

EL PORCENTAJE DE TUMOR EN CILINDROS DE BIOPSIA PROSTÁTICA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD ÓRGANOCONFINADA EN PACIENTES CANDIDATOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL

R. VILLAMÓN FORT, J.M. MARTÍNEZ JABALOYAS, M. GIL SALOM,
M.P. SORIANO SARRIÁ*, F. PASTOR HERNÁNDEZ, S. GÜNTHER,
F. GARCÍA SISAMÓN

Servicio de Urología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

PALABRAS CLAVE:

Biopsia. Cáncer. Estadiaje. Predicción. Próstata.

KEY WORDS:

Biopsy. Cancer. Stage disease. Prediction. Prostate.

Actas Urol Esp. 25 (7): 493-498, 2001

RESUMEN

En el presente estudio analizamos la influencia pronóstica del porcentaje de tumor en los cilindros de biopsia prostática en los pacientes candidatos a prostatectomía radical.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo con 68 pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata en estadio clínico T1-T2 sometidos a prostatectomía radical desde mayo de 1997 a octubre de 2000. Se analizan los siguientes parámetros preoperatorios: edad, PSA, estadio clínico, Gleason y 6 cilindros de biopsia prostática transrectal ecodirigida, estudiando el nº de biopsias positivas, el porcentaje de tumor en el total de biopsias y el porcentaje máximo de tumor en un cilindro. Se realiza análisis univariante (Chi-cuadrado, t de Student) y multivariante (regresión logística múltiple) para estudiar la relación de estos parámetros con la presencia o no de enfermedad organoconfinada.

RESULTADOS: En 44 pacientes se comprobó enfermedad organoconfinada en la pieza de prostatectomía radical. En el análisis univariante todos los parámetros estudiados salvo la edad son factores que se asocian con la existencia o no de enfermedad organoconfinada. En el análisis multivariante únicamente el porcentaje total de tumor en las biopsias ($p=0,0002$) y el PSA ($p=0,005$) se comportaron como factores pronósticos independientes.

CONCLUSIÓN: El porcentaje de tumor en los cilindros de biopsia prostática parece ser un factor con un alto valor predictivo de enfermedad organoconfinada, probablemente por ser un índice del volumen tumoral.

ABSTRACT

The present study analyzes the prognostic influence of tumor percentage in cylinders of prostatic biopsy in this patient group.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective study of 68 patients with a diagnosis of adenocarcinoma, clinical stage T1-T2 who had undergone a radical prostatectomy from May 1997 to October 2000. Following preoperative parameters were analyzed: age, PSA, clinical staging, Gleason and six cylinders of ultrasonography-led transrectal prostatic biopsy, studying the amount of positive biopsies, the tumor percentage of the total amount of biopsies and the maximum percentage of tumor in one cylinder.

Univariate (square-Chi, Student t) and multivariate (multiple logistic regression) analysis are performed in order to study the relationship of these parameters with the presence or not of an organ-located disease.

RESULTS: An organ-located disease was shown at 44 patients through the piece of radical prostatectomy. The univariate analysis gave all studied parameters, except age, a prognostic value of the existence or not of an organ-located disease. In the multivariate analysis only the total percentage of biopsy tumors ($p=0,0002$) and PSA ($p=0,005$) behaved as independent prognostic factors.

CONCLUSION: Tumor percentage in prostatic biopsy seems to be a factor with a high predictive value of an organ-located disease, possibly because it is an index of tumoral volume.

La prostatectomía radical es considerada como el mejor procedimiento de control del cáncer de próstata localizado. Sus limitaciones vienen dadas fundamentalmente por la extensión locorregional previa, no siempre detectable, y favorecedora de la existencia de enfermedad residual post-quirúrgica.

Tradicionalmente, para seleccionar los pacientes candidatos a la prostatectomía radical, se utilizan variables preoperatorias como el PSA, la puntuación de Gleason en las biopsias prostáticas y el estadio clínico para predecir si el tumor está organoconfinado. El valor predictivo de estos parámetros se incrementa cuando se combinan entre ellos¹⁻⁴. Pese a todo, el grado de infraestadaje sigue siendo elevado, llegando incluso al 40-60% según distintas series⁴⁻⁸.

En un intento de mejorar el estadiaje preoperatorio, en los últimos años se han publicado diversos estudios que utilizan, además del PSA, la información obtenida de los cilindros de las biopsias de próstata⁹⁻²⁷. Aunque ninguno de estos modelos publicados permite predecir con exactitud si el tumor está organoconfinado previamente a la prostatectomía radical, es la inclusión de múltiples factores lo que nos incrementa la capacidad predictiva del modelo, destacando la importancia pronóstica del volumen tumoral.

En este trabajo analizamos la influencia del porcentaje de tumor en los cilindros de biopsia prostática para pronosticar la existencia de enfermedad organoconfinada en pacientes candidatos a prostatectomía radical.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo en el que incluimos a 68 pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata en estadio clínico T1-T2 y que fueron sometidos a prostatectomía radical desde mayo de 1997 a octubre de 2000.

En todos los enfermos el diagnóstico se realizó mediante 6 biopsias de próstata ecodirigidas (3 por lóbulo). Para ello se utilizó un ecógrafo Siemens Sonoline SI-200, con una sonda transrectal endo P de 7,5 MHz, y una aguja de punción de calibre 18 g que permite obtener cilindros de 17 mm de longitud.

Se analizan los siguientes parámetros preoperatorios: edad del paciente, PSA, estadio clínico, y la información obtenida de los seis cilindros de biopsia.

Para el análisis estadístico la variable dependiente fue el resultado del estudio anatopatológico de la pieza de prostatectomía y de la linfadenectomía, distinguiendo entre enfermedad organoconfinada (pT1-T2, N0) y extraprostática (pT3-T4 Nx o pTx N1). Las variables independientes incluidas fueron: la edad, el valor del PSA preoperatorio (ng/ml), el estadio clínico, la puntuación de Gleason (estratificada en 2 grupos: Gleason 2-6 y 7-10), el porcentaje máximo de tumor en un cilindro, el porcentaje de tumor en el total de las biopsias (obtenido al dividir la longitud total de tumor presente en todos los cilindros por la longitud de todas las biopsias) y el número de cilindros positivos para tumor (que se estratificó en tres grupos: 1-2, 3-4 y 5-6).

Para el análisis univariante se utilizó el test de la Chi-cuadrado para las variables cualitativas (Gleason, número de cilindros positivos y el estadio clínico), y la t de Student para las cuantitativas (las restantes).

Finalmente, intentamos establecer un modelo predictivo que nos permita identificar qué factores ofrecen información pronóstica independiente para determinar la extensión de la enfermedad. Para ello realizamos un análisis de regresión logística múltiple.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de 64 años. Todos los pacientes tenían enfermedad clínicamente organoconfinada (estadio T1c-T2). En la Tabla I se muestran las características de los 68 pacientes estudiados. El PSA preoperatorio fue inferior a 10 en 39 pacientes y sólo en 2 fue mayor de 20. La puntuación de Gleason fue de 6 o infe-

TABLA I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LOS 68 PACIENTES

	Media ± SD	Rango
PSA	9,35 ± 5,13	2,1-28
Edad	64,45 ± 4,98	55-74
Gleason	5,98	2-10
Nº de cilindros positivos	3,16	1-6
% de tumor total	19,28 ± 17,46	1,6-57,5
% máx. en 1 cilindro	43,76 ± 24,98	5-90

rior en 45 pacientes, de 7 en 19 pacientes y 8 o mayor en 4 enfermos. La media del porcentaje máximo de tumor en un cilindro fue de 43%, la del número de cilindros positivos para tumor fue de 3, y el porcentaje total de tumor medio en las biopsias de próstata fue del 19%.

En 44 pacientes (64,7%) el tumor fue organoconfinado (pT1-pT2 pN0). En los 24 restantes (35,3%) el tumor presentaba una extensión extra-prostática (18 pT3b, 4 pN1, y 2 pT3b N1).

En el análisis univariante (Tabla II), el PSA preoperatorio, la puntuación de Gleason, el estadio tumoral, el porcentaje máximo de tumor en un cilindro, el número de cilindros positivos para tumor y el porcentaje total de tumor en las biopsias, son factores que se asocian significativamente con la existencia o no de enfermedad organoconfinada.

En el análisis multivariante el porcentaje total de tumor en las biopsias y el PSA preoperatorio son los factores que mejor predicen el estadio patológico (Tabla III). El resto de las variables no incrementan el valor predictivo del modelo.

TABLA II

ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA ESTUDIAR LA RELACIÓN DE LOS SIGUIENTES PARÁMETROS CON LA PRESENCIA O NO DE ENFERMEDAD ÓRGANOONCONFINADA

	Confinado	No confinado	Valor p
Pacientes	44	24	
Edad	64,36 ± 4,66	64,62 ± 5,64	p = 0,835 ^a
PSA	9,04 ± 3,94	12,92 ± 6,13	p = 0,002 ^a
Est. Cilindro: T1c T2a-b	25 19	5 19	p < 0,001 ^b
Gleason: 2-6 7-10	34 10	11 13	p = 0,009 ^b
Biopsias positivas: 1-2 3-4 4-6	25 16 3	2 11 11	p < 0,001 ^b
% total del tumor en los cilindros	10,015 ± 7,48	36,27 ± 17,85	p < 0,001 ^a
% máx. 1 cilindro	30,79 ± 15,25	66,87 ± 22,45	p < 0,001 ^a

^a: t de Student

^b: Chi-cuadrado

TABLA III

ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE PARA PREDICIR ENFERMEDAD ÓRGANOONCONFINADA

	β	Odds ratio	I.C. 95%	Valor p
% total de tumor	0,2127	1,2370	1,1066-1,3827	p = 0,0002
PSA	0,3623	1,4366	1,1159-1,8496	p = 0,005

DISCUSIÓN

Uno de los mayores problemas en el tratamiento del cáncer de próstata es predecir con exactitud el estadio patológico tumoral para elegir la opción terapéutica más adecuada. Para intentar solucionar este problema se han elaborado diversos algoritmos utilizando parámetros preoperatorios. Usando el PSA preoperatorio, el estadio clínico y la puntuación de Gleason obtenida con las biopsias prostáticas, el grado de infraestadiado es muy elevado⁵⁻⁸.

En un intento de mejorar la predicción del estadio patológico previo al tratamiento, en los últimos

años se han realizado estudios en los que se utiliza la información contenida en las biopsias de próstata, como el número de biopsias positivas para el tumor¹⁵⁻²⁰, el porcentaje de tumor en el total de las biopsias^{17,20,21}, ploidía del DNA^{22,23} y la invasión perineural en los cilindros de las biopsias^{24,25}.

En nuestro estudio, el porcentaje de tumor en los cilindros de biopsia prostática es el factor con mayor valor predictivo de enfermedad organoconfinada, probablemente por ser un indicador de volumen tumoral²⁰. El PSA preoperatorio aporta información pronóstica independiente complementando al anterior por lo que aquellos pacientes con un alto porcentaje de tumor en la biopsia de próstata y con un PSA elevado tienen un mayor riesgo de extensión tumoral extracapsular y/o linfática.

Nosotros no observamos, en cambio, asociación de enfermedad organoconfinada con la edad del paciente, el estadio clínico, el grado de Gleason en las biopsias de próstata y con el porcentaje máximo de tumor en un cilindro.

Se ha observado una relación pronóstica entre la cantidad o proporción de cilindros positivos para tumor y la enfermedad organoconfinada^{15,16,18-20}. Raverty et al.¹⁵ describen el valor del porcentaje de biopsias positivas como complemento a la presencia de cáncer en el tejido periprostático en la predicción de la enfermedad extracapsular y la recurrencia biológica. Wills et al.¹⁶, en un estudio realizado con 113 pacientes, concluyeron que el número de cilindros prostáticos afectos y el grado de Gleason son las variables que mejor predicen el estadio tumoral. El PSA y la bilateralidad sólo mejoran la predicción en dos pequeños subgrupos de pacientes. Para Egawa et al.¹⁸, el número de biopsias positivas para el cáncer es altamente predictivo de extensión extraprostática en un modelo que incorpora el PSA, el estadio clínico y el grado de Gleason. Ogawa et al.¹⁹ identifican el número de biopsias positivas y el PSA sérico como factores predictivos independientes de enfermedad órganoconfinada. Sebo et al.²⁰, en un estudio realizado sobre 207 enfermos, concluyen que el porcentaje de biopsias positivas para tumor y el porcentaje de tumor en las biopsias son los factores que mejor predicen el estadio patológico y el volumen tumoral, junto al PSA preoperatorio y al grado de Gleason.

Sin embargo, en nuestro análisis, el porcentaje de tumor en las biopsias predice mejor el estadio tumoral que el número o el porcentaje de biopsias positivas, aunque si eliminamos del estudio el porcentaje de tumor, el porcentaje de biopsias positivas alcanza también un alto grado de significación. Esto es así porque ambos parámetros están altamente correlacionados²⁰. Nuestros resultados son coincidentes con los de otros trabajos en los que se da una gran importancia en el estadio preoperatorio al porcentaje de tumor obtenido en las biopsias de próstata. En un reciente estudio se observa que la longitud del cilindro de biopsia prostática invadido por el cáncer (el porcentaje de tumor en los cilindros prostáticos) es el factor predictivo más potente del estadio pT²¹. Bostwick y cols.²² concluyeron en un estudio multivariante que el PSA, el grado de Gleason y el porcentaje de tumor en las biopsias muestran la mejor combinación para predecir la penetración extracapsular y la invasión de las vesículas seminales. Se ha descrito un modelo predictivo del tumor "insignificante" (aquel que tiene un volumen inferior a 0,5 cc)¹⁷ para el estadio T1c, que incluye el cociente PSA libre/PSA total mayor o igual a 0,15 y los hallazgos en la biopsia de próstata favorables, como un grado de Gleason < 7, menos de tres cilindros afectos y menos del 50% de tumor en los cilindros.

La puntuación de Gleason es un factor predictivo importante^{1-4,16-18,20}. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que carece de valor pronóstico independiente. Esto puede ser debido a la distribución de la muestra, ya que la mayoría se trataba de tumores Gleason 6. Además, el hecho de que el porcentaje de tumor en los cilindros tenga un potente valor predictivo puede que desplace al grado histológico, ya que existe una elevada correlación entre el volumen tumoral y el grado histológico^{26,27}, y el porcentaje de tumor en la biopsia es un reflejo del volumen tumoral²⁰, por lo que al realizar el análisis estadístico la puntuación de Gleason queda desplazada.

El PSA preoperatorio forma parte de la mayoría de los modelos predictivos de extensión tumoral^{1-4,13,16-20,22} y nuestro estudio confirma estos resultados. No obstante, en nuestra serie su capa-

ciudad pronóstica es inferior al porcentaje de tumor, posiblemente por la selección preoperatoria realizada, destacando que sólo en 2 pacientes el PSA preoperatorio superó los 20 ng/ml, y la media es inferior a 10 ng/ml.

Parece claro que es necesario el análisis de múltiples factores para predecir con más exactitud la presencia de enfermedad organoconfinada. Para ello, en un futuro, será fundamental la utilización de las redes neuronales, ya que permiten analizar un gran número de pacientes y de factores.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio, pese a incluir un número limitado de pacientes, parecen demostrar que la información contenida en las biopsias de próstata puede ser fundamental para aumentar la capacidad predictiva del estadio pT en el cáncer de próstata en aquellos pacientes candidatos a la prostatectomía radical (T1-T2).

Para la práctica clínica diaria sería interesante realizar protocolos, en colaboración con los patólogos, en los que se incluyera, además del PSA preoperatorio, las características de la biopsia de próstata, poniendo especial interés en el porcentaje total de tumor en los cilindros o en el porcentaje de biopsias positivas para tumor.

REFERENCIAS

- PARTIN AW, YOO J, CARTER HB et al.: The use of prostate specific antigen, clinic stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; **150**: 110.
- PARTIN AW, WALSH PC: Letters to the editor, re: The use of prostate specific antigen, clinic stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1994; **152**: 172.
- PARTIN AW, KATTAN MW, SUBONG EN, WALSH PC, WOJNO KJ, OESTERLING JE, SCARDINO PT, PEARSON JD: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional study. *JAMA* 1997; **277**: 1.445.
- FRANK D, GILLILAND, RICHARD M, HOFFMAN, ANN HAMILTON, PETER ALBERTSEN, J, WILLIAM ELEY, LYNNE HARLAND, JANET L, STANDFORD, WILLIAM C, HUNT AND ARNOLD POTOSKY: Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: results from the population based prostate cancer outcomes study. *J Urol* 1999; **162**: 1.341-1.345.
- CATALONA W, BIGGS S: Nerve sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990; **143**: 538.
- DRAGO J, BADALAMENT R, NESBITT J: Radical prostatectomy 1972-1987 single institutional experience: comparison of standard radical prostatectomy and nerve-sparing technique. *Urology* 1990; **35** (5): 377.
- HAUTMANN R, SAUTER T, WENDEROTS U: Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Supplement to Urology* 1994; **43** (2): 47.
- LEANDRI P, ROSSIGNOL G, GAUTIER J, RAMON J: Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. *J Urol* 1992; **147**: 883.
- PELLER PA, YOUNG DC, MARMADUKE DP et al.: Sextant prostate biopsies: A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995; **75**: 530.
- HULAND H, HAMMERER P, HENKE RP et al.: Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal examination, prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. *J Urol* 1996; **155**: 1.344.
- THICKMAN D, SPEERS WC, PHILPOTT PJ et al.: Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996; **156**: 110-113.
- GOTO Y, OHORI M, ARAKAWA A, KATTAN M, WHEELER T, SCARDINO P: Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J Urol* 1996; **156**: 1.059-1.063.
- GOTO Y, OHORI M, SCARDINO PT: Use of systematic biopsy results to predict pathologic stage in patients with clinically localized prostate cancer: a preliminary report. *Int J Urol* 1998; **5**: 337.
- BORIRAKCHANYAVAT S, BHARGAVA V, SHINOHARA K et al.: Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extension at radical prostatectomy. *Urology* 1997; **50**: 373-378.
- RAVERY V, BOCCON GIBOD LA, DAUGE GEFFROY MC et al.: Systematic Biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent / recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 1994; **44**: 371-376.
- WILLS ML, SAUVAGEOT J, PARTIN AW, GURGANUS R, EPSTEIN JI: Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. *Urology* 1998; **51** (5): 759-764.
- EPSTEIN JI, CHAN DW, SOKOLL LJ, WALSH PC, COX JL, RITTENHOUSE H, WOLFERT R, CARTER HB: Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; **160**: 2.407-2.411.
- EGAWA S, SUYAMA K, MATSUMOTO K et al.: Improved predictability of extracapsular extension and seminal vesicle involvement based on clinical and biopsy findings in prostate cancer in Japanese men. *Urology* 1998; **52**: 433.
- OWAGA O, EGAWAS, ARAI Y et al.: Preoperative predictors for organ-confined disease in Japanese patients with stage T1c prostate cancer. *Int J Urol* 1998; **5**: 454.

20. SEBO TJ, BOCK BJ, CHEVILLE JC, LOHSE C, WOLLAN P, ZINCKE H: The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000; **163**: 174-178.
21. RAVERÝ V, CHSTANG C, TOUBLANC M, BOCCON-GIBOD L, DELMAS V, BOCCON-GIBOD L: El porcentaje de cáncer en los cilindros de biopsia predice adecuadamente la extensión extracapsular y la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical en el cáncer de próstata T1-T2. *Eur Urol* 2001; **8** (1): 59-65 (Edición Española).
22. BOSTWICK D, QIAN J, BERGSTRAHL E, DUNDORE P, DUGAN J, MYERS R, OESTERLING J: Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 1996; **155**: 1.361-1.367.
23. PETERS-GEE JM: An update on the role of ploidy in prostate carcinoma. *Henry Ford Hosp Med J* 1992; **40**: 99.
24. ROSS JS, FIGGE H, BUI HX et al.: Prediction of pathologic stage and postprostatectomy disease recurrence by DNA ploidy analysis of initial needle biopsy specimens of prostate cancer. *Cancer* 1994; **74**: 2.811.
25. BASTACKY SI, WALSH PC, EPSTEIN JI: Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1993; **17**: 336.
26. BONIN SR, HANLON AL, LEE WR et al.: Evidence of increased failure in the treatment of prostate carcinoma patients who have perineural invasion treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Cancer* 1997; **79**: 75-80.
27. MC NEAL J E, VILLERS AA, REDWINE EA et al.: Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; **66**: 1.225-1.233.
28. MC NEAL JE, BOSTWICK DG, KINDRACHUK RA et al.: Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986; **1**: 60-63.

Dr. R. Villamón Fort
Plaza País Valencià, 17-1º
12002 Castellón

(Trabajo recibido el 26 marzo de 2001)