

HALLAZGOS BIOQUÍMICO- HISTO- MORFOMÉTRICOS DE LA PRÓSTATA RESIDUAL (II): COMPORTAMIENTO DEL PSA, A LARGO PLAZO, TRAS ADENOMECTOMÍA RETROPÚBICA POR H.B.P. INTERRELACIONES CON EL VOLUMEN E HISTOLOGÍA DE LA PRÓSTATA RESIDUAL Y SUS IMPLICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO ULTERIOR DE ADENOCARCINOMA

Juan José Ballesteros Sampol, Josep Lloreta Trull y Lluís Fumadó Ciutat.

Servicios de Urología y de Patología de los Hospitales del I.M.A.S. Barcelona. España.

Resumen.- **OBJETIVO:** Constar las variaciones experimentadas por la cifra de PSA en pacientes diagnosticados de HBP y sometidos a adenomectomía retropúbica (A.T.H. con vesicocapsuloplastia) a corto y largo plazo y las relaciones existentes entre aquella, los pesos y/o volúmenes prostáticos calculados en el preoperatorio, los volúmenes e histología de la pieza quirúrgica y del tejido residual inmediatos y lejanos.

MÉTODO: Lo constituyen una serie inicial de 70 casos de HBP consecutivos sometidos a cirugía y seguidos hasta más allá de los 5 años con PSA y ecografías

transrectales preoperatorias, histología de la pieza, ecografía transrectal postoperatoria, PSA anual hasta el quinto año, según los casos, y ecografía postoperatoria lejana discrecional. Dentro de este grupo, en 30 pacientes, se obtuvo histología de la próstata residual entre 12 y 36 meses post adenomectomía.

RESULTADOS: Según estudios propios, ya confirmados, la ATH (adenomectomía transcervical hemostática) extirpa la hiperplasia por enucleación representando el 76% de todo el volumen preoperatorio que informa la ecografía, incluyendo cápsula. A su vez, en nuestros casos, el PSA ha descendido, al año de la cirugía, una media del 83% con relación al preoperatorio y, en la mayoría de los casos que ya han alcanzado los 5 años de seguimiento, ese porcentaje se mantiene sin apenas variación. Establecida una fuerte relación entre PSA y volumen glandular hay que plantearse la necesidad de redeterminar las cifras de "cut-off" dando más valor a la PSA density del mismo en relación con los volúmenes reducidos de la próstata residual en un intento por mejorar el diagnóstico precoz de un carcinoma de la misma para lo que será útil el diseño de un nuevo protocolo.

CONCLUSIÓN: El descenso del PSA, la histología de la próstata tras la adenomectomía y los morfométricos cambios tras la cirugía y a medio plazo aconsejan una más adecuada definición del nivel de corte del PSA en estos pacientes en orden a detectar más precozmente un carcinoma en la próstata residual.



CORRESPONDENCIA

Juan J. Ballesteros Sampol
Bori y Fontestá 43, 8º - 2º
08017 Barcelona. (España)

jballesteros@imas.imim.es

Trabajo recibido: 9 de febrero 2009.

Palabras clave: PSA y próstata residual. Adenomectomía retropúbica. H.B.P.

Summary.- OBJECTIVES: To evaluate the changes experienced by the amount of PSA in patients diagnosed with BPH undergoing retropubic adenectomy (with vesico-capsule plasty) in the short and long term, and the relationships between weight and / or prostate volume calculated preoperatively, volumes and histology of the surgical tissue and residual tissue remaining immediate and on the long term.

METHODS: A consecutive series of 70 cases of BPH surgery and followed up beyond 5 years with preoperative PSA and transrectal ultrasound, histology of the piece, postoperative transrectal ultrasound, PSA annually until the fifth year and ultrasound. Within this group, residual prostate histology was obtained in 30 patients between 12 and 36 months after adenectomy.

RESULTS: In accordance to our own confirmed studies, the ATH (transcervical hemostatic adenectomy) removes by enucleation 76% of the entire volume reported by preoperative ultrasound, including capsule. In our cases, PSA has dropped 83% at one year after surgery compared with the preoperative value, and in most cases that have already reached 5 years of follow-up, this percentage remains with little variation. Having being established a strong relationship between PSA and glandular volume, we must evaluate the need for new cut-off values giving more value to the PSA density in relation to the volume of residual prostate, attempting to improve early diagnosis of carcinoma in these particular cases, in which will be useful a new protocol design.

CONCLUSIONS: PSA decline, histology of the prostate after adenectomy and the morphometric changes after surgery and at mid-term, advise a more accurate value of PSA in patients who underwent open surgery, in order to detect a carcinoma in the residual prostate gland.

Keywords: PSA and residual prostate. Retropubic adenectomy. BPH.

INTRODUCCIÓN

Como es sabido, el PSA se origina en el epitelio prostático desde el que puede pasar a la luz glandular o a la luz vascular en mayor o menor medida en función, entre otros factores, de la integridad de las células basales que, fundamentalmente, se verá alterada en los casos de carcinoma. Por ello y desde 1988, es ampliamente utilizado como marcador del cáncer prostático.

Conocido también es el hecho de que la HBP es, así mismo, productora de PSA y que hasta un

30% de ellas tendrán PSA > 4 ng/ml en el momento de la cirugía. Por su parte, hasta un 25% de carcinomas se diagnosticarán con cifras inferiores a ese "cut-off". En definitiva la especificidad del test dista aún de ser muy satisfactoria. Recientes investigaciones parecen abonar la hipótesis de poder conseguir mejorar los estándares de sensibilidad y especificidad con el EPCA-2 (1,2).

La práctica diaria en el seguimiento de pacientes intervenidos por HBP demuestra que un porcentaje de ellos desarrollarán carcinoma en esa próstata residual y que debemos estar avisados para poderlo diagnosticar lo antes posible.

En la literatura se refieren entre el 5% y 14% de carcinomas incidentales tras cirugías abierta o endoscópica por HBP (3,4,5), mientras se van a descubrir entre un 3,2% y 7,8% en el seguimiento a largo plazo de casos similares (6,7)

Nuestra experiencia limitándola a esta serie reciente de 70 casos contemplada en el trabajo arroja 4 tumores diagnosticados en la pieza de adenectomía y, por tanto incidentales (5,7%) y otros 3 descubiertos en el seguimiento de estos pacientes mediante biopsias según protocolo en el subgrupo de 30 antes señalado (10%). Es muy interesante señalar que de los tres casos diagnosticados durante el seguimiento de los pacientes sólo uno se asoció a un PSA "anómalo" por encima de 4 ng/ml mientras los otros dos estuvieron por debajo y habrían sido pasados por alto atendiendo a parámetros "ordinarios".

MATERIAL Y MÉTODO

En trabajos anteriores (8) hemos expresado nuestra conducta tanto en la cirugía abierta de HBP como en el necesario seguimiento que, a nivel hospitalario, mantenemos hasta los 5 años posteriores a la intervención.

Fruto de ello e interesados en la evolución histopatológica de la llamada próstata residual hemos establecido controles preoperatorios, operatorios y postoperatorios tanto desde el punto de vista histológico como de pruebas de imagen y bioquímicas durante el mencionado período. La prueba histológica se basaba en la obtención de dos biopsias profundas con el asa del resector sobre la "loge" prostática entre los 12 y 36 meses posteriores a la cirugía. El consentimiento del paciente era solicitado y concedido, no siempre, ya que es fácil entender que la mayoría de pacientes, clínicamente mejorados tras la operación, se mostraron reacios a tal control que siempre presentábamos como libre y voluntario y que

suponía sólo unas horas en la sección de "cirugía sin ingreso" tras una sedación anestésica superficial. Así pues, de nuestra serie inicial de 70 pacientes de los que han sido valorables 66 (se descartan los 4 incidentales), 30 aceptaron el control propuesto (45%). Si pensamos que de éstos, descubrimos tres carcinomas, dos con PSA "normales" de 2,24; 2,16 ng/ml. (6,6%) y sólo uno con 5,79(3,3%) parece necesario llegar a mejores protocolos de seguimiento y toma de decisiones en estos casos.

COMENTARIO

Es sabido que la enucleación de la HBP en cirugía abierta extirpa toda la zona transicional (la mayor productora de PSA) asiento del "adenoma" siendo la técnica, en general, que más tejido hiperplásico extrae. Sin embargo también sabemos que el tejido residual puede ser asiento de una nueva hiperplasia al cabo de muchos años que reproduzca o no la clínica obstructiva así como, también, la aparición de un carcinoma. Por ello nuestros pacientes adenomectomizados siguen control hospitalario durante los 5 años siguientes, pasando después a la asistencia "primaria".

La disminución del volumen prostático, en nuestra experiencia, después de la cirugía se acerca al 80% del total glandular incluyendo cápsula). Esa disminución del volumen corre paralela al descenso del PSA que en el primer año alcanza una media del 83% de descenso y se mantiene, en muchos casos, hasta el 5º año postoperatorio con escasas variaciones. Estos dos hechos tienen como corolario que en estos 5 años de seguimiento no se ha reintervenido ningún caso por neohiperplasia. Dentro de la serie te-

nemos 4 casos que creemos realmente muy curiosos ya que han mantenido niveles indetectables (<0,15) a largo plazo, después de la adenomectomía, que merecerán publicación aparte.

Nuestro protocolo de seguimiento incluye la biopsia de la próstata residual entre el 1º y 3º año lo que nos ha permitido diagnosticar 3 casos de adenocarcinoma y, lo que creemos más importante, sólo hubiéramos diagnosticado uno si hubiésemos atendido a la cifra de PSA por encima de 4 ng/ml (este caso tuvo 5,79 mientras que los otros dos 2,16 y 3,15 ng/ml).

Por otro lado, las biopsias realizadas a medio-largo plazo del tejido residual, exceptuadas las tres neoplasias referidas, han evidenciado una variedad de hallazgos muy parecida a la obtenida en el acto quirúrgico, que ya expusimos en trabajos anteriores y que podríamos resumir en la Tabla I en la que los dos hallazgos porcentualmente más importantes han sido: la atrofia y/o ausencia glandular con esclerosis estromal (57% vs 43%) junto a hallazgos de hiperplasia (21,4% vs 26%) (Figuras 1 y 2). Algunas "interpretaciones" caben ante estas cifras siempre teniendo en cuenta que en las lesiones apreciadas generalmente hay otros componentes, generalmente inflamatorios, pero en porcentajes menores. La ausencia glandular es el hallazgo más importante que correlacionaría bien con el mantenimiento del PSA a medio-largo plazo e la mayoría de casos. La existencia de glándulas hiperplásicas se encuentra en proporción similar en ambas series aunque el porcentaje, sobre la muestra, es diverso. Estos casos, en principio, serían los que podrían llegar a desarrollar una neo hiperplasia por lo que procedería el seguimiento morfométrico en ecografías transrectales. Re-

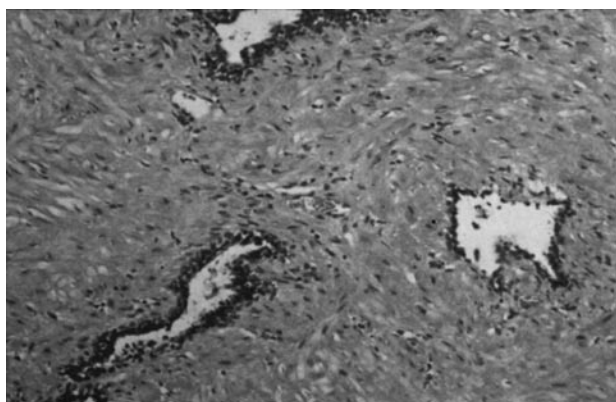


FIGURA 1. Biopsia de próstata residual a los 18 meses con atrofia glandular y esclerosis estromal.

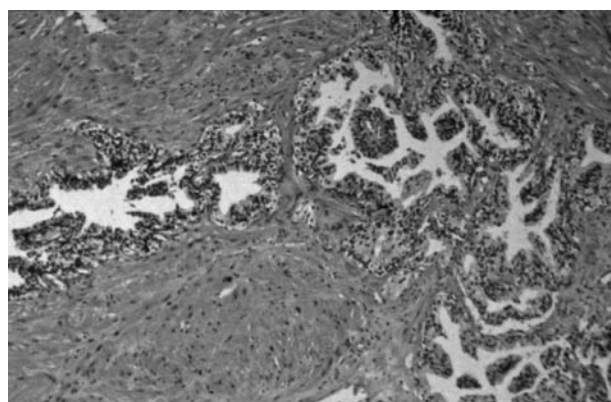


FIGURA 2. Biopsia de próstata residual con alguna glándula hiperplásica.

TABLA I.

Hallazgos histopatológicos obtenidos de la Prostata Residual en la A.T.H. (sobre 70 casos)	Hallazgos histopatológicos obtenidos de la Prostata Residual por Bx (21 m.) (sobre 30 casos)
27%	Atrofia glandular 13%
21,4%	Hiperplasia glandular 26%
14%	Ausencia glandular 20%
6%	Prostatitis crónica 13%
16%	Tejido fibromuscular 10%
1,5%	Ca. Próstata 10%

levante nos parece la diferencia que sí existe en el hallazgo de cáncer prostático que abonaría la idea de vigilar los aumentos de PSA de los casos operados y buscando un nuevo "cut-off" para detectarlos aún con PSA inferiores a los 4ng/ml.

El estudio y seguimiento bioquímico e histológico se complementó con el morfológico por imagen sonográfica. La imagen que pudiéramos denominar "basal" era obtenida en el 3º día postoperatorio por ecografía transrectal calculando el volumen total de celda y sonda y restando el volumen conocido del globo de la sonda (Figura 3). El control a medio plazo se realizó con eco transrectal convencional (Figura 4). Ello nos dió como resultado, una media de tejido residual en el postoperatorio inmediato de 19,6 cc, mientras que el calculado a una media de 27 meses ofreció un volumen incluso ligeramente inferior: 17,8 cc. Hay que decir que, en los casos que se diagnosticaron de carcinoma, no se observó variación significativa en dicho parámetro. Con ello completamos la tercera pata del trípode sobre el que hemos basado el seguimiento: bioquímico, histológico y morfológico.

Otra deducción del estudio es la valoración de la equivalencia entre peso de HBP extirpado y valor del PSA descendido. En la literatura hay cálculos de series personales: Stamey (9): 1 gr de HBP extirpado descende 0,3 ng/ml de PSA es la serie donde se atribuye un más alto valor a ese descenso. Por el contrario las series de Furuya (10), Marks (11) y Lloyd (12) dan valores de 0,18; 0,11 y 0,10

respectivamente. La nuestra está muy en la línea de estos últimos: descenso de 0,10 ng/ml por gramo de HBP extirpado.

El comportamiento del PSA en el grupo de 70 pacientes incluidos en el estudio (66 valorables) ya puede ser constatado a corto y largo plazo. Teniendo en cuenta que la media del PSA del grupo, preoperatoriamente, fue de 7,8 ng/ml, en el primer control postoperatorio efectuado dentro de los 3 meses siguientes a la cirugía, se ha producido un descenso medio del 83% dejando un PSA "residual"



FIGURA 3. Eco prostática transrectal al 3º día post adenomectomía. Volumen residual = Volumen total - Volumen del globo de sonda (105cc-90cc= 15cc).

equivalente a una media de 1,12 ng/ml. Cuando hemos repetido la determinación entre los 3 y 5 años y medio hemos obtenido una mínima elevación a 1,18ng/ml. (media de seguimiento de 52 meses). Por tanto existe una clara correspondencia entre disminución y mantenimiento en el tiempo, en estos pacientes, de los parámetros bioquímicos, de imagen e histológicos.

En cuanto al último punto de interés en el análisis y seguimiento de esta serie estribaba en observar el comportamiento de aquellos casos que, en ese transcurso, apareció el carcinoma.

Como ya se ha indicado eliminamos de la serie los 4 incidentalomas que aparecieron en la pieza de adenomectomía y redujimos la serie a aquellos pacientes que aceptaron la biopsia entre el segundo y tercer año por adenomectomía. Ello hizo que la el conjunto se redujera a 30 varones en los que encontramos, pues, 3 carcinomas (10%).

Estos resultados conducen a un criterio de opinión que se suma a algunos que ya se han expresado en la literatura y con los que coincidimos en varios aspectos aunque sean series mayoritariamente constituidas por cirugías endoscópicas (13). Hay plena coincidencia en el descenso del PSA después de las cirugías desobstructivas por HBP y que este descenso se mantiene "muy estable", en la mayoría de casos, a los 5 años de la intervención. Empieza a haber distintas opiniones sobre la necesidad de modificar el "cut-off" de PSA en estos casos valorando más los subíndices de PSA densidad y PSA velocidad para aconsejar la biopsia.

Nuestra serie, pensamos, aporta unos datos valiosos sobre aspectos histológicos y morfométricos sobre el comportamiento de la próstata residual que apoyarían sin reservas el cambio de actitud ante la evolución en el tiempo de esta patología a la espera de que mejoren en especificidad algunos nuevos marcadores que se anuncian.

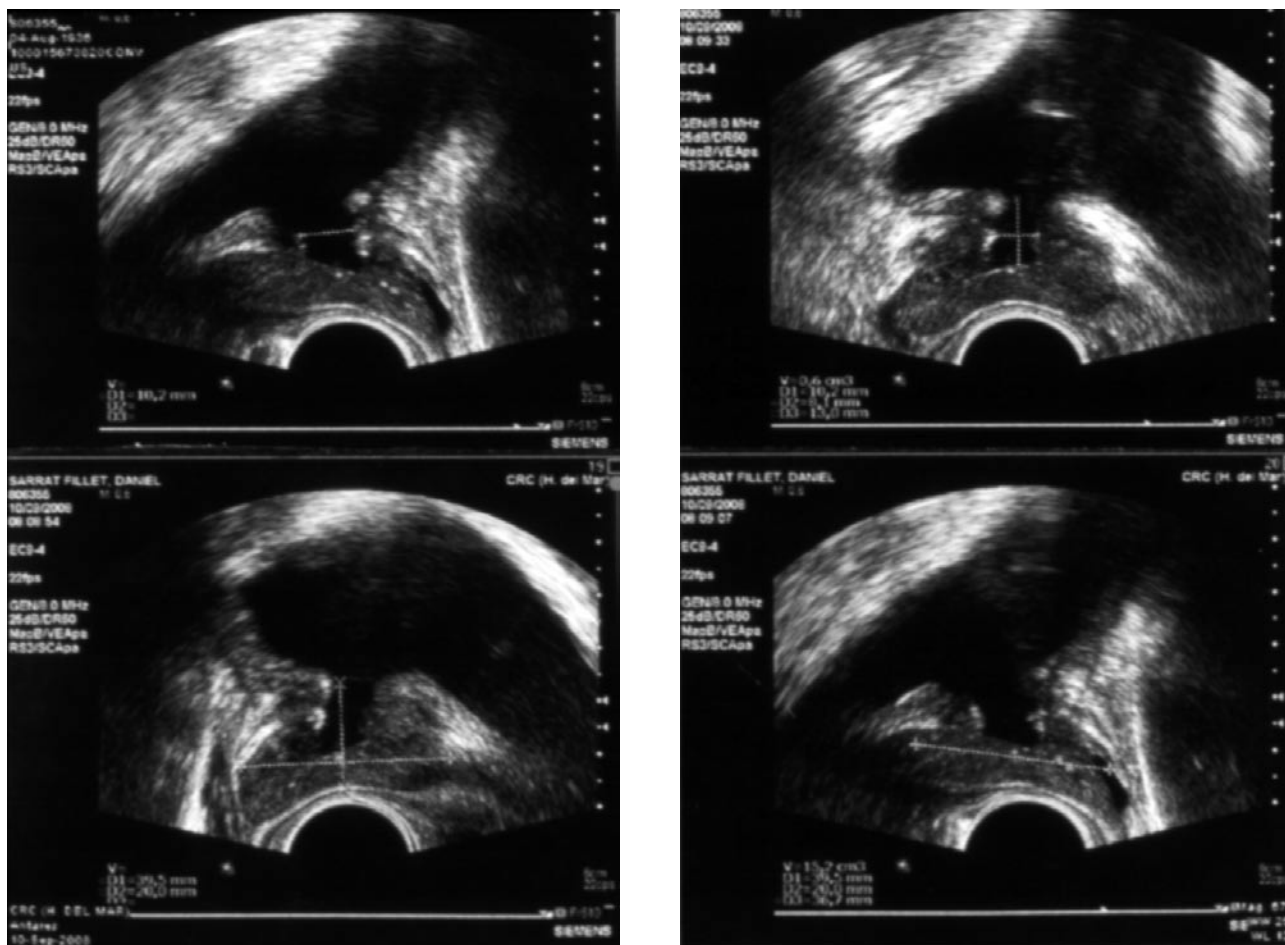


FIGURA 4. Eco prostática transrectal a los 30 meses de la adenomectomía. Volumen residual = Volumen total - Volumen de la cavidad virtual (15,2 cc - 0,6 cc = 14,6cc).

CONCLUSIONES

Se hace necesario un estudio prospectivo analizando dos grupos de pacientes sometidos a cirugía abierta. Uno de ellos de acuerdo con un nuevo nivel de "cutt-off" corregido en relación con la PSA density para indicar la biopsia, viendo su correlación con el porcentaje de detección de carcinoma. Obviamente la valoración de los hallazgos debería relacionarse con la edad del paciente en orden a considerar el verdadero beneficio que esta detección le ocasionaría.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

- *1. Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, Haba R, et al. Expression of a novel biomarker EPCA in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. *J. Urol.* 2005; 174:514-8.
- *2. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, Sokoll LJ. Epc-a-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology*, 2007; 69(4):714-20.
3. Newman AJ Jr., Graham MA, Carlton CE Jr., Lieberman S. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J. Urol.* 1982; 128(5): 948-50.
4. Anderson GA, Lawson RK, Gottlieb MS. Quantitation of potentially undiagnosed incidental carcinoma of the prostate in patients treated non-surgically for benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Urol.* 1993; 72(4):465-9.
5. Rorh LR. Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate. Partial versus complete microscopic examination. *Am. J. Surg. Pathol.* 1987; 11(1):53-8.
6. Kanno H, Umemoto S, Izumi K, Hasumi, H. et al. Prostate cancer development after transurethral resection of the prostate-histopathological studies of radical prostatectomy specimens. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2006; 97(4): 649-59.
- *7. Kears WS, Seay THM, Thompson IM. The Long-term risk of development of prostate cancer in patients with benign prostatic hyperplasia: correlation with stage A 1 disease. *J.Urol.* 1993; 150:1746-8.
- *8. Ballesteros Sampol JJ, Royo Lozano J, Lloreta Trull J. Hallazgos histomorfométricos de la próstata residual y celda prostática tras la cirugía retropúbica por HBP: (I) Datos basales obtenidos en los últimos 70 casos consecutivos. *Arch. Esp. Urol.* 2007; 60(9):1-8.
- *9. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, et al. Prostate Specific Antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New Engl. J. Med.* 1987; 317:909-16.
- *10. Furuya Y, Akakura K, Tobe T, Ichikawa T, et al. Changes in serum prostate-specific antigen following prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Urol.* 2000; 7:447-51.
- *11. Arks LS, Dorey FJ, Rhodes TH, Shery ED, et al. Serum prostate-specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 1996; 156:1035-39.
- *12. Lloyd SN, Collins GN, McKelvie GB, Heir M, et al. Predicted and actual change in serum PSA following prostatectomy for BPH. *Urology*, 1994; 43(4):472-78.
13. Brawer MK, Kirby R, Roehborn CG. *Fast Facts: prostate Specific Antigen.* Health Press Limited. Oxford, U.K., 1999; 15-22.