

CARCINOMA “EVANESCENTE” DE LA PRÓSTATA

J.A. ORTIZ REY, E. ALEXSANDRO DA SILVA*, I. ANTON BADIOLA,
C. ALVAREZ, ALVAREZ, E. ZUNGRI TELO*, A. DE LA FUENTE BUCETA

Servicio de Anatomía Patológica. *Servicio de Urología. Centro Médico POVISA. Vigo (Pontevedra).

PALABRAS CLAVE:

Próstata. Biopsia. Neoplasias prostáticas. Adenocarcinoma. Prostatectomía. Terapia hormonal. Bloqueo androgénico combinado. Anatomía Patológica.

KEY WORDS:

Prostate. Biopsy. Prostatic neoplasms. Adenocarcinoma. Prostatectomy. Hormone therapy. Combined androgen blockade. Pathology.

Actas Urol Esp. 23 (8): 681-687, 1999

RESUMEN

En los últimos años se ha observado con mayor frecuencia la aparición de piezas de prostatectomía que contienen un volumen mínimo o nulo de tumor a pesar de un diagnóstico histológico preoperatorio de adenocarcinoma en una biopsia por aguja (“fenómeno del cáncer evanescente”: FCE).

Hemos revisado 145 prostatectomías realizadas en nuestro hospital entre enero de 1988 y octubre de 1997, encontrando 3 casos de FCE (2%).

Para explicar este fenómeno se deben diferenciar dos grupos de pacientes. En aquellos que recibieron bloqueo hormonal preoperatorio, el tratamiento puede provocar una drástica reducción del volumen tumoral y producir, además, cambios microscópicos que dificultan el reconocimiento de malignidad. El FCE ocurre en menos del 5% de estas prostatectomías.

En los pacientes no tratados hormonalmente el FCE es extremadamente raro y se intenta explicar como una consecuencia del uso extendido de métodos de “screening” que conduce a la detección de tumores de muy pequeño tamaño, probablemente de poca relevancia clínica, que se descubren en la biopsia por aguja, no observándose neoplasia residual en la pieza por limitaciones técnicas del método anatomicpatológico o por auténtica ablación completa de la lesión mediante la biopsia.

ABSTRACT

Occurrence of prostatectomy sections with minimum or no tumour volume have been increasingly seen over the last few years in spite of a preoperative histology-based diagnosis of adenocarcinoma with a needle biopsy (“evanescent cancer phenomenon” ECP).

Our group has reviewed 145 prostatectomies performed in our hospital between January 1988 and October 1997, and found 3 cases of ECP (2%).

To explain this phenomenon patients must be divided into two groups. In those who receive preoperative hormonal blockade, treatment may result in a drastic reduction of tumoral volume as well as microscopic changes that make malignancy recognition more difficult. ECP occurs in less than 5% of these prostatectomies.

In patients with no previous hormonal treatment, ECP is extremely rare and any explanation comes as a consequence of the extended use of screening methods that lead to the detection of very small tumours, probably of little clinical relevance, that are found in the needle biopsy. Subsequently, however, no residual neoplasia is seen in the section either due to technical limitations of the pathoanatomical methods or because of a true, complete ablation of the lesion through the biopsy.

La combinación de diferentes métodos de exploración como tacto rectal, determinación sérica del PSA (Antígeno específico prostático), ecografía transrectal y biopsia por aguja, ha permitido en los últimos años un diagnóstico más temprano del cáncer de próstata^{1,2}.

Consecuencia de la extensa aplicación de los métodos de "screening" y de las maniobras hormonales preoperatorias, ha sido la aparición de ocasionales casos en los que el estudio microscópico de la pieza de prostatectomía muestra un volumen mínimo o incluso ausencia absoluta de tumor, a pesar de un diagnóstico histológico previo de adenocarcinoma en una biopsia por aguja³. Presentamos la casuística de nuestro hospital con respecto a ese hecho, que algunos autores han denominado "Fenómeno del cáncer evanescente" (FCE)⁴ y revisamos la literatura sobre el tema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos revisado las 145 prostatectomías, radicales y totales, realizadas en el Centro Médico POVISA de Vigo (Pontevedra) entre enero de 1988 y octubre de 1997.

Se han considerado casos de FCE aquellos que cumplían los siguientes criterios, descritos previamente en la literatura⁴:

1. Tumor inexistente o de volumen mínimo (inferior a 0'1 c.c.) en la pieza de prostatectomía.
2. Biopsia previa por aguja positiva para carcinoma de próstata.

TABLA I - FCE: DATOS CLÍNICOS

Nº Caso	Edad	Tacto rectal	PSA ng/ml	Ecografía transrectal	Tratamiento hormonal	Intervalo biopsia-cirug.	Evolución
1	67	Positivo	¿?	No realizada	Ago. LHRH + Antiandrógeno (90 días)	111 días	Vivo, recidiva local (6 años)
2	82	Negativo	3,9	Nódulo 2 cm. lateral izquierdo ecogénico	NO	5 días	Vivo, libre de enferm. (1 año)
3	72	Positivo	15,39	Nódulo 1,3 cm. ápex y lateral derecho	Antiandrógeno + Ago. LHRH (512 días)	557 días	Vivo, libre de enfermedad (6 meses)

3. Ausencia de antecedentes de resección transuretral o cualquier otro procedimiento quirúrgico en la próstata.

4. Inclusión y estudio microscópico de la totalidad de la pieza de prostatectomía.

Se revisaron las historias clínicas, informes anatomicopatológicos y preparaciones histológicas (teñidas con hematoxilina-eosina) de los casos de FCE. El volumen tumoral en cada pieza se calculó a partir de la suma de todas las áreas de los focos de tumor en las preparaciones, que se multiplicó por 1'25 (factor de retracción del tejido por la fijación en formol) y por 5 mm. (grosor máximo de las secciones incluidas), de acuerdo con lo descrito en la literatura^{4,5}.

RESULTADOS

Entre las 145 prostatectomías encontramos 3 casos de FCE (2%): en 2 piezas el estudio microscópico no demostró neoplasia (pacientes 1 y 2) y en otro caso (nº 3) el tumor era de tamaño mínimo. Los datos clínicos y anatomicopatológicos se resumen en las Tablas I y II.

Caso 1: Paciente de 67 años (H.C. 155.018/1) que consultó por hematuria en otro centro, donde fue biopsiado (cilindros prostáticos afectados masivamente por un adenocarcinoma grado 4+3 de Gleason) y se le realizó bloqueo hormonal completo con antiandrógeno (Flutamida, 1-1-1) y análogo de LHRH (Triptorelina, 1 cada 28 días) durante 3 meses; tras el cual el PSA sérico fue = 0'4 ng/ml. El estudio microscópico de la prostatectomía mostró cambios relacionados con el tratamiento hormonal y ausencia de tumor, siendo el PSA pos-

TABLA II - FCE: ANATOMÍA PATOLÓGICA

Nº Caso	Biopsias por aguja				Prostatectomía			
	Nº de cilíndros	Longitud total cil.	Longitud total tumor	Grado de Gleason	Peso (g)	Nº láminas estudiadas	Volumen tumor residual	Cambios post-tto. hormonal
1	12	16 cm.	9 cm.	4 + 3	75	25	0	Moderados
2	4	6,4 cm.	0,03 cm.	2 + 2	67	14	0	No
3	12	10,8 cm.	0,5 cm.	4 + 2	70	25	0,001 cc.	Intensos

toperatorio durante 5 años inferior a 0'01 ng/ml. A los 6 años el paciente presentó recidiva clínica local, con PSA sérico de 8 ng/ml.

Caso 2: Varón de 82 años (H.C. 204.432/6) que consultó por síndrome miccional y marcado residuo post-miccional. El tacto rectal reveló una hiperplasia nodular prostática y en la ecografía se observó un área nodular de unos 2 cm. heterogénea. Se practicaron biopsias por aguja en las que se observó un foco microscópico (0'03 cm) sugestivo de carcinoma (Fig. 1) y el paciente fue intervenido 5 días después. La prostatectomía mostró cambios provocados por la biopsia, no evidenciándose tumor (Fig. 2).

Caso 3: Paciente de 72 años (H.C. 212.956/6) diagnosticado en campaña de "screening" al presentar tacto rectal sospechoso de malignidad y PSA sérico de 15'39 ng/ml. Las biopsias transrectales mostraron múltiples focos de adenocarcinoma (Gleason 4+2) (Fig. 3). Recibió en otro centro tratamiento hormonal con antiandrógeno (Flutamida, 1-1-1) durante 447 días y posterior-

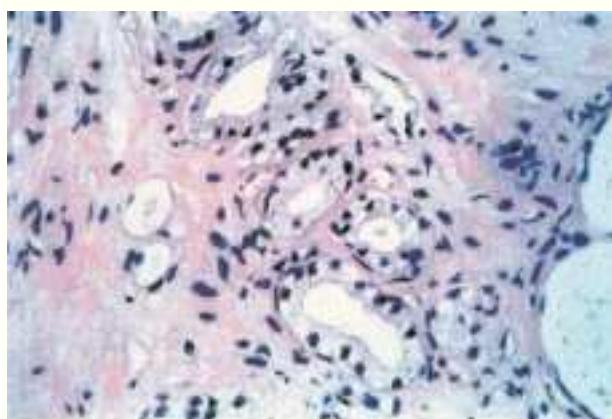


FIGURA 1. Caso 2: Foco de adenocarcinoma en biopsia por aguja de próstata. (H-E, 630x).



FIGURA 2. Caso 2: Sección de la prostatectomía, con cambios de hemorragia y trombosis en lugar de biopsia previa reciente (*) y ausencia de malignidad. (H-E, 100x).

mente con análogo de LHRH (Goserelina, 1 cada 28 días) durante 2 meses. En la pieza de prostatectomía destacaron intensos cambios histológicos relacionados con el tratamiento hormonal y sólo se encontraron dos focos microscópicos (volumen total= 0'001 cc) de tumor (Fig. 4). Seis meses después de la cirugía el paciente se encontraba libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

La evidencia de que el adenocarcinoma de próstata es uno de los tumores malignos más frecuentes en el varón queda demostrada de forma muy significativa en los estudios de autopsias que revelan una incidencia relativamente alta de neoplasias clínicamente silentes, en algunas series de hasta el 40% en individuos en la quinta década de la vida⁶. El uso extendido de los métodos de "screening", tacto rectal y examen del PSA, ha llevado a un incremento en la práctica de biopsias por aguja: alrededor de 1.000.000 al año en Estados

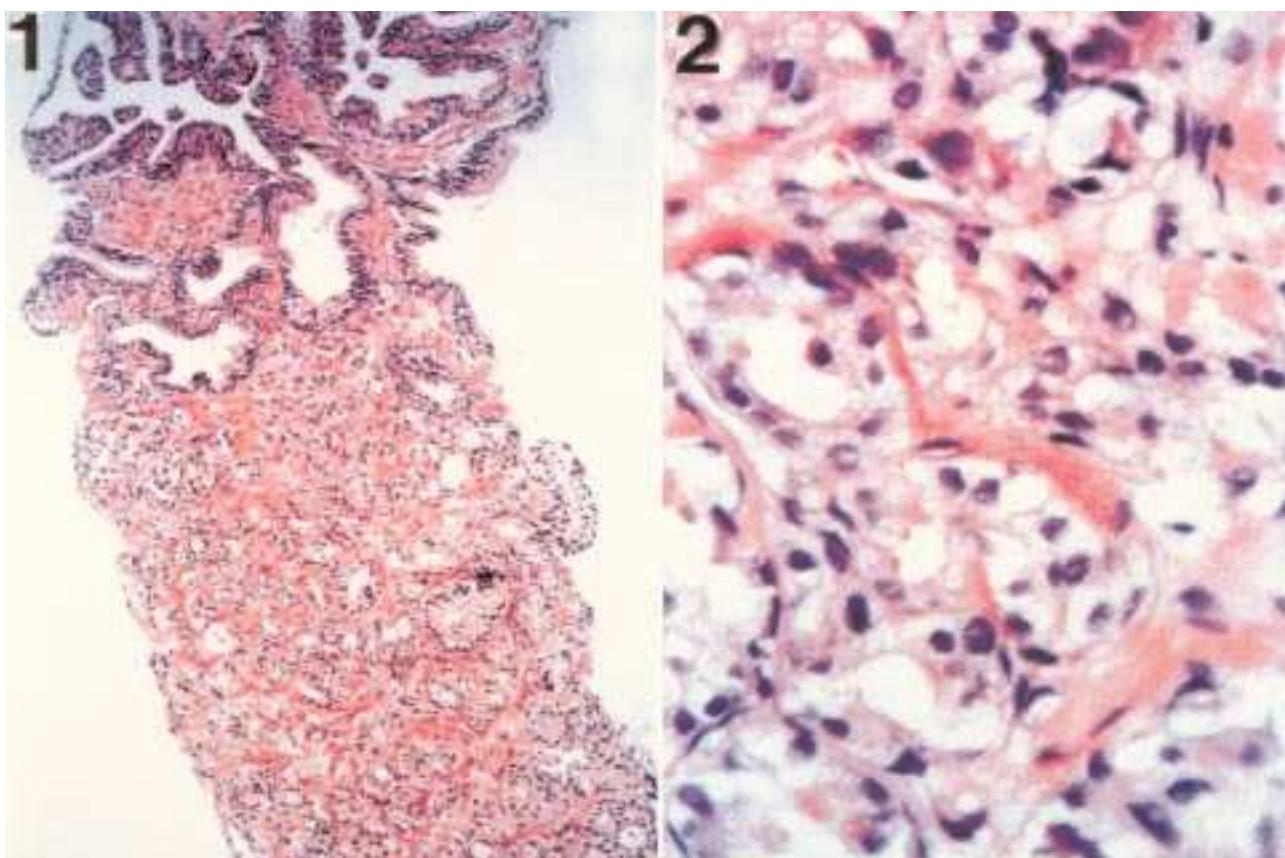


FIGURA 3. Caso 3: Adenocarcinoma prostático en biopsia por aguja (detalle en 2). (H-E, 1:100x, 2:630x).

Unidos, triplicándose la incidencia de tumores detectados con respecto a la pasada década⁷. Ello ha supuesto un diagnóstico más temprano del cáncer de próstata y, con ello, la detección de tumores de menor tamaño y de estadio más bajo^{1,2}.

Paralelamente se ha ido observando la aparición de casos, cada vez más frecuentes, en los que la prostatectomía muestra muy escaso volumen o ausencia de tumor, a pesar de un diagnóstico histológico previo de malignidad. En la serie de 3038 prostatectomías de DiGiuseppe et al., la incidencia anual de este "fenómeno del cáncer evanescente" (FCE) aumentó desde un 0'5 % de las piezas en 1988 hasta casi un 4% en 1995⁸. La frecuencia del FCE varía en las diferentes series entre 0 y 6'7 %^{3,4,8-11} dependiendo en gran medida de los criterios de selección de los casos (algunos autores excluyen a los sujetos tratados con bloqueo hormonal).

Para discutir la incidencia real del FCE y su posible explicación cabe considerar dos grupos

diferentes de casos. El primero de ellos corresponde a los pacientes que han recibido tratamiento de bloqueo hormonal preoperatorio. Macroscópicamente estas próstatas son más pequeñas, con reducción de los nódulos hiperplásicos y mayor dificultad para reconocer el tumor, cuyo tamaño se reduce significativamente (en la serie de Vaillancourt et al, el volumen medio es de 2'11 cc en los tratados frente a 4'66 cc en los no tratados)^{3,12}. El estudio microscópico pone de manifiesto cambios muy característicos en el tejido benigno y en las células neoplásicas. Estas pueden mostrar vacuolización citoplasmática, condensación de la cromatina nuclear y disminución del tamaño del nucléolo, y se pueden acompañar de hipercelularidad estromal con respuesta inflamatoria linfohistiocitaria^{3,12}.

En definitiva, no sólo se produce una auténtica reducción de volumen de la neoplasia, sino que además se dificulta el reconocimiento de malignidad en el tejido residual. En estas circunstancias pueden ser de ayuda las técnicas de inmunohis-

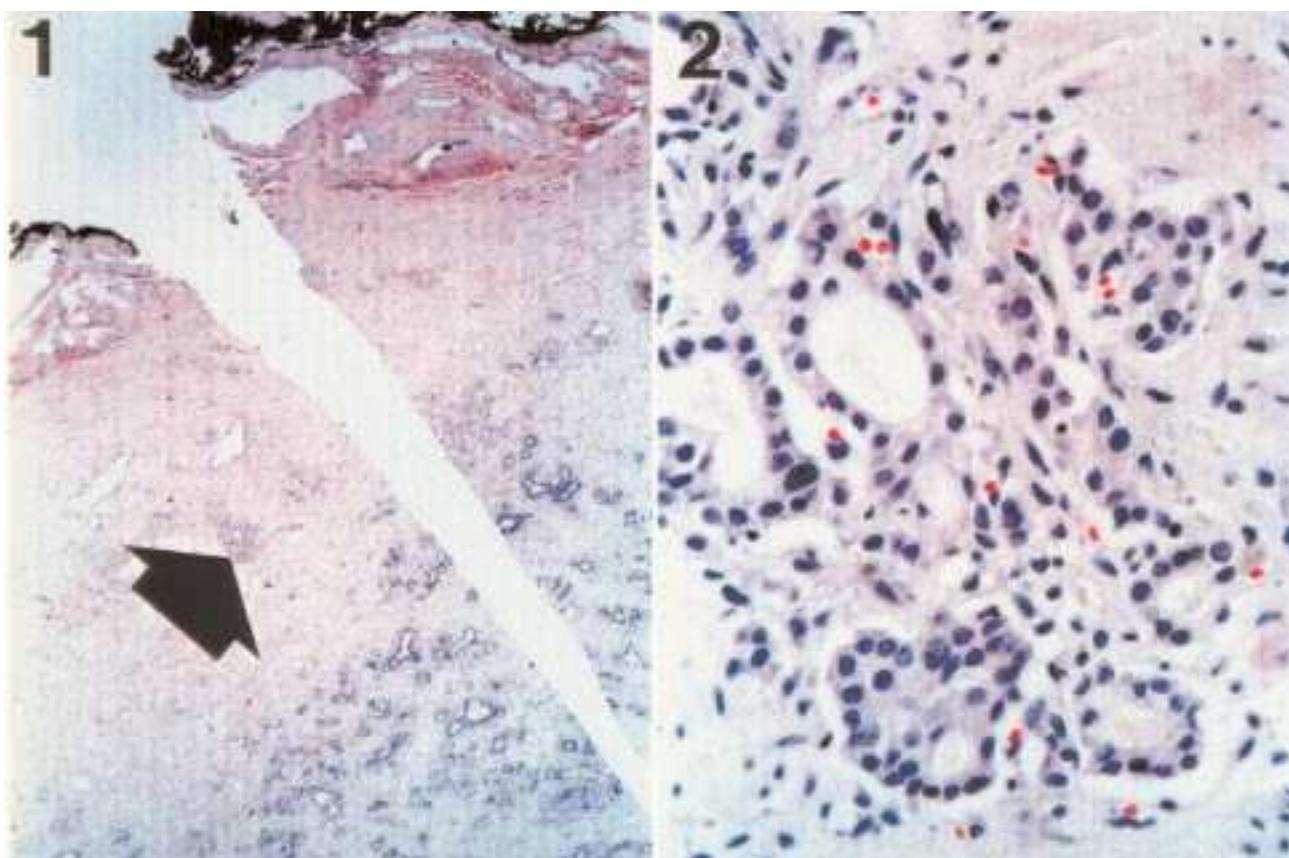


FIGURA 4. Caso 3: 1: Foco microscópico de adenocarcinoma (flecha) en sección de la prostatectomía (ampliado en 2). (H-E, 1:2,5x, 2:630x).

toquímica para detectar el tumor, resultando las más útiles, citoqueratinas, antígeno de membrana epitelial (EMA), PSA y PAP (fosfatasa ácida prostática), si bien se han descrito casos en los que, desafortunadamente, se produce pérdida de la inmunorreactividad de las células malignas tras el tratamiento hormonal¹³.

La existencia del FCE en pacientes tratados hormonalmente es, pues, un hecho explicable y bien constatado, y su frecuencia se estima que debería ser inferior al 5% de los casos si se incluyen las prostatectomías enteras para estudio microscópico y se conocen los cambios morfológicos previamente señalados¹². En nuestra serie se produjo en 2 piezas (casos 1 y 3), lo que representa un 1'3 % del total, siendo el 3% de nuestros casos tratados con hormonas.

Mayores dificultades se plantean para justificar el FCE en pacientes que no han recibido bloqueo hormonal preoperatorio. Se excluyen lógicamente aquellos que sufrieron algún procedimien-

to ablativo de tejido previo a la prostatectomía: en piezas de tumores en estadio T1a detectados en resección transuretral se observa ausencia de tumor residual en la prostatectomía en 6-39 % de los casos^{4,14}.

Si se cumplen estrictamente los criterios previamente señalados, en pacientes no tratados con hormonas la incidencia del FCE es baja (en la serie de DiGiuseppe et al, 84 casos (2'76%) de un total de 3038 piezas) y la ausencia absoluta de tumor en la pieza es un hecho extremadamente raro (0'065% en la misma serie)⁸.

Para explicar en estos casos el fenómeno se postulan dos tipos de argumentos. Por una parte, sería posible la excisión completa de tumores extremadamente pequeños mediante la aguja de biopsia, junto con la inducción de una respuesta inflamatoria secundaria en la próstata que eliminaría el escaso tumor residual^{4,8}. La otra explicación para el problema radicaría en las limitaciones técnicas del método de estudio anatomo-patológico: puesto

que aún incluyendo toda la próstata resulta imposible el estudio microscópico del 100% del tejido cabría la posibilidad de que tumores de tamaño mínimo permaneciesen en el espesor de los bloques de parafina o se hubieran perdido en el desbaste que se hace de los mismos previo al corte de la sección que se tiñe^{4,8}.

Surge en este grupo de pacientes, principalmente, la posibilidad de repercusiones médico-legales para el urólogo y el anatomo-patólogo.

Antes de considerar un caso como FCE hay que descartar errores diagnósticos y técnicos. Los primeros se producen por equivocación al interpretar la biopsia por aguja (de un total de 53 reclamaciones por mala práctica de patólogos recogidas por Troxel y Sabella en 1989 y 1992, 2 correspondieron a biopsias prostáticas falsamente positivas para malignidad)¹⁵, o por dificultades para reconocer tumor en la prostatectomía (en 17 de los 84 casos de FCE de DiGiuseppe et al se detectó presencia de alguna cantidad de tumor tras la revisión del caso por un patólogo más experto que el que había estudiado inicialmente la pieza)⁸. Los errores técnicos se refieren a posibles confusiones en la identificación de las muestras (detectado en 1 caso de la misma serie)⁸, preparaciones histológicas de mala calidad o falta de inclusión de parte de la pieza.

En cualquier caso la importancia clínica de tumores tan pequeños sería nula, si se acepta, siguiendo lo descrito en la literatura, que las neoplasias de <0'5 cc no progresan y probablemente no requieren extirpación¹⁶. Desgraciadamente, no hay datos absolutamente seguros para predecir con una biopsia por aguja en la que hay muy poca cantidad de tumor, que la totalidad del mismo es de volumen mínimo y, por tanto, susceptible de tratamiento expectante evitando la cirugía. La existencia de neoplasia menor de 3 mm en un cilindro prostático (Gleason < 7) se acompaña hasta en el 33% de los casos de una cantidad moderada de tumor en la pieza, y en un 8% la enfermedad es ya avanzada¹⁷. Para sospechar cáncer mínimo se deben tener en cuenta además las cifras de PSA, que serán bajas, y se aconseja repetir la biopsia. Aún así el problema no está resuelto, y en pacientes con carcinoma limitado (< 3mm en el cilindro) y PSA menor o igual a 10 ng/ml, sien-

do la repetición de la biopsia negativa, se observó una cantidad moderada de tumor en el 38% de las prostatectomías¹⁸.

Una buena comunicación entre urólogo y patólogo es necesaria en esos casos, pero más aún en otra categoría de biopsias por aguja, "sospechosas pero no concluyentes de malignidad". Recientemente se ha propuesto el concepto de "proliferación acinar atípica pequeña" (PAAP) para lesiones de tamaño microscópico que, aunque atípicas, no reúnen todos los criterios arquitecturales y citológicos para un diagnóstico histológico seguro de malignidad⁷. La incapacidad para un diagnóstico concluyente en los 33 casos de PAAP de Iczkowski et al fue debida al pequeño tamaño del foco dudoso (70%), pérdida del mismo en los cortes seriados del bloque de tejido (61%) o ausencia de anomalías citológicas significativas (55%), siendo factores menos frecuentes la asociación de inflamación, artefactos del tejido o atrofia glandular⁷. En 15 de los 33 pacientes (45%) el seguimiento con biopsias llegó a demostrar adenocarcinoma⁷. Por ello, el hallazgo de PAAP o "atipia no concluyente de malignidad" obliga a una conducta expectante pero con realización de biopsias de seguimiento y determinaciones del PSA sérico^{7,19}.

En conclusión, la existencia de estos casos, complejos en su interpretación diagnóstica y enfoque terapéutico, requieren una buena correlación clinicopatológica. Si se produce un posible FCE se debería seguir el siguiente protocolo:

1. Revisar con criterios estrictos la biopsia por aguja.
2. Incluir toda la pieza de prostatectomía para estudio histológico, investigando con especial detalle las zonas con cambios microscópicos sugestivos de sitio de biopsia previa.
3. Descartar bloqueo hormonal o resección de tejido antes de la prostatectomía.
4. Considerar en última instancia la posibilidad de error en la identificación de las muestras (lo cual se podría confirmar con técnicas de biología molecular).
5. En el seguimiento futuro del paciente, recordar que, a pesar de la ausencia o escasez de tumor en la pieza, cabe la posibilidad de progresión de la enfermedad y metástasis, como ocurrió en nuestro paciente nº 1.

REFERENCIAS

1. STUDER UE, THALMAN G, ZINGG EJ: Radical prostatectomy or watch and wait? *Eur Urol* 1993; **24 (suppl 2)**: 24-28.
2. BERENGUER A: "Screening" del cáncer de próstata: un problema no resuelto. *Actas Urol Esp* 1996; **20**: 768-771.
3. VAILLANCOURT L, TÉTU B, FRADET Y, et al. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma: a randomized study. *Am J Surg Pathol* 1996; **20**: 86-93.
4. GOLDSTEIN NS, BÉGIN LR, GRODY WW, NOVAK JM, QIAN J, BOSTWICK DG: Minimal or no cancer in radical prostatectomy specimens: report of 13 cases of the "vanishing cancer phenomenon". *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 1002-1009.
5. PARTIN AW, EPSTEIN JI, CHO KR, GITTELSON AM, WALSH PC: Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *J Urol* 1989; **141**: 341-345.
6. SAKR WA, HAAS GP, CASSIN BF, PONTES JE, CRISSMAN JD: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; **150**: 379-385.
7. ICZKOWSKI KA, MACLENNAN GT, BOSTWICK DG: Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 1489-1495.
8. DIGIUSEPPE JA, SAUVAGEOT J, EPSTEIN JI: Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 174-178.
9. PUMMER K, CRAWFORD ED, DANESHGARI ED, et al. Hormonal pretreatment does not affect the final pathologic stage in locally advanced prostate cancer. *Urology Symposium* 1994; **44**: 38-42.
10. SOLOWAY MS, SHARIFI R, WAJSMAN Z, MCLEOD D, WOOD JR. DP, PURAS-BÁEZ A: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* 1995; **154**: 424-428.
11. POPPEL HV, DE RIDDER D, ELGAMAL AA, et al.: Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1995; **154**: 429-434.
12. ARMAS OA, APRIKIAN AG, MELAMED J, et al. Clinical and pathobiological effects of neoadjuvant total androgen ablation therapy on clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994; **18**: 979-991.
13. MAI KT, COMMONS AS, PERKINS DG, YAZDI HM, COLLINS JP: Absence of serum prostate-specific antigen and loss of tissue immunoreactive prostatic markers in advanced prostatic adenocarcinoma after hormonal therapy: a report of two cases. *Hum Pathol* 1996; **27**: 1377-1381.
14. BLACKWELL KL, BOSTWICK DG, MYERS RP, ZINKE H, OESTERLING JE: Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. *J Urol* 1994; **151**: 1565-1570.
15. TROXEL DB, SABELLA JD: Problem areas in pathology practice, uncovered by a review of malpractice claims. *Am J Surg Pathol* 1994; **18**: 821-831.
16. STAMEY TA, FREIHA FS, MCNEAL JE, REDWINE EA, WHITTEMORE AS, SCHMID H-P: Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; **71**: 933-938.
17. EPSTEIN JI, WALSH PC, CARMICHAEL M, BRENDLER CB: Pathological and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; **271**: 368-374.
18. DIGIUSEPPE JA, SAUVAGEOT J, EPSTEIN JI: Minimal residual prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 1525.
19. CHAN TY, EPSTEIN JI: Follow-up of atypical prostate needle biopsies (Abstract). *Mod Pathol* 1997; **10**: 71.

Dr. J.A.Ortiz Rey
Servicio de Anatomía Patológica
Centro Médico POVISA
C/ Salamanca, 5
36211-Vigo (Pontevedra)

(Trabajo recibido el 27 de marzo 1998)