12,8% (48/376) de los pacientes con cáncer de próstata tuvieron un valor de APE densidad igual o mayor a 0,9 ng/ml/m³ mientras que en el grupo II sólo el 0,8% (5/623) de los pacientes igualaron o superaron ese valor de corte. Con este valor de corte se obtuvo un VPP del 91,0% por lo cual podemos decir que de cada 100 pacientes con un APE densidad de 0,9 ng/ml/m³ o mayor, 91 de ellos tendrán un cáncer de próstata. Además, si se asocia al valor de corte de 0,9 ng/ml/m³ un TR positivo o dudoso, se obtiene un VPP igual al 96%. Se demuestra entonces, que una ayuda importante en la decisión de la biopsia estará dado entre el área hipocogénica, el tacto

rectal positivo y dudoso, y el valor de APE Densidad igual o mayor a 0,16 ng/ml/m³, siendo indiscutible cuando el valor de APE Densidad sea mayor a 0,9 ng/ml/m³.

En cuanto al APE libre, y para analizar un valor de corte, se determinó que los valores aislados de APE libre no fueron significativos; pero sí se obtuvo significancia estadística en la relación APE libre/APE total con un valor de corte de 0,13 (sensibilidad: 56,2%, especificidad: 66,7%). Estos hallazgos son bastante similares a los publicados por Furuya y col. quienes demostraron un valor de corte de 0,14 y obteniendo una sensibilidad de 66 % y una especificidad de 76%. En él se afirma también que el 60% de los cánceres perdidos por este valor (0,14) pueden ser rescatados por el APE Densidad y concluyeron que el valor de la relación APE libre/APE Total es relativamente confiable para detectar pacientes con cáncer ⁽⁸³⁾.

Finalmente, nuestros resultados evidenciaron que, si se evalúa la asociación de AH, TR positivo y APE mayor a 4 ng/ml, el 35,4% de los pacientes tuvieron diagnóstico definitivo de cáncer. De modo que hubo una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de estos tres factores de riesgo y cáncer de próstata ($p < 0,0001$), indicando un Odds Ratio de 8,2, es decir, que un paciente que presente estas tres variables tiene aproximadamente 8 veces más probabilidades de tener un cáncer de próstata.

La realización de la biopsia por vía transrectal es otro hecho que debe discutirse, dado que existieron múltiples modalidades para su realización y las recomendaciones fueron desde la toma de un escaso número de biopsias en cada paciente hasta la adquisición de más de 25 muestras en pacientes biopsiados bajo anestesia general. La utilización de las tomas biopsias randomizadas en sextantes es una de las técnicas más difundidas y aceptadas en la actualidad pero es necesario obtener muestras adicionales de las zonas sospechosas visibles al examen ecográfico endorrectal, si bien algunos autores no han encontrado diferencias significativas en el diagnóstico de cáncer en pacientes evaluados con biopsias por sextantes o de lesiones sospechosas a la ecografía ⁽⁸⁴⁾. En nuestros pacientes hemos realizado la biopsia guiada por el sistema de sextantes, efectuando la toma desde atrás hacia adelante en las zonas periférica derecha, transicional derecha e izquierda y periférica izquierda y haciendo hincapié en la identificación de áreas hipoecogénicas o de áreas con vascularización anormal al

examen Doppler color, para agregar tomas adicionales necesarias para una completa y más segura exploración.

La disputa acerca del número de tomas biopsias se acentúa con el paso del tiempo y la cantidad de cilindros obtenidos varía de acuerdo a los autores. Esto dificulta poder realizar un análisis comparativo entre los diferentes centros de diagnóstico. Las biopsias con una adquisición de 12 muestras fue el promedio en nuestros pacientes lo que nos impresiona como satisfactorio en relación con los resultados positivos para cáncer de nuestra serie, similar al promedio de lo publicado por otros autores en la literatura internacional. La cuestión se centra en tener la seguridad de biopsiar todos los sectores de la próstata, evitando dejar áreas sin explorar, lo que se utiliza como justificativo en aquellos autores que defienden la toma de al menos 25 muestras. Este aumento del número de biopsias conlleva la necesidad de efectuar a los pacientes una sedación con anestesia general, lo que acarrea un factor más de riesgo a la morbilidad posible del procedimiento.

De entre los pacientes que fueron incluidos en el presente trabajo, hemos identificado 66 de ellos que fueron biopsiados por segunda o tercera vez, debido a la persistencia de un APE elevado o por un aumento del APE en el tiempo o por una alteración del APE libre. Sólo en 8 de esos pacientes se encontró cáncer y todos en un tiempo muy alejado al de la primera punción (uno al año, 5 a los dos años, 1 a los 3 años y 1 a los 8 años). En el resto de los pacientes, a los que se les realizó seguimiento clínico al menos por dos años, no se obtuvo evidencia de cáncer. Fuera de estos, hubo dos pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente posteriormente a la biopsia como indicación por adenoma prostático sintomático con síndrome obstructivo persistente, a quienes se realizó el diagnóstico (por análisis de la pieza quirúrgica) de cáncer, no evidenciado en la biopsia transrectal y tratándose de próstatas de tamaño muy aumentado.

Los elementos más relevantes como pronóstico en el adenocarcinoma son el volumen tumoral, el estadio TNM, el score de Gleason y el nivel de APE. El diagnóstico temprano del cáncer de próstata puede llevar a un incremento en el número de pacientes con enfermedad curable quienes pueden ser tratados con prostatectomía radical o radioterapia curativa⁽⁷⁰⁾. De allí la importancia de obtener datos precisos de la

glándula que permitan sospechar la presencia de cáncer. Tanto la ecografía transrectal como los hallazgos asociados de APE deben ser evaluados en forma precisa para indicar el diagnóstico adecuado en cada paciente seleccionado o a seleccionar para efectuar una biopsia por vía transrectal, pero la identificación previa de lesiones en la ETR, áreas hipoecogénicas para el Cáncer o calcificaciones y nódulos para la HPB, deben ser relevantes a la hora de decidir la realización del procedimiento intervencionista.

Todos estos esfuerzos en pos de realizar un diagnóstico temprano del cáncer y de justificar el gasto en salud y la morbilidad que pueden generar los exámenes, plantea numerosas discusiones en los foros mundiales de la especialidad y siempre está latente la disputa de la necesidad o del valor de efectuar diagnósticos de cáncer o de identificar células malignas en las punciones. Estudios recientes han tratado de demostrar la utilidad real de efectuar rastreos agresivos en busca del cáncer de próstata en relación con otro grupo con una estrategia menos agresiva, en un lapso de seguimiento de 10 años y demostrando que la mortalidad específica por cáncer prostático no fue diferente en ambos grupos⁽⁸⁵⁾. Tal vez los resultados de ensayos clínicos bien diseñados, aleatorios y controlados, como los que se están llevando a cabo^(86,87) para dilucidar esta y otras cuestiones relacionadas con el diagnóstico, evolución e historia natural del cáncer de próstata, puedan aportar datos más precisos y orientar hacia una conducta objetiva y más precisamente orientada.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIÓN

CAPÍTULO VII - CONCLUSIÓN

El estudio previo de la estructura glandular en ecografía y Doppler transrectal, identificando áreas hipoecogénicas, alteraciones vasculares, calcificaciones o nódulos, es indispensable en el análisis previo de los pacientes candidatos a biopsia.

La asociación del hallazgo ecográfico con los otros parámetros (APE mayor a 4ng y TR Positivo) se determinó en el 35 % de los pacientes del grupo con cáncer mientras que estuvo presente sólo en un 6,3% de los pacientes del grupo con patología benigna, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) y con un OR de 8,2 que indica que un paciente que presente estas tres variables tiene aproximadamente 8 veces más probabilidades de poseer un cáncer de próstata.

Deducciones accesorias de la conclusión principal

- La evaluación conjunta y adecuada de los resultados ecográficos endorrectales, del Tacto Rectal, del APE Densidad, de valores de APE superiores a 10 $\mu\text{g/ml}$ o de un APE Libre inferior al nivel de corte de 0,13 (13 %), ayudan a una mejor selección de pacientes para biopsia.
- La presencia de nódulos y calcificaciones asociadas dentro del tejido glandular en la ecografía endorrectal se asoció con mayor frecuencia a patología benigna.
- Con un valor estadísticamente significativo ($p < 0,005$) la identificación de nódulos y calcificaciones estuvo asociada a la ausencia de cáncer y con OR de 0,69, deduciéndose que estos pacientes tienen un riesgo disminuido de aproximadamente 31%, pudiendo justificar el aumento del PSA en muchos pacientes, por lo tanto disminuyendo la posibilidad de poseer cáncer.

Recomendación final

Una ecografía endorrectal previa a la decisión de la biopsia debe ser indicada para determinar e identificar pacientes que puedan beneficiarse con este procedimiento diagnóstico, disminuyendo el número de biopsias innecesarias.

CAPÍTULO VIII

BIBLIOGRAFÍA

CAPÍTULO VIII - BIBLIOGRAFIA

1. **Lawson RK.** Perspectiva Histórica de las Enfermedades Prostáticas, en: "Enfermedades de la Próstata", Lepor/Lawson editores, Edit.Panamericana, Buenos Aires (Argentina); 1994, Cap.1:3-7.
2. **NIH (Nacional Institute of Health).** Comprendiendo los cambios en la próstata: Una guía de salud para todos los hombres. *National Cancer Institute, NIH n° 99:4303, 1999.*
3. **Scardino PT.** Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1989; 16:635.
4. **Stamey TA, Frieiha ES, McNeal JE.** Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *J Urol* 1992; 147:303 A.
5. **Rifkin MD.** Endorectal Prostatic Ultrasound: Clinical indications and clinical implications. In: Matthew D. Rifkin (eds), *Ultrasound of the prostate.* Raven Press, New York (USA), 1988/e; pp 259-266.
6. **Andriole GL, Catalona WJ.** Early diagnosis of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1987;14:657-61.
7. **Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, Levesque J, Brousseau G, Belanger A, Labrie F.** Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000; 45:19-35.
8. **Krahn MD, Coombs A, Levy IG.** Current and projected annual direct costs of screening asymptomatic men for prostate cancer using prostate-specific antigen. *Canadian Medical Association Journal* 1999; 160:49-57.
9. **Bertoni MA, Sclavi NE, Uslenghi ME, Tersol A, Ciappesoni N, Laiuppa J, Bartolucci J, De Lasa E.** La punción biopsia prostática transrectal guiada por ecografía, el APE y el tacto rectal en la detección del cáncer de próstata. *Rev Arg Radiol* 2000; 64:217.
10. **Mostofi FK, Davis CH, Sesterhenn IA.** Histopatología del Cáncer de Próstata, en: Lepor/Lawson Editores "Enfermedades de la Próstata". Edit. Panamericana, Buenos Aires (Argentina), 1994; Cap.19:281-312.

11. **Centers for Disease Control and Prevention.** National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Cancer Prevention and Control: Buford Highway, NE, Atlanta; GA 30341-3717, in: Prostate Cancer. (<http://www.cdc.gov/cancer.com>).
12. **Stamey TA.** Cancer of the prostate: An analysis of some important contributions and dilemmas. *Monogr Urol* 1982; 3:67
13. **Cater HB, Piantadosi S, Isaacs JT.** Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742.
14. **Begun FP.** Epidemiología e historia natural del cáncer de próstata en: Lepor/Lawson edits. *"Enfermedades de la Próstata"*, Editorial Médica Panamericana SA, Buenos Aires (Argentina), 1994: 313-327.
15. **Lee F, Littrup PJ, Kumasaka GH, Borlaza GS, McLeary RD.** The use of transrectal ultrasound in the diagnosis guided biopsy, staging and screening of prostate cancer. *RadioGraphics* 1987, 7: 627-644.
16. **Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saitoh M.** Transrectal ultrasonotomography of the prostate. *J Urol* 1975; 117: 746-748.
17. **Palken M, Cobb OE, Warren BH, Hoak DC.** Prostate cancer: correlation of digital rectal examination, transrectal ultrasound and prostate specific antigen levels with tumors volumes in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1990; 143: 1155.
18. **Terris MK, McNeal JE, Stamey TA.** Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsy. *J Urol* 1992; 148: 829-832.
19. **Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M.** Predictors of Prostate Carcinoma: Accuracy of Gray-Scale and Color Doppler US and Serum Markers. *Radiology.* 2001;220:757-764.
20. **Hoogendam A, Buntinx B, de Vet HCW.** The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Family Practice* 1999; 16:621-626.
21. **Juaneda R.** Examen rectal en el hombre, en: Roberto José Madoery, Julio Horacio Carri y col. (eds), *El Examen Médico.* Primera edición 1991, Córdoba.
22. **Carter P, Partin AW.** Clinical Aspects of Prostate Cancer. In: *Atlas of Clinical Urology, Volume II: The Prostate.* Edited by E. Darracott Vaughn Jr., Aaron P.

-
- Perlmutter, Peter T. Scardino. *Current Medicine Inc*;1999 (<http://current-medicine.com>).
23. **Ellis W, Brawer M.** Papel de los Marcadores Tumorales en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata, en: "*Enfermedades de la Próstata*". Editores Lepor/Lawson, Editorial Médica Panamericana SA, Buenos Aires (Argentina), 1994: 337-358.
 24. **Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH.** Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992 Mar;147: 815-816.
 25. **Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH.** The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992 Mar;147: 817-821.
 26. **Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L.** Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br J Urol* 1994 May;73(5):538-543.
 27. **Casal JM, González O, Deparci A, Ale R, Krenz R, Garcik A, Grippo L.** Cociente PSA Libre/PSA total. Su significación y utilidad diagnóstica en el cáncer de próstata. *Rev Arg Urol* 1999; 64 (2):77.
 28. **Cooner WH, Mosely B.R, et al.** Prostate cancer detection in a ultrasonography, digital rectal examination, and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143:1146.
 29. **Chong WL, Sahabudin RM, Teh GC, Woo SY, Lim TC, Khairullah A.** The role of DRE in the diagnosis of prostate carcinoma. *Med J Malaysia* 2001; 56:167-173.
 30. **Thompson I.M.** Screening for carcinoma of the prostate. *AUA Update Series* 1990; 9:225.
 31. **Chodak GW and Schenbug HW.** Progress and problems in screening for carcinoma of the prostate. *World J Surg* 1989; 13:60.
 32. **Perrin P, Devonec M, Monsallier M, Mouriquand PJ.** Mass screening or early detection of cancer of the prostate by echography. *Urol (Paris)* 1988; 94:449-453.
 33. **Naito S, Kimiya K, Hasegawa Y, Kumazawa J.** Digital examination and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostatic cancer. *Eur Urol* 1988; 14:356-359.

34. **Wild JL, Reid JM.** Application of echo-ranging techniques to the structure of biopsy tissues. *Science* 1951;115-226.
35. **Watanabe H, Katoh H.** Diagnostic application of the ultrasonography for the prostate. *J Urol* 1968; 59:279.
36. **Resnick MI, Willard JW, Boyce WH.** Recent progress in ultrasonography of the bladder and prostate. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1976; 68:8-10.
37. **Watanabe H, Date S, Ohe H, Saitoh M, Tanaka S.** A survey of 3,000 examinations by transrectal ultrasonotomography. *Prostate* 1980; 1:271-278.
38. **Chodak GW, Wald V, Parmer E, Watanabe H, Ohe H, Saitoh MJ.** Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. *Urol* 1986; 135:951-954.
39. **Lee F Jr, Bronson JP, Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Thornbury JR, McHugh TA.** Nonpalpable cancer of the prostate: assessment with Transrectal US. *Radiology* 1991; 178:197-199.
40. **McNeal JE.** The prostate and prostatic urethra: A morphological synthesis. *J Urol* 1972; 107:1008.
41. **Smith EM, Resnick MI.** Diagnóstico por imágenes de la próstata, en: "Enfermedades de la Próstata". Editores Lepor/Lawson, Editorial Médica Panamericana SA, Buenos Aires (Argentina); 1994: 87-104.
42. **Shapiro E.** Morfogénesis, interacciones entre el estroma y el epitelio, anatomía zonal y morfometría cuantitativa de la próstata en: Herbert Lepor y Russell K Lawson (eds.), *Enfermedades de la próstata*. Editorial Médica Panamericana S.A., Buenos Aires, 1994; 9-18.
43. **Rifkin MD.** Prostate Cancer: Sonographic characteristics. In: Matthew D Rifkin (eds), *Ultrasound of the prostate*. Raven Press, New York (USA); 1988: 157-184.
44. **Stamey TA.** Cancer of the prostate. *Monogr Urol* 1983; 4:68.
45. **Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, et al.** Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathological correlation: The echogenic appearance of early carcinoma. *Radiology* 1986; 158:97-102.
46. **Lee F, Gray JM, McCleary RD, et al.** Prostatic evaluation by transrectal sonography: Criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology* 1986; 158:91-95.

47. **Rifkin MD, Friedland GW, Shortliffe L.** Prostatic evaluation by transrectal endosonography: Detection of carcinoma. *Radiology* 1986; 158:85.
48. **Rifkin MD.** Endorectal prostate ultrasound. Clinical implications. *AJR* 1987; 148:1137-1142.
49. **Burks DD, Fleischer AC, Kulkarni MV, Lidell HT, Karl EM.** Transrectal prostate sonography: Evaluation of sonographic features in benign and malignant lesions. *AJR* 1986; 146:1187-1191.
50. **Sanders RC, Hamper UM, Dahnert WF.** Update on prostatic ultrasound. *Urol Radiol* 1987; 9:110-118.
51. **Rifkin MD.** Prostate and seminal vesicle size determination. In: Matthew D Rifkin (eds), *Ultrasound of the prostate*. Raven Press, New York (USA), 1988: 93-100.
52. **Salo JO, Kivisaari L, Rannikko S, Lehtonen T.** Echogenic structure of prostatic cancer imaged on radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1987; 10:1-9.
53. **McNeal J.E.** The window of curability. Presented at the Second International Symposium on Transurethral Ultrasound in the Diagnosis and Management of Prostate Cancer, Detroit, Michigan, September 1987:21-22.
54. **Bree RL.** The Prostate, en "Diagnostic Ultrasound", second ed., Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW editors, Mosby-Year Book Edition, Missouri (USA), 1998; Chapter 10:399-429.
55. **Walsh JW, Amendola MA, Konerding KF, Tisnado J, Hazra TA.** Computed tomographic detection of pelvic and inguinal lymph-node metastases from primary and recurrent pelvic malignant disease. *Radiology* 1980; 137:157-166.
56. **Levine MS, Arger PH, Coleman BG, Mulhern CB Jr, et al.** Detecting lymphatic metastases from prostatic carcinoma: Superiority of CT. *AJR* 1981; 137:207-211.
57. **Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Shulman Y.** CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981; 18:305-308.
58. **Denkhaus H, Dirkopf W, Grabbe E, Donn F.** Comparative study of suprapubic sonography and computed tomography for staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 1983, 149:904.
59. **Dobbs HJ, Husband JE.** The role of CT in the staging and radiotherapy planning of prostatic tumours. *Br J Radiol* 1985; 58:429-436.

60. **Buonocore E, Hesemann C, Pavlicek W, Montie JE.** Clinical and in vitro magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma. *AJR* 1984; 143:1267-272.
61. **Herman SD, Friedman AC, Radecki PD, Caroline DF.** Incidental prostatic carcinoma detected by MRI and diagnosed by MRI/CT-guided bopsy. *AJR* 1986; 146:351-352.
62. **Rifkin M.D.** Introduction, in: Matthew D Rifkin (eds), *Ultrasound of the prostate*. Raven Press, New York (USA), 1988: 1-2.
63. **Ling D, Lee JKT, Heiken JP, Balfe DM, Glazer HS, McClennan BL.** Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: Inability of MR imaging to distinguish between the two diseases. *Radiology* 1986; 158:103-107.
64. **Hricak H.** Noninvasive imaging for staging of prostate cancer: magnetic resonance imaging, computed tomography, and ultrasound. *NCI Monogr* 1988; (7):31-35.
65. **Holm HH and Gammelgard J.** Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and seminal vesicles. *J Urol* 1981; 125:385.
66. **Resnick MI.** Ultrasound guided and digitally guided biopsies of the prostate. *J Endourol* 1989; 3:177.
67. **Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.** Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71.
68. **Rifkin MD, Alexander AA, Pisarchick J, Matteuci T.** Palpable masses in the prostate: Superior accuracy of U.S. guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology* 1991; 179:41.
69. **Gleason DF.** Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50:125-128.
70. **Gleason DF, Mellinger GT.** The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma and combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111:58-64.
71. **Gleason DF.** Histologic grading of prostate carcinoma. In: D.G. Bostwick (ed), "Pathology of the Prostate". Churchill Livingstone, NY (USA), 1990: 83-93.
72. **Gleason DF.** Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23:273-279.

73. **Bostwick DG, Dundore PA.** Grading: Gleason grading system. In: David G Bostwick and Paul A Dundore (eds), "Biopsy Pathology of the Prostate". Ed. Chapman & Hall Medical, NY (USA); 1997: 141-166.
74. **Dawson-Saunders B y Trapp RG.** Planes de estudio en investigación médica, en: Beth Dawson-Saunders y Robert G. Trapp (eds), "Bioestadística Médica". Editorial El Manual Moderno, 1993, México.
75. **Olson M, Posniak HV, Fisher SG, Flisak ME, Salomon CG, Flanigan RC, Bedford Waters W, Pyle JM.** Directed and random biopsies of the prostate: indications based on combined results of transrectal sonography and prostate-specific antigen density determinations. *AJR* 1994; 163:1407-141.
76. **Suburu ER, Gomez JL, Dupont A, Cusan L, Koutsilieris M, Lemay M, Labrie F.** Prostate specific antigen expression from the inner and the outer normal prostate gland. *Iº Simposio Internacional de Cáncer de Próstata y Ecografía Transrectal*, Buenos Aires; Octubre 1992.
77. **Rifkin MD.** Transrectal prostatic ultrasonography: Comparison of linear array and radial scanners. *J Ultrasound Med* 1985; 4:1.
78. **Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT.** The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: Correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 1989; 142:76.
79. **Clements R.** Has ultrasonography a role in screening for prostatic cancer? *Eur Radiol* 1997; 217-223.
80. **Terris MK and Stamey TA.** Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol* 1991; 145:984.
81. **Terris MK, McNeal JE, Stamey TA.** Estimation of prostate cancer volume by transrectal ultrasound imaging. *J Urol* 1992; 147:855.
82. **Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD.** Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 µg/ml prostate specific antigen. *Journal Urol* 171(6, Part 1 of 2) June 2004: 2239-2244.
83. **Furuya Y, Akakura K, Ito H.** Value of free-to-total prostate-specific antigen ratio for detection and staging of prostate cancer. *International Journal of Clinical Oncology* February 2000;8-11.

- 84. Loch T, Eppelman U, Lehmann J, Wullich B, Loch A, Stöckle M.** Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate random sextant versus biopsies of sonomorphologically suspicious lesions. *World J Urol* Nov 2004; 22(5):357-60.
- 85. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ.** Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325:710-716.
- 86. Norlén BJ.** Swedish randomized trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *Can J Oncol* 1994; 4 (Suppl 1):38-40.
- 87. Moon TD, Brawer MK, Kilt TJ.** Prostate Intervention Versus Observation Trial (PIVOT): a randomized trial comparing radical prostatectomy with palliative expectant management for treatment of clinically localized prostate cancer. PIVOT Planning Committee. *J Nasal Cancer Inst Monogr* 1995(19):69-71.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

CAPÍTULO IX - ANEXOS

ANEXO 1:

Objetivos Secundarios

- A) Prevalencia de Carcinoma prostático en una serie consecutiva de pacientes sometidos a un esquema diagnóstico convencional (examen clínico, tacto rectal, APE y ETR).

- B) Valor predictivo, paramétrico y multiparamétrico de los hallazgos ecográficos, de acuerdo con la edad del paciente, tacto rectal y APE (en sus distintas modalidades) en el diagnóstico de Carcinoma prostático. Se aplicará como parámetro el diagnóstico anatomopatológico sobre muestras glandulares múltiples (biopsia dirigida con mapeo o muestreo sistemático mediante ETR según modalidad propia del autor).

- C) Optimización del valor predictivo de la imagen hipoecogénica prostática a partir de datos clínicos básicos (edad del paciente y tacto rectal) y analíticos convencionales (APE).

- D) Implicancia de la presencia y asiento de una lesión hipoecogénica (y otros hallazgos ecográficos secundarios, ej. calcificación) en el valor predictivo del APE para el diagnóstico anatomopatológico de Carcinoma prostático.

- E) Evaluar la adecuación de los valores de corte y referencia (*Cut-off*) convencionales de las distintas modalidades de APE para el diagnóstico de carcinoma en nuestro medio. Analizar las implicancias conjuntas de la edad del paciente, el resultado del tacto rectal y los hallazgos ecográficos sobre dichos valores de referencia a fin de optimizar el diagnóstico analítico del carcinoma, ya sea por reducción de falsas alarmas (falsos positivos por APE) al facilitar el diagnóstico diferencial (Ej. con

HPB) y/o por la reducción del número de “pacientes / áreas glandulares” invadidos con biopsia.

- F) Propuesta de un protocolo algorítmico (basado en leyes de probabilidad según teorema de *Bayes*) para el diagnóstico de Carcinoma prostático a ser utilizado por nuestro servicio e institución en pacientes sintomáticos.

Alcances e implicancias clínicas de los objetivos planteados

A) Analizando la prevalencia del Carcinoma prostático sobre una serie no seleccionada de pacientes sintomáticos con indicación de estudio anatomopatológico glandular podría revelar una relativamente elevada tasa de falsos positivos (falsas alarmas de cáncer prostático), que en general se derivarían de una lectura atomizada de datos clínicos y/o analíticos básicos convencionales tales como la edad, tacto rectal y el APE.

B) La identificación efectiva de un indicador no invasivo para considerar la probabilidad *a priori* de cáncer prostático o para reconsiderar la necesidad de biopsia, entre los cuales podría inscribirse también a los hallazgos ultrasonográficos, es la meta propuesta por quienes abogan por un diagnóstico precoz de carcinoma pero sólo con el grado de certidumbre necesario que justifique la mediana invasividad de estudios como ETR. En este contexto es que se torna imprescindible establecer, fundamentalmente para nuestro medio, el grado de certidumbre que provee la lectura atomizada de cada indicador o parámetro no invasivo predictivo (edad, tacto rectal, APE y ecografía) y cuál sería la combinación multiparamétrica (si es que existe) que mediante una lectura simultánea provea un mayor nivel de confianza diagnóstica *a priori* que la lectura aislada de cualquiera de ellos.

C) En íntima relación y coherencia a lo mencionado, más la evidencia que aportan estudios previos, se reconoce la necesidad de analizar el valor diagnóstico de los hallazgos ecográficos como un parámetro integrado a los parámetros clínicos y analíticos. Dado que se presume que el valor predictivo de la suma de parámetros o indicadores brinda una mayor certeza diagnóstica que la lectura atomizada de uno o cada uno de ellos, y estableciendo una lógica secuencial de los eventos diagnósticos, es

que se propone encontrar alguna manera satisfactoria de optimizar la lectura del hallazgo ecográfico en base al estado de indicadores más tempranos (clínica y APE).

D) y E) No obstante, en general la indicación de biopsia y la conducta terapéutica consecuente no suele recaer en el especialista de diagnóstico por imagen, o al menos no de manera exclusiva. Establecer y reconocer en justa medida el valor predictivo de los hallazgos ecográficos brindaría la posibilidad de contar con un sistema de retroalimentación que permita reevaluar el grado de evidencia que aportan los datos clínicos y analíticos. En este contexto, analizar la adecuación de los valores de referencia del APE en nuestros pacientes así como la incidencia de las imágenes ultrasónicas sobre la lectura de dichos valores, permitiría realizar ajustes oportunos a fin de reducir la tasa de falsas alarmas y la necesidad de biopsia.

F) El corolario del conocimiento científico de todos estos aspectos sería la confección de un protocolo institucional para el estudio sistemático del paciente con signosintomatología sospechosa de Carcinoma prostático. El objeto es traducir los resultados del trabajo de investigación en una herramienta asistencial de utilidad, que no sólo aporte rigor en la toma de decisiones médicas e institucionales sino que sirva como basamento para el consenso.

ANEXO 2:

Detalle descriptivo del Procedimiento de Biopsia Transrectal entregado a cada paciente

PREPARACIÓN PARA PUNCIÓN BIOPSIA PROSTÁTICA ENDORRECTAL
TURNO

DÍA:

.....

HORA:.....

Señor:

Usted va a efectuarse un examen al que denominamos medianamente invasivo. No es doloroso pero ocasiona un ligero malestar mientras se está realizando o puede sentir dolor muy leve, ya que consiste en la introducción de una sonda ecográfica por vía anal/rectal para poder examinar de cerca a la glándula prostática y posteriormente, por la misma vía, realizar tomas de biopsia de la próstata. Esto significa, adquirir material de la glándula con una aguja fina que efectuará una serie de tomas en diferentes sectores de la próstata.

Luego, el material será enviado al anatomopatólogo quien después de unos días (tiempo que necesita para procesar el material de biopsia y examinarlo al microscopio, dará el resultado histológico de las muestras obtenidas.

Para que todo salga bien será necesario que Ud. cumpla estrictamente las normas de preparación que se detallarán más abajo, siendo indispensable la limpieza de la región rectal y la protección con antibióticos antes y después del examen.

También es **MUY IMPORTANTE** que, si Ud. está medicado con medicamentos anticoagulantes (**ASPIRINA**), debe dejar de tomarlos por lo menos 48 horas antes y 48 horas después de efectuar la biopsia: en este caso, consulte con su médico de cabecera ante cualquier duda, para su consentimiento y supervisión.

Después de efectuada la biopsia, el médico que la realice le explicará los cuidados que deberá tener para evitar complicaciones. **Y RECUERDE QUE DEBERÁ REALIZAR REPOSO EN CAMA POR 24 HORAS DESPUÉS DE LA BIOPSIA.**

Ante cualquier duda, estamos a su disposición para que nos consulte.

PREPARACIÓN:

- **DÍA PREVIO AL EXAMEN:** desde 24 horas antes de la biopsia, comenzar a tomar 1 comprimido del antibiótico recetado (ver abajo el nombre del antibiótico), a razón de 1 comprimido cada 12 horas. Lo continuará hasta terminar los comprimidos, después de efectuado el estudio.
- **DÍA DEL EXAMEN:** 2 horas antes del horario de su turno, deberá efectuarse una pequeña enema con **ENEMOL**, para limpiar la región rectal. Usted puede realizarlo por sí mismo, sin ayuda: en el prospecto del Enemol, le informan la forma para hacerlo.

Inyección de un analgésico: concurra a la Guardia del Sanatorio y hágase colocar una inyección de Voltarén IM (o similar), 30 minutos antes de la biopsia.

USTED DEBE TRAER: (MUY IMPORTANTE)

- Los estudios de Laboratorio que le hayan efectuado, especialmente el Antígeno Prostático Específico (APE ó APE) y un estudio reciente del estado de su coagulación (no mayor a 7 días).
- Una orden de práctica de su Obra Social para que podamos hacer el pedido del estudio anatomopatológico.

SANATORIO ALLENDE --- SERVICIO DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

JEFES: DRES. ALBERTO MARANGONI – SILVIO MARCHEGIANI

Tel. 0351 4269251 / 57

Rp/

Antibióticos posibles:

1º Floxil 400 (Comp.) x 10 – 1 (uno) Envase

2º Rexner Ciprofloxacina 500 (Comp.) x 10 – 1 (uno) Envase

3º Cefacar 500 (Comp.) x 16 – 1 (uno) Envase

Enemol 1 (uno) Envase

Voltarén (Ampolla) 1 (uno) o Vesalión (Ampolla) 1 (uno)

ANEXO 3:

Consentimiento informado entregado a cada paciente en el momento de solicitar el turno para la Biopsia Transrectal

**NOTA INFORMATIVA (CONSENTIMIENTO INFORMADO) PARA LOS PACIENTES QUE VAN A SER INTERVENIDOS CON:
PUNCIÓN BIOPSIA BAJO ECOGRAFÍA, T.A.C. O RADIOCOPIA**

Señor/Señora:

El procedimiento que se le va a efectuar consiste en la toma de una o varias muestras de un tejido sólido (Próstata, Tiroides, Hígado, Pulmón, Páncreas, etcétera) mediante la guía de imágenes y utilizando para ello una aguja de punción que debe atravesar la piel, los músculos y acceder hasta la profundidad a nivel del órgano que se debe examinar. Generalmente, se realiza bajo anestesia local, consistente en una inyección de anestesia en el sitio donde se va a efectuar la punción.

Estos exámenes conllevan algún tipo de riesgo, que puede ser catalogado como mínimo (dolor leve en el sitio de la punción, leve dificultad para respirar); moderado (hemorragia en el sitio de la punción, pequeño neumotórax en el caso de punción de pulmón, dolor más intenso que requiera administrar calmantes); y grave (hemorragia importante requiriendo internación o cirugía, neumotórax importante en las punciones de pulmón que requiera tratamiento por medio de tubos de drenaje, lesión de un trayecto nervioso con parálisis o dolor intenso en el caso de punciones de tiroides, y riesgo de vida).

Esta nota tiene un carácter sólo y estrictamente informativo, para que Ud. tome conocimiento de las improbables pero posibles reacciones a la inyección del Medio de Contraste Yodado.

Por favor, complete los datos siguientes, muchas gracias.

Se me ha explicado satisfactoriamente la naturaleza de este tipo de estudio, como así también los posibles riesgos del procedimiento. Me he informado de lo arriba expuesto y doy mi consentimiento para que se me realice el examen.

Firma:

Nombre y Apellido del Paciente:

DNI:.....

Nombre y Apellido del Familiar o Acompañante:

(En caso de que el paciente no esté en condiciones de escribir o leer)

DNI:.....

ANEXO 4:

Planilla de adjudicación de datos de cada paciente para el análisis estadístico