

VALOAREA BIOPSIEI PROSTATICE TRANSRECTALE ECHOGHIDATE LA
PACIENȚII CU VALORI ALE PSA ÎNTRE 2-4 NG/ML

P Geavlete, T Jora, D Georgescu

Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Ioan” , București

Pentru corespondență: Prof Dr P Geavlete

Clinica de Urologie

Spitalul Clinic de Urgență “Sf. Ioan”

Sos. Vitan-Barzesti nr.13, 042122 București, Romania

Tel/Fax: +40.21.334.50.00.

E-mail: geavlete@net4u.ro

Rezumat

Introducere. Cancerul de prostată nu este o raritate la pacienții cu valori ale antigenului prostatic specific (PSA) între 2 și 4 ng/ml. Scopul studiului nostru este de a evalua valoarea eredității și a antigenului prostatic specific liber (fPSA), ca posibili parametri în stabilirea indicației biopsiei prostatice transrectale ecoghidate.

Material și metodă. În perioada martie 2002 – ianuarie 2005, 91 pacienți asimptomatici, cu valori ale PSA-ului seric între 2 și 4 ng/ml, au fost înrolați în acest studiu. Pacienții au fost împărțiți în trei grupuri: grupul 1 – 30 de pacienți cu valori ale fPSA sub 19%, grupul 2 – 30 pacienți cu antecedente familiale de cancer de prostată și grupul 3 – 31 pacienți cu valori normale ale fPSA și fără antecedente colaterale de cancer de prostată, dar cu modificări la tușeul rectal. În toate cazurile s-a practicat biopsie prostatică transrectală

ecoghidată din șase cadrane. Volumul mediu prostatic a fost de 36,5 cc, iar vârsta medie a pacienților de 64,5 de ani. Au fost estimate rata de detecție, caracteristicile clinice și anatomopatologice și probabilitatea de diagnosticare a cancerului de prostată în relație cu fPSA și ereditatea.

Rezultate. Zece dintre cei 91 de pacienți (10,8%) au fost diagnosticați cu cancer de prostată, respectiv cinci (16,6%), trei (10%) și două (6,4%) cazuri din cele trei grupuri. Scorul Gleason a fost sub 6 în opt cazuri (80%) (patru, trei și un pacient) și peste 7 în două cazuri (20%) (unul, unul, zero în cele trei grupuri). Multifocalitatea a fost prezentă în patru cazuri (40%), incluzând doi, unul și respectiv un pacient. Caracteristicile clinice și patologice ale cancerelor detectate au fost similare în cele trei grupuri.

Concluzii. Chiar dacă studiul are la bază un număr redus de pacienți, rezultatele sale arată că un important număr de cancere prostatice poate fi diagnosticat la pacienții cu valori ale PSA-ului seric între 2 și 4 ng/ml. Considerăm că valorile f PSA și ereditatea pot reprezenta parametri care să recomande biopsia prostatică în aceste cazuri. Tușeul rectal rămâne principala modalitate de evaluare clinică a patologiei prostatice, dar sensibilitatea și specificitatea sa sunt inferioare markerilor serici.

Cuvinte cheie: antigen prostatic specific liber, biopsie, cancer de prostată, ereditate

Introducere

Cancerul de prostată reprezintă cea mai frecventă formă de neoplasm întâlnită la bărbați și a doua cauză de mortalitate datorată cancerului [1] în rândul acestora. Chiar

dacă incidența sa este crescută și gravitatea deosebită, diagnosticat în stadiul intracapsular poate fi tratat curativ prin prostatectomie radicală, obținându-se astfel ameliorarea semnificativă a prognosticului și creșterea speranței de viață a acestor bolnavi.

Datorită acestui fapt, o preocupare continuă a studiilor o reprezintă încercarea de a descoperi noi markeri sau de a-i asocia pe cei existenți, cu scopul de a crește rata de detecție a cancerului și a permite depistarea precoce [2,3].

Antigenul prostatic specific PSA este, în prezent, principalul marker folosit în diagnosticul cancerului prostatic [4,5]. Utilizarea sa ca test primar de screening a arătat că 10% din bărbații în vârstă de peste 50 de ani prezintă valori ce depășesc limita de 4 ng/ml, considerată ca limita maximă a valorilor normale [2,3], deși nu prezintă cancer de prostată. Deoarece valorile crescute ale PSA pot fi determinate și de alte cauze patologice, au fost introduși în practica urologică și alți parametri, ca viteza PSA [7], densitatea PSA [6] și free PSA [8], cu scopul de a ameliora sensibilitatea acestuia în detectarea cancerului de prostată.

Asocierea lor cu PSA-ul seric a determinat reducerea rezultatelor fals pozitive cu 30-50%, conform diversilor autori, favorizând astfel evitarea efectuării de biopsii prostatice inutile [8, 9, 10]. Dintre aceștia, free PSA-ul este considerat ca având un rol important în stabilirea indicației terapeutice, îndeosebi în cazul în care valorile PSA sunt normale.

Deși nu se cunoaște încă etiologia cancerului de prostată, factorii incriminați fiind multipli, studiile genetice au constatat că transmiterea ereditară este la baza a aproape 9% din totalul adenocarcinoamelor de prostată. Totodată, se apreciază că, în formele familiale, riscul de apariție a cancerului se dublează la fiecare nouă generație.

Scopul studiului nostru a fost de a evalua valoarea tușeului prostatic, eredității și antigenului prostatic specific liber (fPSA) ca posibili parametri în stabilirea indicației biopsiei prostatice transrectale ecoghidate la pacienți cu valori ale PSA seric între 2 și 4 ng/ml.

Material și metodă

În perioada martie 2002 – ianuarie 2005, în cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic de Urgență Sf. Ioan București, au fost înrolați în acest studiu 91 pacienți cu valori ale PSA-ului seric între 2 și 4 ng/ml, dar care au prezentat fie valori ale antigenului prostatic specific liber (free PSA, fPSA) sub 19%, fie antecedente familiale de cancer de prostată, fie modificări ale glandei prostatice la tușeul rectal.

Protocolul de evaluare a cuprins:

- Anamneză
- Examen clinic și tușeu rectal
- PSA și freePSA
- Echografie abdominală și transrectală.

În urma evaluării, pacienții au fost împărțiți în trei grupuri:

- grupul 1 a inclus 30 de pacienți cu valori anormale ale free PSA (sub 19%),
- grupul 2 a cuprins 30 pacienți cu antecedente familiale de cancer de prostată
- grupul 3 a inclus 31 de pacienți cu valori normale ale free PSA și fără antecedente familiale de cancer de prostată, dar cu modificări ale prostatei evidențiate la tușeul rectal.

Antecedentele familiale ale cancerului de prostată au fost determinate, în principal, pe baza anamnezei, în unele cazuri acestea fiind confirmate de documente medicale. La toți bolnavii free PSA-ul a fost recoltat concomitent cu PSA-ul seric.

În toate cazurile s-a practicat puncție biopsie prostatică transrectală ecoghidată din șase cadrane, precum și din zonele suspecte clinic sau ecografic, biopsiile fiind efectuate de patru urologi cu experiență în ecografia transrectală. Fragmentele bioptice recoltate au fost examinate de un singur anatomopatolog, specializat în patologia prostatică. Volumul prostatic a avut valori cuprinse între 30 și 45 cc, volumul mediu fiind de 36,5 cc. Vârstele pacienților au fost cuprinse între 45 și 71 de ani, vârsta medie fiind de 64,5 ani.

Au fost estimate rata de detecție, caracteristicile clinice și anatomopatologice ale cancerelor depistate și a fost evaluată probabilitatea de diagnosticare a cancerului de prostată în relație cu tușeul rectal, valorile fPSA și ereditatea.

Rezultate

Din totalul celor 91 de pacienți cu valori ale PSA seric variind între 2 și 4 ng/ml incluși în studiu, zece au fost diagnosticați cu cancer de prostată (10,8%), incluzând cinci cazuri din grupul 1 (16,6%), trei din grupul 2 (10%) și doi din grupul 3 (6,4%), observându-se o incidență mai mare în rândul pacienților cu valori patologice ale fPSA (Tabel 1).

	Cancer de	Scor Gleason	Scor Gleason	Multifocalitate
--	-----------	--------------	--------------	-----------------

	prostată	sub 6	mai mare de 7	
Grupul 1	5	4	1	2
Grupul 2	3	3	1	1
Grupul 3	2	1	0	1

Tabel 1: Caracteristicile histopatologice ale cancerelor de prostată din cele trei grupe de pacienți

În ceea ce privește gradul de diferențiere celulară, s-a constatat predominanța tumorilor bine diferențiate, fapt exprimat de valorile scorului Gleason, care au fost mai mici de 6 în opt cazuri, reprezentând 80 % din totalul de pacienți diagnosticați cu cancer de prostată. Cancerelor slab diferențiate, cu scor Gleason peste 7, au fost puse în evidență la doar doi pacienți (20%), câte unul din primele două grupuri. În ceea ce privește multiplicitatea localizărilor neoplazice, tumorile multifocale au fost evidențiate la patru bolnavi (40%), dintre care doi din primul grup și câte unul singur din celelalte două grupe.

Rezultatele examenului histopatologic, în cazurile în care biopsia prostatică a fost negativă pentru cancer, sunt prezentate în Tabelul 2.

Prostatită cronică	Adenom de prostată	PIN-LG	PIN-HG	
5	13	3	4	Grupul 1
7	14	4	3	Grupul 2
14	10	2	2	Grupul 3

Tabel 2: Rezultatele examenului histopatologic la pacienții fără cancer de prostată din cele trei grupe

Vârsta medie a pacienților a fost de 63,3 ani, iar volumul mediu prostatic a fost de 31,2 cc. Analiza macroscopică și microscopică a fragmentelor biopunctate recoltate a arătat caracteristici similare clinice și anatomopatologice ale cancerelor detectate în cele trei grupuri.

În cazurile în care rezultatul puncției biopsie a fost negativ, pacienții au fost monitorizați prin urmărirea valorilor PSA seric și fPSA la șase luni.

Discuții

Tușeul rectal a reprezentat, decenii de-a rândul, principala modalitate de diagnosticare a cancerelor prostatice, adesea descoperite în stadii avansate cu invazie extracapsulară, limfatică sau metastatică.

Introducerea antigenului prostatic specific (PSA) a constituit un moment crucial în diagnosticul cancerului de prostată. El reprezintă astăzi principalul marker utilizat în diagnosticul cancerului de prostată, chiar dacă sensibilitatea și specificitatea sa nu sunt satisfăcătoare, determinând un procent important de rezultate fals pozitive sau fals negative.

Dacă, până în urmă cu câțiva ani, se aprecia că valorile normale ale PSA seric sunt cuprinse între 0 și 4 ng/ml, studii recente au arătat că un procent important de cancere rămân nedetectate la pacienții cu valori ale PSA sub 4 ng/ml. O meta-analiză recentă arăta că, un procent deloc de neglijat, variind între 6 și 15%, dintre bărbații cu

valori ale PSA între 2 și 4 ng/ml, prezintă cancer de prostată nedignosticat la momentul evaluării. Drept urmare, una dintre problemele ce se află în atenția diverșilor autori o reprezintă întrebarea dacă limita maximă a valorilor PSA, considerată actualmente ca „normală”, nu ar trebui redusă de la 4 ng/ml la 3 ng/ml sau chiar la 2,6 ng/ml [11].

Pe de altă parte, alți autori susțin că această atitudine nu ar fi justificată, în cadrul protocoalelor actuale, deoarece un număr semnificativ de pacienți ar suferi biopsii inutile, fără beneficii diagnostice sau terapeutice.

Consecutiv acestor studii, a fost definită așa-numita „zonă gri” a valorilor PSA, cuprinsă între 3 și 4 ng/ml, unii autori recomandând ca limită inferioară a acesteia chiar valoarea de 2 ng/ml.

În momentul actual, nu există criterii clinice sau paraclinice care să cuantifice protocolul diagnostic și terapeutic în cazul acestui grup de pacienți și, prin urmare, un număr important dintre aceștia, fie suferă puncții biopsie prostatice inutile, fie rămân nedignosticați, deși puncția prostatică ar permite un diagnostic precoce.

O altă direcție a studiilor preocupate de această problemă o reprezintă evaluarea rolului celorlalți markeri biochimici, considerați fie individual, fie separat. Dintre aceștia, fPSA este considerat ca având o valoare diagnostică superioară. Astfel, studiul lui Raaijmakers [12] a urmărit evaluarea valorii predictive pozitive și a ratei de detecție a cancerului în cazul utilizării fPSA. El a constatat o valoare pozitivă predictivă a de 17,1% și o rată de detecție a cancerului de 14,3 %, concluzionând că, un procent important de cancere, poate fi dignosticat la pacienții cu valori normale ale PSA și că fPSA-ul are valoare moderată în evitarea biopsiilor care nu sunt necesare la acești pacienți. Studiul

publicat de Metlin [13] confirmă aceleași rezultate, considerând utilă folosirea free PSA în stabilirea cazurilor ce necesită efectuarea biopsiei prostatice.

Un alt studiu, al lui Luboldt [14] arată că folosirea asociată a PSA și free PSA sub forma raportului fPSA/tPSA crește specificitatea indicației pentru puncție biopsie prostatică. Totodată, studiul consideră că reducerea valorii limită a free PSA de la 19% la 16% crește specificitatea acestuia în stabilirea indicației puncției biopsie.

Studiul publicat de Haese [15], bazat pe analiza unui lot de 1.602 pacienți, a analizat sensibilitatea și specificitatea diferitelor valori limită ale fPSA, variind între 18 și 25%, atât pentru cazurile cu PSA cuprins între 2 și 4 ng/ml, cât și pentru cele cu PSA între 4 și 10 ng/ml. Rezultatele au arătat că sensibilitatea și specificitatea diferitelor valori limită ale PSA sunt asemănătoare pentru cele două grupuri de pacienți, contrazicând opiniile ce susțin valoarea fPSA în indicația biopsiei la bolnavii cu PSA sub 4 ng/ml.

În ceea ce privește ereditatea, aceasta este incriminată ca fiind cauza principală de apariție a cancerului de prostată în circa o zecime din cazuri, prezența anomaliilor genetice explicând incidența familială crescută. Studii efectuate în SUA au arătat că 74% din cancerele de prostată sunt „sporadice”, iar circa 26% sunt determinate genetic [16].

Diagnosticarea precoce a cancerelor de prostată cu transmitere ereditară a fost recomandată de către Spitz [17], care a considerat că aceste forme de cancer au debut precoce și agresivitate crescută. În cazul acestor pacienți, screening-ul, având la bază PSA-ul seric, ar trebui început la 35-40 de ani, iar pentru stabilirea indicației biopsiei prostatice ar fi necesară utilizarea unui protocol diagnostic complex, care ar putea include, alături de tușeul rectal, și fPSA, raportul free/total PSA, viteza PSA, timpul de dublare al PSA.

Referitor la importanța transmisiei genetice și familiale, Sellers [18] a recomandat screening-ul pentru cancer de prostată inclusiv la bărbații ale căror antecedente heredo-colaterale pe linie maternă includ cancerul de sân, deoarece cele două tipuri tumorale sunt determinate de gene comune.

Studiul lui Herkommer [19] a evidențiat faptul că, prin comparație cu cancerul sporadic, cancerul familial debutează precoce, dar prezintă caracteristici anatomoclinice asemănătoare. Rezultatele sale sunt confirmate de un alt studiu efectuat de Siddiqui [20], având la bază evaluarea a 3.760 pacienți cu cancer de prostată sporadic sau familial, tratați prin prostatectomie radicală, care constată că trăsăturile anatomoclinice și prognosticul oncologic pe termen lung sunt similare.

În momentul actual, nu există un parametru suficient de sensibil pentru stabilirea indicației biopsiei prostatice la pacienții cu valori ale PSA cuprinse între 2 și 4 ng/ml, dar se apreciază că ereditatea și free PSA-ul pot reprezenta elemente care să recomande recoltarea de țesut prostatic în vederea diagnosticului, deoarece acești parametri pot indica pacienții cu risc crescut de dezvoltare a cancerului de prostată.

Introducerea nomogramelor, analizelor multivariate și a evaluărilor bazate pe rețelele neurale artificiale încearcă să realizeze o evaluare prognostică bazată pe parametri multipli, incluzând și markerii serici, cu scopul de a oferi cea mai bună atitudine diagnostică și terapeutică, adaptată fiecărui caz în parte [21, 22].

Concluzii

Chiar dacă studiul are la bază un număr redus de pacienți, rezultatele sale arată că un important număr de cancere prostatice poate fi diagnosticat la pacienții cu valori ale PSA-ului seric între 2 și 4 ng/ml.

Considerăm că valorile f PSA și ereditatea pot reprezenta parametri care să recomande biopsia prostatică în aceste cazuri, atitudinea diagnostică agresivă prin puncție fiind de preferat expectativei reprezentate de supravegherea atentă și monitorizarea markerilor serici .

Tușeul rectal rămâne principala modalitate de evaluare clinică a modificărilor patologice de la nivelul glandei prostatice, dar sensibilitatea și specificitatea sa sunt inferioare markerilor serici, la această categorie de pacienți.

Bibliografie

1. Stephenson RA, Stanford JL. Population-based prostate cancer trends in the United States: patterns of change in the era of prostate-specific antigen. *World J Urol* 1997;15:331-335.
2. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
3. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147:846-851.
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.

5. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-923.
6. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal* 2000;4:135-137.
7. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-2220.
8. Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and 1-antichymotrypsin in the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-226.
9. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lövgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 2002;37:1618-1625.
10. Leinonen J, Lövgren T, Vornanen T, Stenman UH. Double-label time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and of its complex with 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 2005;39:2098-2103.
11. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1452-5
12. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, Schroder FH. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2245-9.

13. Mettlin C, Chesley AE, Murphy GP, Bartsch G, Toi A, Bahnson R, Church P. Association of free PSA percent, total PSA, age, and gland volume in the detection of prostate cancer. *Prostate*. 1999 May 15;39(3):153-8.
14. Luboldt HJ, Swoboda A, Borgermann C, Fornara P, Rubben H. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie*. 2001 Feb;24(1):33-7
15. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml range. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):504-8.
16. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 2):987-92.
17. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol*. 1991 Nov;146(5):1305-7.
18. Sellers TA, Potter JD, Rich SS, Drinkard CR, Bostick RM, Kushi LH, Zheng W, Folsom AR. Familial clustering of breast and prostate cancers and risk of postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Dec 21;86(24):1860-5.
19. Herkommer K, Paiss T, Merz M, Gschwend JE, Kron M. Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer. *Urologe A*. 2006 Sep 27;28: 345-9
20. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zincke H, Blute ML. Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):1118-21.
21. Forsström JJ, Dalton KJ. Artificial neural networks for decision support in clinical medicine. *Ann Med* 1995;27:509-517.

22. Snow PB, Smith DS, Catalona WJ. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. *J Urol* 1994;152:1923-1926.