



# Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



## Original-Cáncer de próstata

# Actitud expectante en el adenocarcinoma incidental de próstata

E. Morán Pascual\*, C. Dicapua Sacoto, M. Trassierra Villa, J.L. Pontones Moreno, J.L. Ruiz Cerdá y J.F. Jiménez Cruz

Servicio de Urología, Hospital La Fe, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2010

Aceptado el 25 de junio de 2010

On-line el 16 de septiembre de 2010

#### Palabras clave:

Adenocarcinoma de próstata incidental

Diagnóstico

Vigilancia expectante

### R E S U M E N

**Objetivo:** Describir la evolución de los pacientes con adenocarcinoma de próstata incidental manejados mediante actitud expectante.

**Material y métodos:** Se incluyen pacientes intervenidos de hiperplasia benigna prostática, con PSA <4 ng/ml o > de 4 con biopsia previa negativa para tumor, diagnosticándose de adenocarcinoma prostático incidental al analizar la muestra. Se realiza un estudio retrospectivo y descriptivo, en pacientes con este diagnóstico entre 1992 y 2007. Se ofreció tratamiento curativo de rescate con prostatectomía radical/radioterapia a los pacientes que progresaron. El análisis estadístico se realiza mediante el programa SPSS. Las variables de progresión analizadas son: edad, PSA prequirúrgico y posquirúrgico, estadio, Gleason, volumen prostático, tratamiento inicial, evolución de PSA y tratamiento diferido.

**Resultados:** 47 pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma prostático incidental, encontrando una incidencia de 4,25%, con un seguimiento medio de 37 meses. De los pacientes que optaron por actitud expectante, el 72,5% permanecen en vigilancia. once pacientes progresaron. El grado de Gleason y el PSA posquirúrgico resultaron variables de progresión en el estadio T1a y el PSA posquirúrgico en el estadio T1b.

**Conclusiones:** La actitud expectante es una opción adecuada en pacientes con adenocarcinoma de próstata incidental con criterios de buen pronóstico. El PSA posquirúrgico y el grado de Gleason son variables que pueden predecir la progresión de pacientes en estadio T1a y el PSA posquirúrgico lo es en el estadio T1b.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Watchful waiting in incidental adenocarcinoma of the prostate

### A B S T R A C T

**Objective:** To describe the outcome of patients diagnosed of incidental prostate adenocarcinoma managed by watchful waiting.

**Material and methods:** We included patients with PSA <4 ng/mL or higher with previous negative biopsy, who underwent surgery for BPH being diagnosed of incidental prostate adenocarcinoma. We performed a descriptive and retrospective study in patients with this diagnosis between 1992 and 2007. Salvage curative treatment was offered to those patients

#### Keywords:

Incidental prostate adenocarcinoma

Diagnosis

Watchful waiting

\*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: edumoran@comv.es, averquetedigo@hotmail.com (E. Morán Pascual).

who progressed. Statistical analysis was performed using SPSS program. Progression variables were: age, preoperative and postoperative PSA, stage, Gleason score, prostate volume, initial treatment, PSA evolution and salvage treatment if necessary.

**Results:** 47 patients were diagnosed of incidental prostatic adenocarcinoma, finding an incidence of 4.25%. The medium follow up was 37 months. Of the patients who opted for watchful waiting, 72,5% remain on it. 11 patients progressed. Postoperative PSA and Gleason score showed up as prognostic variables of progression in T1a stage and postsurgery PSA did so in T1b patients.

**Conclusion:** Watchful waiting is a useful option in patients with incidental prostate adenocarcinoma and favourable prognostic criteria. Postoperative PSA and Gleason score can predict progression in T1a stage and postoperative PSA in T1b stage.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En la actualidad, el adenocarcinoma de próstata constituye uno de los diagnósticos de cáncer más habituales en el hombre y una de las primeras causas de muerte por cáncer en varones. En la Unión Europea las tasas de incidencia y mortalidad varían ampliamente entre las diferentes regiones<sup>1</sup>. En España las tasas de incidencia varían dentro de las distintas áreas sanitarias, oscilando entre los 20 y 100/100.000 habitantes al año<sup>2</sup>. Se cree que dicha variabilidad puede ser debida a factores genéticos y ambientales<sup>3</sup>.

Entendemos como adenocarcinoma incidental de próstata (API) aquel cáncer no palpable y que no puede ser detectado mediante pruebas de imagen, que aparece como hallazgo casual al practicar cirugía por otra enfermedad prostática (resección transuretral, adenomectomía abierta). Con la resección transuretral (RTU) prostática suelen detectarse aproximadamente el 100% de los tumores T1b y el 90% de los T1a<sup>4</sup>.

En la actualidad, uno de los aspectos que despierta más interés es el manejo del API. Existe un amplio abanico de posibilidades de actuación, desde la actitud expectante hasta la terapia radical (prostatectomía radical, radioterapia...).

## Objetivo

Describir la evolución de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata incidental manejados mediante actitud expectante y cuales son los factores que pueden condicionar su progresión.

## Material y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo, descriptivo, en pacientes diagnosticados de API en nuestro servicio entre los años 1992 y 2007. Se incluyen en el estudio a los pacientes con PSA prequirúrgico menor de 4 ng/ml o en caso de que fuera superior, una biopsia previa negativa para tumor según el protocolo de nuestro servicio, consistente en 10 biopsias aleatorias, 5 de cada lóbulo prostático. A todos los pacientes se les realiza medición del volumen prostático mediante ecografía transabdominal y flujometría libre.

Se ofreció tratamiento curativo inicial (prostatectomía radical y radioterapia) a aquellos pacientes, T1a y T1b que

presentaban una esperanza de vida mayor de 10 años. El seguimiento se realizó mediante tacto rectal y determinación de PSA de forma semestral en ambos grupos realizando biopsia prostática transrectal ecodirigida en aquellos casos en los que se detectó aumento de PSA o un tacto rectal sospechoso durante el seguimiento.

Se consideró progresión del cáncer de próstata cuando aparecía una duplicación de los valores de PSA o lesiones metastásicas. En los casos en los que se realiza tratamiento con intención curativa, se define progresión bioquímica como la aparición de PSA superior a 0,4 ng/ml en el caso de la prostatectomía radical o la presencia de un PSA equivalente al valor nadir más 2 en el caso de la radioterapia (criterios de Phoenix) o dos elevaciones progresivas de PSA tras el nadir (criterios ASTRO).

El análisis estadístico se realiza mediante el programa SPSS. Las variables analizadas son: edad, PSA prequirúrgico y posquirúrgico, estadio tumoral, grado de Gleason, volumen prostático, tratamiento inicial, evolución de PSA y tratamiento diferido si precisaba. Se realiza un análisis descriptivo de nuestra serie de pacientes y se evalúa si existen diferencias entre las variables: edad, PSA prequirúrgico y posquirúrgico, volumen prostático y grado de Gleason entre los grupos de pacientes que se sometieron a actitud expectante y en los que se practicó tratamiento curativo inicial. Para ello usamos el test no paramétrico de U-Mann-Whitney.

## Resultados

Desde 1992 a 2007 se realizaron 1.104 cirugías por hiperplasia benigna de próstata encontrando 47 pacientes diagnosticados de API, lo que representa una incidencia de 4,25%. A 34 (72%) pacientes se les realizó RTU y a 13 (28%) se les practicó adenomectomía abierta. Los pacientes tenían una edad media de 70,17 años (+/-8,2 años). Estos pacientes presentaron un PSA medio prequirúrgico de 3,5 ng/ml (+/-3 ng/ml), con un volumen prostático medio de 62,46 ml (+/-41 ml).

De estos 47 pacientes, 27 (57%) fueron diagnosticados de un API estadio T1a, lo que representa el 2,44% del total de la muestra, y 20 (43%) pacientes como T1b, es decir, un 1,82% de todos los pacientes estudiados (fig. 1). El grado de Gleason más frecuente fueron los grados 4 y 5.

En nuestra serie ninguno de los pacientes diagnosticados de T1a presentó un grado de Gleason superior a 7 y el 55% de los

pacientes con diagnóstico T1b tuvieron un Gleason menor de 7 (tabla 1).

Inicialmente se realizó tratamiento curativo a 7 pacientes (14,8%). De estos, 5 eran T1b y 2 presentaban estadio T1a. En estos pacientes se realizaron 4 prostatectomías radicales, encontrando en la anatomía patológica de la pieza un estadio pT0 en 2 pacientes y pT2a en otros 2, siendo el grado de Gleason menor de 7 en todos los casos (tabla 2).

Los 40 pacientes restantes permanecieron en seguimiento mediante la práctica periódica de PSA y tacto rectal. Presentaron progresión local 7 pacientes (17,5%), los cuales recibieron tratamiento de rescate con intención curativa tal y como se muestra en la tabla 3. Cuatro pacientes precisaron

tratamiento hormonal, todos ellos T1b con Gleason  $\geq 7$ , debido a enfermedad metastásica (3 pacientes ósea y uno pulmonar).

En los pacientes con progresión local se realizaron 3 prostatectomías de rescate, siendo en los tres casos el resultado de la anatomía patológica de la pieza pT2b y encontrando que el grado de Gleason de la pieza de prostatectomía de los dos casos T1a fue de 7, y de 8 en el caso del paciente T1b.

Del grupo total de pacientes en los que se decidió tratamiento con actitud expectante (40), 29 pacientes (72,5%) permanecen en control clínico mediante PSA y tacto rectal, con una media de seguimiento de 34,7 meses (+/-27 meses) (figs. 2 y 3).

Realizamos un análisis estadístico por subgrupos según el estadio tumoral.

De los 27 pacientes diagnosticados de T1a, 8 (29,6%) requirieron tratamiento curativo durante su evolución frente a los 19 (70,4%) que permanecieron en seguimiento. De ellos,

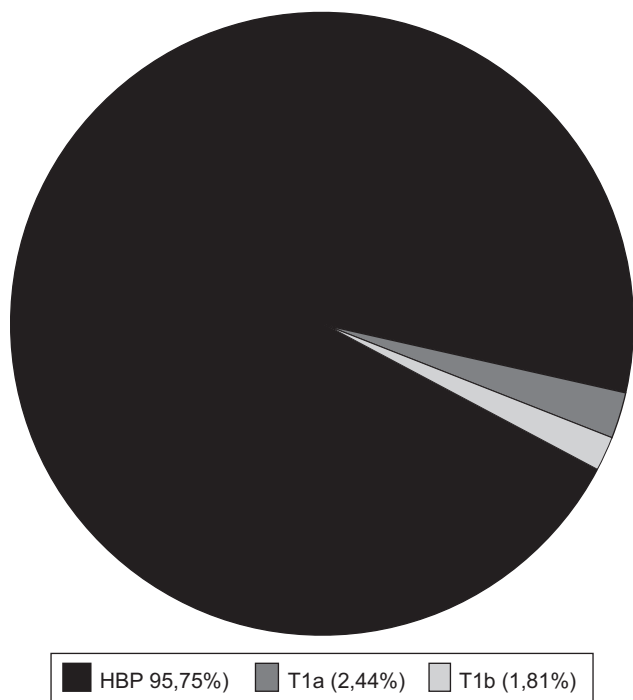


Figura 1 - Distribución de los resultados anatomopatológicos de nuestra serie.

Tabla 1 - Distribución de pacientes según grado de Gleason y estadio tumoral. Los porcentajes se refieren a cada uno de los grupos

Gleason	T1a	T1b
<7	27 (100%)	11 (55%)
=7	0	5 (25%)
>7	0	4 (20%)

Tabla 2 - Distribución de pacientes según el tipo de tratamiento inicial con intención curativa. Los porcentajes se refieren a cada uno de los grupos

Tratamiento inicial	T1a	T1b
Prostatectomía radical	1 (3%)	3 (15%)
Radioterapia	1 (3%)	2 (10%)

Tabla 3 - Tratamiento curativo de rescate distribuido según el estadio patológico. Los porcentajes se refieren a cada uno de los grupos

Tratamiento de rescate	T1a	T1b
Prostatectomía radical	2 (7%)	1 (5%)
Radioterapia	4 (14%)	0

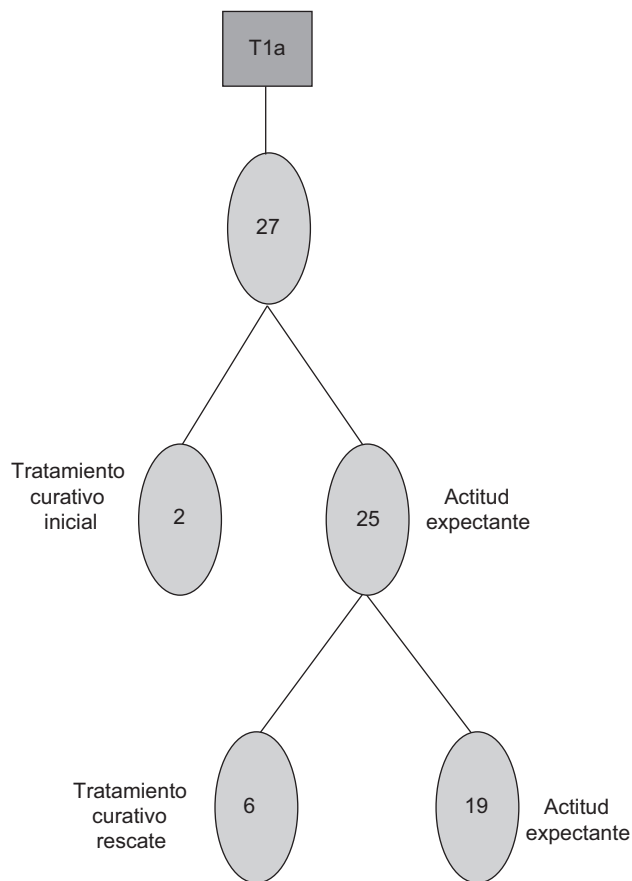


Figura 2 - Evolución de pacientes diagnosticados de API T1a.

el grupo de pacientes en que se decidió actitud expectante y que no mostró progresión bioquímica, presentaron unas características demográficas descritas en la (tabla 4). Los

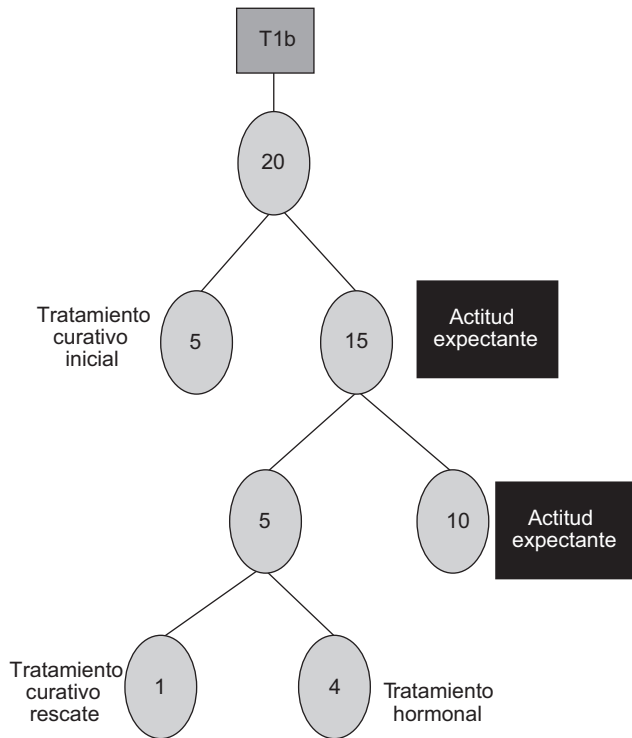


Figura 3 – Evolución de pacientes diagnosticados de API T1b.

pacientes que presentaron progresión bioquímica y requirieron algún tipo de tratamiento (cirugía radical, radioterapia, bloqueo hormonal) presentaron unas características demográficas descritas en la (tabla 4). Se realizó un test comparativo entre los grupos de vigilancia expectante y tratamiento. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grado de Gleason y el PSA posquirúrgico. No resultaron estadísticamente significativos la edad, el volumen ni el PSA prequirúrgico (tabla 5).

De los 20 pacientes diagnosticados de T1b, 10 pacientes (50%) requirieron tratamiento curativo o paliativo durante su evolución frente a 10 (50%) que permanecieron en seguimiento. En el subgrupo de pacientes que no precisaron de ningún tipo de tratamiento, encontramos las características demográficas descritas en la tabla 4. En los pacientes T1b a los que se les realizó tratamiento curativo o paliativo en algún momento de su seguimiento, por presentar progresión bioquímica de su enfermedad, obtuvimos unos datos demográficos incluidos en la tabla 4. Al comparar ambos grupos, solo el PSA posquirúrgico resultó estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias entre edad, volumen o PSA prequirúrgico o el grado de Gleason (tabla 6).

**Discusión**

La incidencia de API está disminuyendo, principalmente por la aplicación masiva del screening con PSA que ha hecho que muchos de los pacientes que podrían ser diagnosticados previamente como API lo sean ahora mediante biopsia

Tabla 4 – Características demográficas de los distintos subgrupos

	T1a				T1b			
	No tratamiento		Progresión		No tratamiento		Progresión	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango
Edad (años)	67	60-74	69	65-74	72,7	62,7-82,7	74	66-82
PSA pre (ng/dl)	3	0,4-5,4	4,8	3,2-6,3	3,45	1,26-5,6	3,6	0,96-18,3
Vol. prost. (ml)	52	20-180	72	50-98	44,5	30-86	51,7	27-77
Gleason	4	2-6	5	4-5	5	4-8	7	6-9
PSA post (ng/dl)	2,34	0,9-6,4	5	2-25	1,76	0,37-12,3	12,3	3,4-27,4

PSA post: Psa poscirugía de HBP; PSA pre: antígeno prostático específico previo a cirugía de HBP; Vol prost: volumen prostático.

Tabla 5 – Análisis de variables predictoras de progresión en T1a

	Edad	PSA prequirúrgico	Volumen prostático	Gleason	PSA posquirúrgico
Mann-Whitney U	54,5	37	48	30	17,5
Wilcoxon W	285,5	268	279	261	248,5
p	0,619	0,129	0,381	0,045	0,008

Tabla 6 – Análisis de variables predictoras de progresión en T1b

	Edad	PSA prequirúrgico	Volumen prostático	Gleason	PSA posquirúrgico
Mann-Whitney U	40,5	45	48	31,5	15,5
Wilcoxon W	95,5	100	103	86,5	70,5
p	0,470	0,705	0,879	0,149	0,016

prostática y clasificados entonces como T1c<sup>5</sup>. En nuestra serie, la incidencia de API es similar a la publicada en la literatura, que se encuentran entre 4 y 16%<sup>6</sup>, encontrándose, por tanto, en el rango más bajo (4,25%).

El manejo del API es un aspecto controvertido, en el que caben varias posibilidades de tratamiento, incluyendo la actitud expectante. Esta actitud se fundamenta en la historia natural del cáncer de próstata, donde podemos distinguir dos situaciones, una histológica o latente, que no dará sintomatología ni progresará y otra clínicamente significativa que probablemente lo hará<sup>7</sup>.

A este respecto, las guías clínicas de la Asociación Europea para el Cáncer de Próstata recomiendan actitud expectante para los pacientes T1a y para aquellos T1b bien diferenciados, con grado de Gleason menor de 6 y esperanza de vida menor de 10 años, recomendado el tratamiento con intención curativa para aquellos casos en estadio T1b con expectativa de vida superior a 10 años<sup>8</sup>.

Muchos autores recomiendan el seguimiento en los pacientes T1a y el manejo con actitud más agresiva (prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia) en aquellos pacientes T1b, pues describen su evolución similar a los T1c o incluso T2<sup>9-11</sup>.

El estudio de Allué et al<sup>10</sup>, presenta una tasa de progresión de T1b tras prostatectomía radical del 12,5%. Tombal et al<sup>11</sup>, refieren una tasa de progresión en este mismo tipo de pacientes de casi 30% tras realizar prostatectomía radical. Esta variabilidad en las cifras de progresión de la enfermedad puede estar relacionada con otro tipo de factores (PSA, edad, volumen tumoral, grado de Gleason) que aumentan el riesgo de progresión independientemente del estadio tumoral. En nuestra serie, progresaron 5 pacientes del grupo que siguió una vigilancia expectante (1 recibió tratamiento curativo y 4 bloqueo hormonal), de forma que se alcanzó una tasa de progresión similar a la del estudio de Tombal et al<sup>11</sup> (33%), teniendo en cuenta que nosotros no realizamos prostatectomía radical en todos los T1b tras el diagnóstico.

Sin embargo, autores como Descazeaud et al<sup>12</sup> consideran que se debe tener en cuenta que el estadiaje no es el único ni el más importante de los factores que predicen la evolución hacia la progresión de este tipo de tumores. Este autor encontró que, en pacientes T1a que en teoría serían candidatos a tratamiento expectante, un PSA prequirúrgico mayor de 10 ng/ml, PSA posquirúrgico mayor de 2 ng/ml, volumen prostático mayor de 60 ml, volumen reseado mayor de 40 ml o un grado de Gleason mayor de 6 fueron factores de riesgo de progresión, de forma que si estaban presentes menos de dos de estos factores la probabilidad de progresión era del 12% y si se presentaban más de dos de estos factores, la probabilidad era del 47%, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Capitanio et al<sup>6</sup>, encuentran que el estadio en el momento de la cirugía de HBP no se relaciona con la presencia de tumor residual en la cirugía radical o con la recaída bioquímica. No obstante, al analizar otros factores, demuestran que el PSA previo y tras la cirugía, así como el grado de Gleason son los únicos factores predictores de pT0 en la pieza de prostatectomía radical. Por otra parte, solo el grado de Gleason y el PSA posquirúrgico demostraron ser útiles para predecir la recurrencia tras prostatectomía.

En nuestra serie, el PSA prequirúrgico no resultó estadísticamente significativo, en ninguno de los dos estadios tumorales, como variable para predecir en que casos podría existir enfermedad residual tras la cirugía de HBP y por tanto para definir que pacientes deberían ser candidatos a actitud expectante, aunque en otros estudios ha demostrado tener una eficacia del 69,7% en la predicción de tumor residual frente al PSA posquirúrgico, que presenta una eficacia del 57%, con diferencias estadísticamente significativas<sup>6</sup>. El PSA posquirúrgico ha demostrado en varios estudios, ser un buen predictor, no solo para la presencia de tumor residual sino también para la predicción de recaída bioquímica<sup>5,6,12</sup>. En nuestra revisión se realiza un estudio del PSA posquirúrgico que presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos, de forma que los pacientes con PSA posquirúrgico mayor presentan mayor probabilidad de requerir tratamiento de rescate que los que presentan un PSA posquirúrgico menor.

En cuanto al grado de Gleason, en nuestra serie, se muestra como una variable estadísticamente significativa solo en el grupo de pacientes T1a. Estos datos concuerdan con los de Capitanio et al<sup>6</sup>, que establecen un punto de corte en el valor de Gleason 5, de forma que, aquellos pacientes T1a con valores inferiores no presentaron progresión frente a aquellos pacientes con Gleason superior a 5 donde se evidenció un porcentaje de progresión del 17%. En el estudio de Albertsen et al<sup>13</sup>, con un periodo de seguimiento de 20 años, se describen mayores tasas de progresión y de mortalidad de cáncer específica con el aumento del grado de Gleason.

---

## Conclusiones

A la vista de nuestros resultados, creemos que la actitud expectante es una buena opción para los pacientes diagnosticados de API con criterios de buen pronóstico.

Los pacientes T1a con mayor grado de Gleason en la muestra y con mayor PSA posquirúrgico fueron los que progresaron, independientemente de su edad al diagnóstico, el volumen prostático o el PSA prequirúrgico, siendo estos los que podrían beneficiarse de un tratamiento curativo inmediato.

Los pacientes con diagnóstico de T1b con PSA posquirúrgico más elevado, tienen mayor riesgo de progresión y por tanto mayor probabilidad de precisar tratamiento curativo de rescate independientemente de su edad al diagnóstico, el grado de Gleason, el volumen prostático o el PSA prequirúrgico.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quaglia A, Parodi S, Groschalude P, Martínez-García C, Coebergh JW, Vercelli M, et al. Differences in the epidemic rise and decrease in prostate cancer among geographical areas in Southern Europe: An analysis of differential trends in

- incidence and mortality in France, Italy and Spain. *Eur J Cancer*. 2003;39:654-65.
2. Caballero Alcántara J, Marchal Escalón C, Padilla León M, Rodrigo Fernández I. Aumento de la tasa cruda de la incidencia del cáncer de próstata en nuestro medio. *Actas Urol Esp*. 2001;25:624-7.
  3. Reiter R, deKernion J. Epidemiología, etiología y prevención del cancer de próstata. En: Walsh A, Retik E, Vaughan D, editors. *Campbell's Urology*, 8.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Panamericana; 2002. p. 3287-311.
  4. Weidner N. Pathology. En: Carroll PR, Grossfeld GD, editors. *Prostate cancer*. Hamilton: Ed: B.C. Decker Inc; 2002. p. 93-102.
  5. Adolfsson J. The Management of Category T1a-T1b (Incidental) Prostate Cancer: Can We Predict Who Needs Treatment? *Eur Urol*. 2008;54:16-8.
  6. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, et al. Radical Prostatectomy for Incidental (Stage T1a-T1b) Prostate Cancer: Analysis of Predictors for Residual Disease and Biochemical Recurrence. *Eur Urol*. 2008;54:118-25.
  7. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA*. 1995;273:548-52.
  8. Heindereich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2009;33:113-26.
  9. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Hägmann M, Andersson M, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus Watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:1977-84.
  10. Allué López M, Allepuz Losa C, Borque Fernando A, Serrano Frago P, Gil Martínez P, Gil Sanz MJ, et al. Cáncer de próstata incidental: T1a-T1b. Nuestra experiencia tras observación/intervención radical y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp*. 2006;30:749-53.
  11. Tombal B, Visccher L, Cosyns S, Lorge R, Opsomer R, Wese F, et al. Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostate hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1B prostatic cancer. *BJU Int*. 1999;84:1015-20.
  12. Descazeaud A, Peyromaure A, Salín A, Amselle-Ouazana D, Flam T, Viellefond A, et al. Predictive Factors for Progression in Patients with Clinical Stage T1a Prostate Cancer in the PSA Era. *Eur Urol*. 2008;53:355-62.
  13. Albertsen P, Hanley J, Fine J. 20 year outcomes following conservative Management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293:2095-101.