

UNELE ASPECTE DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAT ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ

**Corneliu Iurcu – dr. med., Alexandru Piferschii – cercet. șt., Ghenadie Gorincioi – dr.,
Institutul Oncologic RM**

e-mail: cornel.1978@mail.ru

Rezumat

Principalele metode pentru diagnosticul și monitorizarea cancerului de prostată sunt: 1. antigenul specific prostatic (PSA) 2. tușeul rectal (TR) 3. ecografia transrectală a prostatei. 4. biopsia prostatei pentru confirmarea histopatologică.

Summary. Some aspects of early diagnosis in prostate cancer

The main methods for diagnosis and monitoring of prostate cancer are: 1. prostatic specific antigen (PSA), 2. digital rectal examination (DRE) 3. transrectal ultrasound 4. transrectal prostate biopsy.

Резюме. Некоторые аспекты дифференциальной диагностики рака предстательной железы

Основные методы диагностики и мониторинга рака предстательной железы являются: 1. Простатспецифический антиген (ПСА) 2. ректальное обследование (РТ) 3. трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ) 4. биопсии предстательной железы с гистологическим исследованием.

Introducere

Cancerul de prostată (CP) este în prezent una din principalele probleme de sănătate ale bărbaților. Se consideră că în Europa sunt diagnosticate în fiecare

an 2,6 milioane de cazuri noi. Rata mortalității prin cancer de prostată variază pe scară largă în întreaga lume. Datele oficiale diferă de la stat la stat, fiind diferit și între continente. Conform Cancer Registru

al IO în ultimii zece ani, morbiditatea cancerului de prostată a crescut vădit, de la 4,9‰ în 2000, până la 15,4‰ în anul 2013.

Scopul

Determinarea principalelor metode în diagnosticul diferențiat a cancerului de prostată și aprecierea eficacității lor.

Material și metode de investigație

În cadrul cercetării științifice de față au fost examinați în total 560 pacienți în cadrul IOM pe parcursul a 5 ani. Aceștea au fost examinați complet în IOM și au fost repartizați în două loturi clinice în dependență de diagnosticul cert stabilit: pacienți diagnosticați cu cancer a prostatei - 320 bolnavi (lotul de studiu A) și pacienți diagnosticați cu adenom a prostatei - 240 bolnavi (lotul de studiu B). În cadrul examinării diagnostice a pacienților incluși în studiu au fost utilizate următoarele metodologii și tehnici de investigații:

- Tușeul rectal.
- Explorări paraclinice - determinarea PSA-ului (antigen specific prostatei).
- Examenul ecografic transrectal.
- Biopsia prostatei.

a. Tușeul rectal.

Metoda cea mai ușoară și cea mai ieftină de diagnosticare a cancerului de prostată. Palparea prostatei poate identifica următoarele simptome ale unei tumori de prostată: asimetria prostatei, noduli duri, îngroșarea sau o textură lemnoasă ale prostatei. De asemenea poate fi determinată ca unitate separată, sau de diferite dimensiuni (fig. 1).

Uneori se prezintă ca niște infiltrate ce pot ajunge până la peretele pelvin. Se atestă și o imobilitate a

prostatei ca urmare a concreșterii acesteia cu țesuturile înconjurătoare.

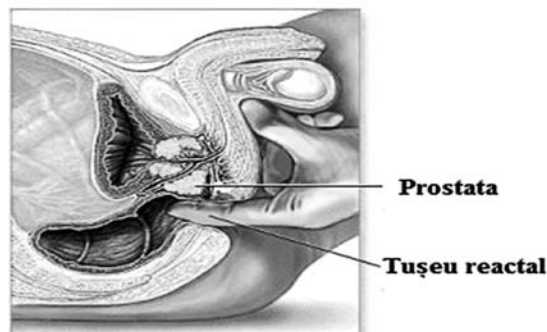


Fig. 1. Tușeul rectal

b. Determinarea PSA-ului (antigen specific prostatei).

Antigenul specific prostatic (PSA) este prezent în citoplasma celulelor epiteliale ductale prostatice, în secrețiile lamei ductale (lichid seminal, prostatic), urina, ser. Nivele crescute de antigen specific prostatic au fost găsite la pacienți cu cancer prostatic, hipertrofie benignă de prostată, inflamații ale altor țesuturi genito-urinare adiacente. Distribuția după determinarea valorii PSA a pacienților din lotul A confirmați cu cancer de prostată este prezentată în diagrama ce urmează (fig. 2).

Antigenul specific prostatei este cel mai important marker în evaluarea cancerului de prostată și are utilitate atât în depistarea, cât și în monitorizarea acestei afecțiuni. În cazul nostru pentru lotul de studiu, care a constat 320 de pacienți confirmați cu cancer de prostată observăm că chiar la valorile PSA de până la 10

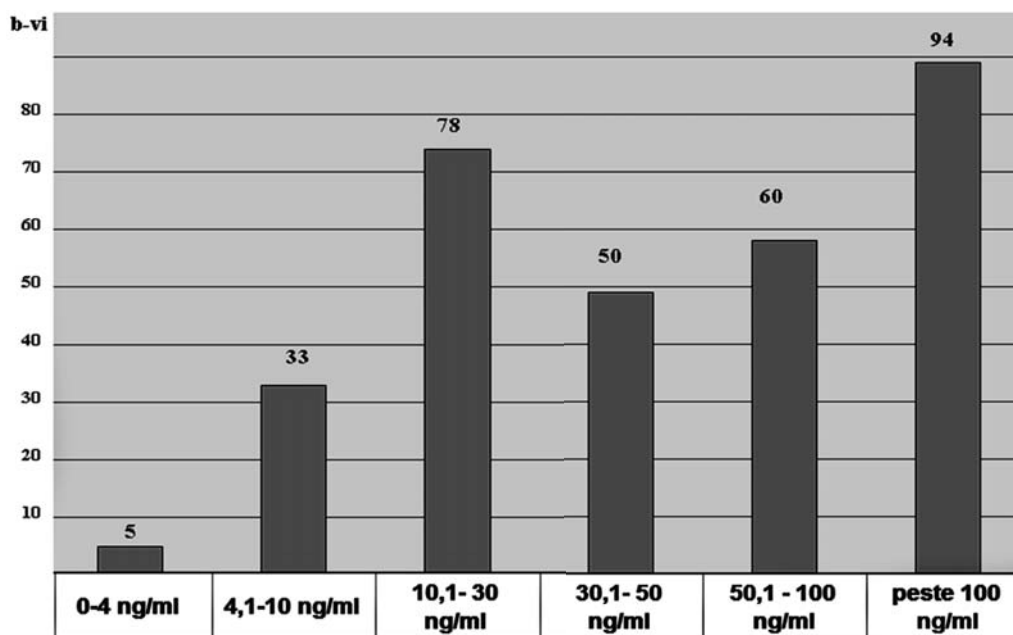


Fig. 2. Distribuția pacienților din lotul A conform valorii antigenului specific al prostatei (abs.)

ng/ml avem 38 pacienți, ce constituie doar 12% din lotul total, autenticitate statistică $p < 0.01$.

Free PSA este forma necomplexată de PSA. Această formă reprezintă o fracțiune mai mică la pacienții cu cancer prostatic netratat decât la cei cu hipertrofie benignă de prostată. Raportul dintre PSA liber și PSA total poate face diferențierea între cancerul prostatic și hipertrofia benignă. Acest raport aduce informații adiționale ce ajută la reducerea numărului de biopsii inutile, în special pentru PSA cu valori între 4 - 10 ng/ml, (specificitate crescută); de asemenea, poate crește numărul de cancere depistate chiar dacă valorile PSA sunt normale și se situează între 2 - 4 ng/ml (sensibilitate crescută). Acest raport scade continuu în decadele ce preced diagnosticul cancerului prostatic, contribuind la detecția timpurie a acestuia.

Valoarea de referință pentru PSA este de 4 ng/ml, variind în funcție de vârstă: 40 - 49 ani $< 2,5$ ng/ml, 50 - 59 ani $< 3,5$ ng/ml, 60 - 69 ani $< 4,5$ ng/ml, 70 - 79 ani $< 6,5$ ng/ml. În zona cuprinsă între 2 - 10 ng/ml pot apărea atât rezultate fals negative (PSA < 4 ng/ml), cât și rezultate fals pozitive (PSA > 4 ng/ml). Pentru a înlătura aceste inconveniențe se recomandă determinarea raportului free PSA/total PSA. În cazul unei valori a PSA între 2 - 4 ng/ml, valoarea normală a raportului este mai mare de 0,10, iar pentru PSA între 4 - 10 ng/ml, valoarea normală a raportului este mai mare de 0,25. În vederea determinării antigenului specific prostatic, probele trebuiesc recoltate înainte de biopsie, prostatectomie, ecografie sau tușeu rectal.

Trebuie știut că există și cazuri de adenom de prostată în care valorile PSA pot fi crescute. Interpretarea valorilor crescute ale PSA trebuie făcute numai de către medicul specialist și obligatoriu în funcție de examenul clinic și de alte investigații. Valorile PSA pentru pacienții din Lotul B sunt prezentate sub formă de diagramă în figura 3 ($p < 0.001$).

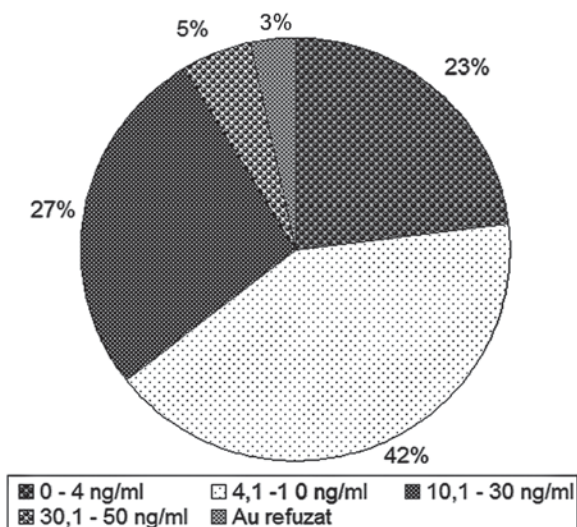


Fig. 3. Repartizarea conform valorii antigenului specific prostatei a pacienților lotului B (%)

Deci, observăm că deși literatura de specialitate dă ca valoare a antigenului specific prostatic cuprins în intervalul 0 - 4, 0 ng/ml, drept normă, observăm că în cadrul Lotului B avem câteva date ce nu confirmă această valoare. Din totalul de pacienți aproape $\frac{1}{4}$ mai exact 23% din pacienți aveau PSA-ul determinat până la 4,0 ng/ml totuși la un examen clinic în instrumental mai complex, au fost diagnosticați cu adenom al prostatei. Ce ne vorbește de faptul că valoarea antigenului specific prostatic luat individual nu poate fi un indicator sigur de confirmare a tumorii prostatice. La celălalt pol, adică din totalitatea pacienților incluși în Lotul B, un procent mic dar esențial, de 5% aveau valoarea destul de crescută a antigenului specific prostatic, cuprinsă în intervalul 30 - 50 ng/ml. Totuși necăutând la PSA-ul destul de crescut aceștia s-au dovedit a fi diagnosticați cu proces tumoral benign, deci și aici se poate de spus că valoarea crescută a antigenului specific prostatic luat de sine stătător nu este un indicator tipic și incontestabil a faptului că posesorul unui astfel de PSA face un proces tumoral benign. O grupă destul de semnificativă o constituie pacienții care au valoarea antigenului specific prostatic cuprinsă între 4, 0 - 10, 0 ng/ml ce constituie 42%, autenticitate statistică $p < 0.001$.

c. Examenul ecografic transrectal

Ecografia transrectală folosește fascicule de ultrasunete pentru a realiza o imagine a prostatei pe ecran. Pentru acest test se introduce în rect o sondă ce produce unde ce pătrund în prostată realizând ecouri ce sunt captate de sondă. Un computer transformă ecourile într-o imagine alb-negru a prostatei. Examenul ecografic este ușor de efectuat, reprezintă o rutină, este neinvaziv, relativ ieftin și rapid. Aduce foarte multe informații despre patologia prostatică. Este deosebit de util pentru aprecierea volumului, al rezidiului, al volumului prostatic, al structurii și formei prostatei. Este de asemenea utilă în diagnosticul diferențial al cancerului prostatic, litiizei prostatice, abcesului prostatic. Ecografia detectează și complicațiile adenomului sau eventuale patologii asociate, calculi, tumori, alte leziuni. Valoarea sa este amplificată prin asocierea cu puncția prostatei sub control ecografic, metoda având astfel fiabilitate maximă. Metodele ecografice uzuale sunt cele suprapubiene, abdominale și transrectale, în cazuri selecționate putându-se apela la ecografia perineală sau transuretrală. Imaginea clasică a nodulului hipoecogen situat în zona periferică a prostatei nu este întotdeauna prezentă [9]. Ellis și colaboratorii au observat că 37,6% din cancerele diagnosticate de ei apăreau ecografic ca zone izoecogene. De asemenea, ea determină simetria, volumul prostatic cu mai multă precizie, fiind utilă în modularea tratamentului.

d. Biopsia prostatei

Este necesară dacă în timpul examinării digitale a prostatei (examinare rectală) s-a depistat careva formațiune de volum. Totodată, pentru o evaluare corectă sau în cazul în care analizele indică o valoare crescută a antigenului specific prostatic poate fi recomandată o ecografie transrectală a prostatei. Pe parcursul biopsiei, pacientul va sta întins pe o parte, cu genunchii îndoiți și picioarele trase spre piept. Această tehnică reprezintă o procedură, deja clasică, în diagnosticul CP (fig. 4).

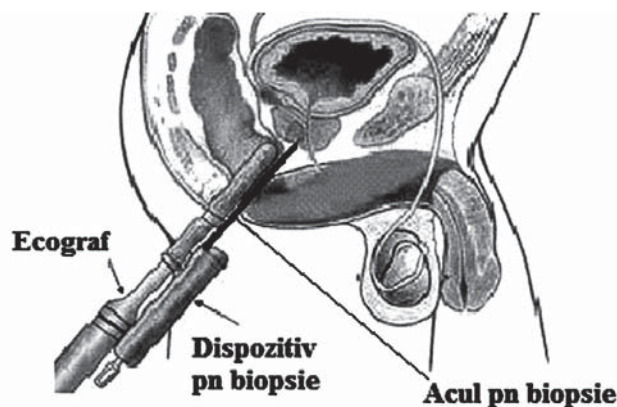


Fig. 4. Puncția prostatică

Puncția prostatică, efectuată cu ajutorul ecografiei transrectale, este mai precisă, mai rapidă și mai puțin traumatică decât puncția directă, ghidată digital. Ghidajul ultrasonic dă mai multă acuratețe plasării acului de puncție și asigură o eșantionare reprezentativă. Pot fi astfel puncționate baza, mijlocul și apexul fiecărui

lob prostatic. De la introducerea ei în practică, această metodă a înregistrat, pe lângă ameliorările tehnice, și modificări ale protocolului, referitoare la numărul (multiple, sextant, extinse, de saturație) și localizarea punctțiilor (apical, bazal, medial, lateral etc.).

S-a demonstrat, pe modelele matematice, că un număr mai mare de biopsii poate crește posibilitatea detecției CP. Din acest motiv, în ultimii ani, numărul punctțiilor prostatice a crescut, acesta fiind pus în relație cu volumul prostatic, valoarea PSA-ului seric și/sau vârsta pacientului. Conform noului algoritm, dacă volumul prostatei depășește de 3–4 ori volumul normal, sunt necesare 6–16 fragmente de puncție. În acest fel, rata de detecție a CP crește cu 42%. Creșterea numărului de biopsii de la 6 la 12 a îmbunătățit detecția CP cu 29% (fig. 1.0).



(Fig. 1.0)

Noile protocoale promovează puncția prostatică ecoghidată extinsă (8-12 fragmente). Studiile clinice au arătat că aceste tehnici nu cresc semnificativ morbiditatea și/sau numărul de CP fără însemnătate clinică, descoperite cu această ocazie (volum tumoral < 0,5 cc, Gleason < 4).

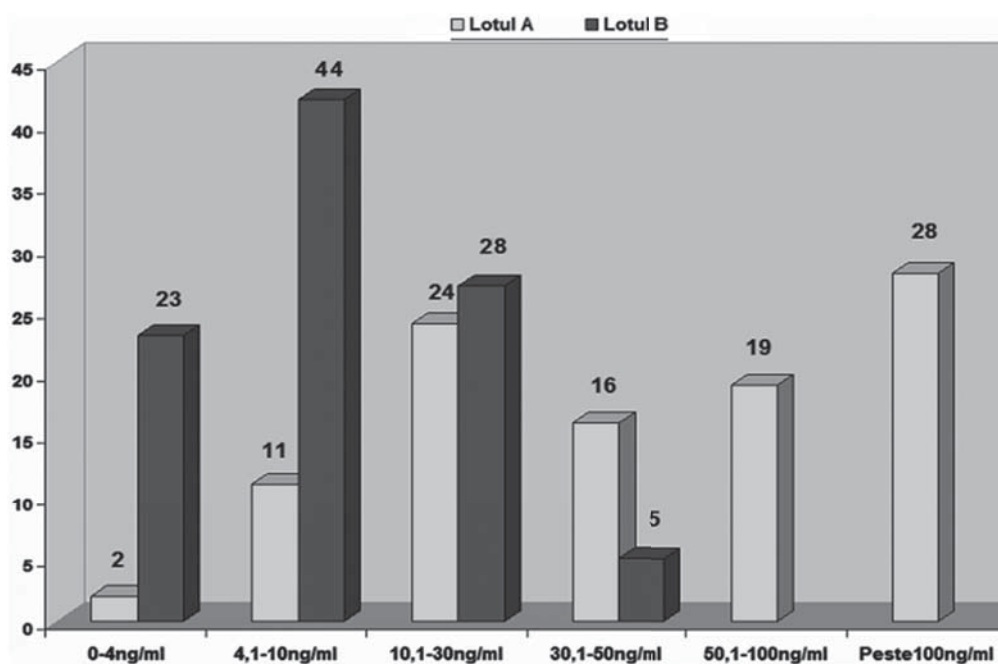


Fig. 5. Repartizarea comparativă a pacienților din lotul A/lotul B, conform nivelului PSA (%)

Rezultate

Valori ale PSA peste 4 ng/ml nu se asociază obligatoriu cu cancerul de prostată, existând așa-numită „zona gri de diagnostic” la valori ale PSA între 4 -10 ng/ml când este foarte utilă determinarea free-PSA, care ajută la diferențierea între hipertrofiile benigne de prostată și cancer (free-PSA < 23% crește probabilitatea prezenței cancerului de prostată). Cu toate acestea, deși în zona gri de diagnostic s-au încadrat 12% adică acei 38 de pacienți care ulterior sau dovedit a fi diagnosticați cu proces malign și nu alte afecțiuni ale prostatei care dau valori crescute ale PSA. Menționăm că această particularitate se observă la aproximativ 10 din 100 de bărbați care sunt potențiali pacienți cu cancer al prostatei, dar au dificultăți în diagnosticul acestuia. La celălalt observăm că pacienții cu valoarea PSA a căroră depășește 10 ng/ml constituie 88% din bolnavi. Pe când cu PSA peste 50 ng/ml și respectiv 100 ng/ml, adică cifre destul de ridicate, care ne pun în gardă raportat la timpul determinării, constituie 19% și, respectiv 29%, iar în suma aproximativ ½ din numărul total de pacienți. Deoarece nivelul crescut al PSA-ului este determinat atât în procesele tumorale benigne, cât și maligne s-a efectuat o repartizare comparativă a loturilor incluse în studiu conform nivelului PSA (fig. 5).

După tabelul din pagina anterioară se observă că 87% din bolnavii din lotul A (cancer de prostată) au fost diagnosticați cu nivelul PSA peste 10 ng/ml, iar în lotul B (adenom de prostată) cu PSA până la 10 mg/ml au fost depistați în 67%, autenticitate statistică $p < 0.001$.

Concluzii:

1. PSA este aproape în exclusivitate asociat cu afecțiunile prostatei, dar nu este specific pentru cancerul de prostată, valorile crescute fiind întâlnite și în alte condiții: adenomul de prostată, prostatita acută sau cronică ș.a.

2. În sumă, valoarea fiecărei tehnici din cele enumerate, adică: tușeul rectal + ultrasonografia transrectală + determinarea valorii antigenului specific prostatei mai mare de 10 ng/ml ajung să acopere doar 70% din totalul de cazuri cu CP.

3. Cu certitudine cea mai informativă și de preț tehnică în diagnosticul diferențiat al cancerului de prostată, rămâne a fi biopsia prostatei cu examenul histologic.

Bibliografie

1. Ambert V., Sinescu I. Implicatii în managementul hipertrofiei benigne de prostată. Revista Română de Urologie, București, 2006.
2. Proca E., Sinescu I., Iliescu L., Calomfirescu N., Gluck G. Comentarii clinice și rezultatele tardive ale rezecției endoscopice pentru adenomul de prostată. Revista Română de Urologie, București, 1994.
3. Proca E., Zamfir V., Sinescu I. Clasificarea stadială și diagnosticul cancerului prostatic. Conferința Națională de Urologie. București, 1998.
4. Коган М. И., Лоран О. Б., Петров С. Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. Стр.23-34, 45-56, Москва, 2006.
5. Матвеев Б. П., Бухаркин Б. В., Матвеев В. Б. Рак предстательной железы. Москва, 1999.
6. Andriole M., Gerald L., et aut., Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. 2009.
7. Ann W. Hsing and Anand P. Chokkalingam. Prostate cancer epidemiology Frontiers in Bioscience 11, 2011.