

¿COMO DIAGNOSTICAMOS UN CÁNCER DE PRÓSTATA? PRESENTE Y FUTURO

DR. VICENTE GARCÍA RODRÍGUEZ

MÉDICO ADJUNTO

SERVICIO DE UROLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE VILLALBA

24 DE OCTUBRE DEL 2018

DETECCIÓN PRECOZ

- CRIBADO OPORTUNISTA
- EDAD PROMEDIO 6° DÉCADA.
- 63% DE LOS CASOS > 65 AÑOS DE EDAD (RIES Y COLS., 2011)
- 2% < 50 AÑOS (JANI Y COLS., 2008)
- LOS CÁNCERES NO PALPABLES CONFORMAN EL 60 – 75% .

PSA:



Enfermedad Locorregional



Enfermedad Metastásica

BASES DEL DIAGNOSTICO

PRINCIPALES INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS :


TACTO RECTAL:

- Zona periférica.
- Volumen $\geq 0,2$ ml
- 18% casos diagnosticados / PSA ?
- TR sospechoso con PSA 2 ng/ml VPP 5 -30 %

PSA:

- Serina proteasa – epiteliales de la Próstata
- Especificidad por la próstata, no de cáncer (33%) .
- Elevaciones por muchas causas
- Difícil marcar un umbral
- RPSA: (4-10 ng/ml): < 0,10 (56%)
> 0,25 (8 %)

ECOGRAFÍA / Bx. TRANSRECTAL:

- Indicada por las 2 anteriores.
 - Edad biológica, enfermedades y consecuencias terapéuticas.
 - Área hipoecoica en zona periférica
 - 1º valor elevado PSA – no Bx. inmediata
- 

BASES DEL DIAGNOSTICO

Riesgo de CaP en relación con unos valores bajos de PSA:

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of Gleason \geq 7 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tabla 3 – Rango normal del antígeno prostático específico (PSA, prostate-specific antigen) en función de la edad

Edad	PSA (ng/ml)
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Oesterling et al²³.

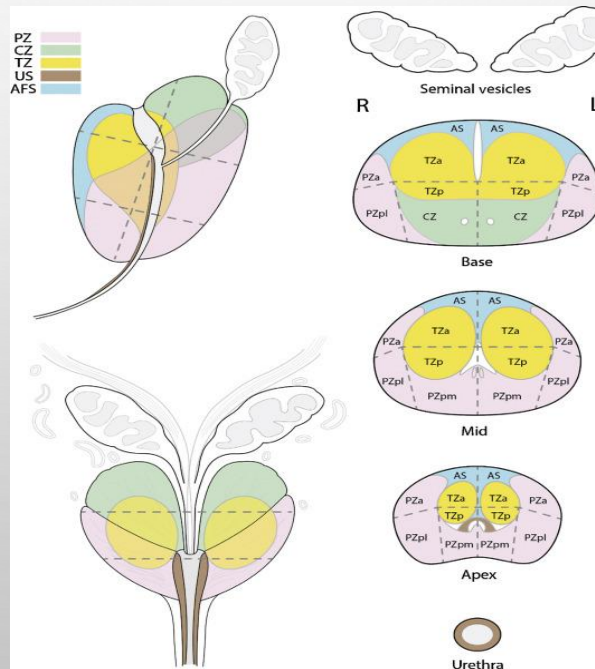
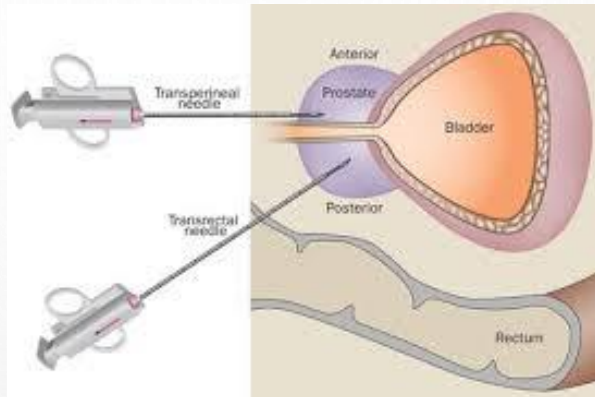
BIOPSIA DE PRÓSTATA

Biopsia basal:

- Vía Transrectal
- Vía Transperineal

Biopsia de Repetición / Saturación:

- Elevación PSA / persistencia
- TR sospechoso
- ASAP (31-40 %)
- PIN extensos
- Ca intraductal solitario (90 %)
- Transperineal



- RTU de próstata, no sustituir por nueva Bx. (8 %)
- Bx. Vesículas seminales, con PSA 15 – 20 ng/ml, afectación (20 - 25 %)
- Bx. Zona transicional, baja tasa de detección (1° Bx.)

TABLA I. NOMOGRAMA DE VIENA.

Edad (años) \ Tamaño (cc)	< 50	50-60	60-70	> 70
20-30	8	8	8	6
30-40	12	10	8	6
40-50	14	12	10	8
50-60	16	14	12	10
60-70	-	16	14	12
> 70	-	18	16	14

BIOPSIA DE PRÓSTATA

- Porcentaje de complicaciones - independiente de número de cilindros

Complications	Percentage of patients affected
Haematospermia	37.4
Haematuria > 1 day	14.5
Rectal bleeding < 2 days	2.2
Prostatitis	1.0
Fever > 38.5°C	0.8
Epididymitis	0.7
Rectal bleeding > 2 days +/- surgical intervention	0.7
Urinary retention	0.2
Other complications requiring hospitalisation	0.3

NUEVAS HERRAMIENTAS (COMPLEMENTARIAS)

BIOMARCADORES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Biomarcador ideal:

- Informar sobre existencia de enfermedad y su progresión
- Mejorar las técnicas de screening (Bx. innecesarias)
- Identificar a los individuos de alto riesgo
- Predecir la recurrencia
- Monitorizar la respuesta al tratamiento y mejorar las estrategias terapéuticas –
Enfermedad avanzada

Otros: Económico, no invasivo, de fácil acceso y rápidamente cuantificable.

BIOMARCADORES EN EL CAP

Sangre/plasma	Tejido	Orina	Semen
CTC ADN/ARN miARN APE Exosomas	ADN/ARN AMACR Histopatología/ Score	ADN/ARN miARN Proteosomas/exosomas PCA3 TMPRSS2:ERG	Proteosomas Exosomas Proteínas ADN/ARN
<i>Ventajas</i> – Biomarcador diagnóstico– Biomarcador pronóstico– Mínimamente invasivo– Bajo coste	<i>Ventajas</i> – Biomarcador diagnóstico– Biomarcador pronóstico– Análisis directamente desde tejido prostático	<i>Ventajas</i> – Biomarcador diagnóstico– Biomarcador pronóstico– No invasivo– Gran volumen– Bajo coste– Acceso a proteínas directamente desde próstata	<i>Ventajas</i> – Biomarcador diagnóstico– Biomarcador pronóstico– Relativamente no invasivo– Gran volumen– Bajo coste– Acceso a proteínas directamente desde próstata
<i>Desventajas</i> – Complejo– Variabilidad entre pacientes influenciada por ambiente y estado de salud (infección, enfermedad no conocida)	<i>Desventajas</i> – Técnica invasiva– Efectos derivados de la toma de muestras– Alto coste	<i>Desventajas</i> – Baja concentración de moléculas– Variabilidad entre pacientes	<i>Desventajas</i> – Baja concentración de moléculas– Variabilidad entre pacientes

BIOMARCADORES EN EL CAP

Antígeno Prostático gen 3 (PCA 3):

- Se detecta en Orina y líquido prostático.
- Alta especificidad - CaP
- ARNm se expresa 95% CaP

* Screening - comparado con PSA:

- Puntuación > 35 en orina
(S: 68% y E: 55,7 %)
- PSA > 2 ng/ml
(S: 57 % y E: 53,8 %)

- PSA : 2,5 – 10 ng/ml
- 2 Bx. Previa negativas y PSA elevado persistentemente
- Evita 1º Bx. 40 – 67% combinado con PSA y TR.

Isoformas del PSA (p2PSA) e índice PHI:

- Se detecta en suero.
- Precursores inactivos del PSA
- Mayor concentración tejido canceroso
- Integración a modelos matemáticos junto el PSA total y libre = índice PHI
- Alterado (hemofilia, hormonoterapia, politransfusiones).
- No se altera (edad, raza).
- PSA 2 -10 ng/ml (mejor RPSA)

Gen de Fusión (TMPRSS2-ERG):

- 15 – 90% probabilidad CaP – Bx.
- Presencia del gen en orina y no detección en la biopsia :
(Rebiopsia temprana).

“ El Cáncer está pero no se ha detectado”

Hipermetilación del gen APC:

- En estudio su uso en la 1º Bx. Negativa.
- Ahorraría 30 % rebiopsias por alto VPN (96 %).

BIOMARCADORES EN EL CAP

Calicreína 2 humana (hk2):

- Comparte 80 % de los aminoácidos con el PSA.
- Especificidad por tejido prostático.
- Menor concentración Vs PSA
- HBP: PSA
 Level ↑ hk2
- CaP: mayor intensidad hk2 (utilidad agresividad tumoral)

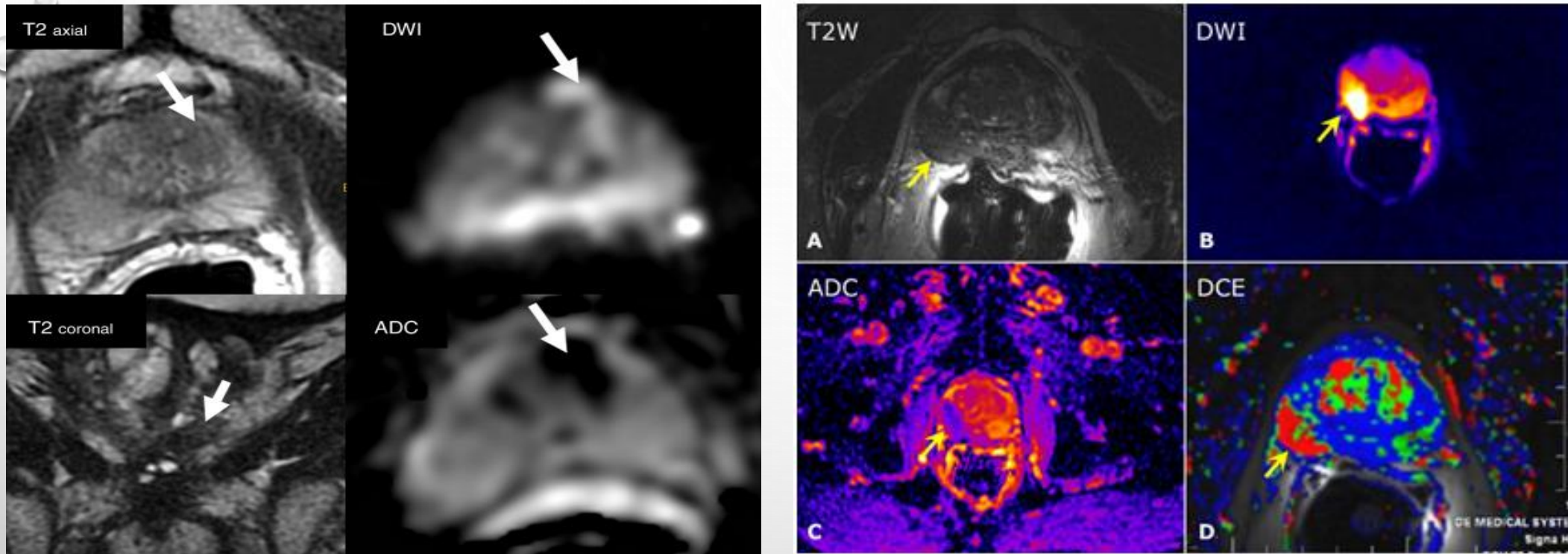
Paneles de múltiples Biomarcadores:

- *4Kscore test*, combina los datos procedentes de la determinación de 4 sustancias en la sangre (PSA, PSA libre, PSA intacto y Calicreína humana 2).
- *Confirm MDx*, análisis genético de tejido residual prostático con resultado negativo, evalúa cambios en la metilación de 3 genes asociados con la presencia de cáncer de próstata (RASSF1, PI GST y APC).
- Estudios (Salami): PSA < 10 ng/ml + PCA 3 +/- genes de fusión. (67% Bx. Innecesarias con 15% FN)

Biomarcadores para seguimiento / pronóstico:

- *Oncotype DX test* pronóstico basado en el estudio de 17 genes. Se realiza sobre muestra de tejido (1 mm) y el resultado viene dado con una puntuación, GPS (Genomic Prostate Score).
- Mejorar la definición del riesgo individual de los pacientes que vamos a someter a un programa de vigilancia activa.

ESTUDIOS DE IMAGEN (RMN MULTIPARAMÉTRICA DE PRÓSTATA)

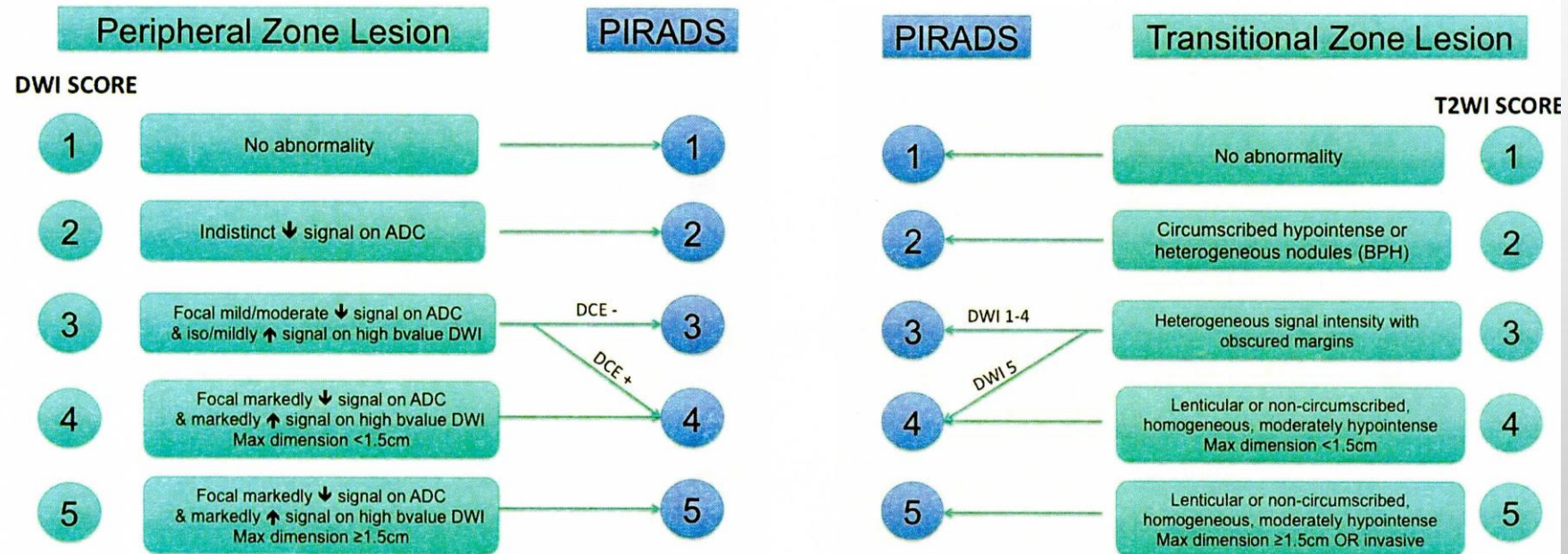


- Combinación : secuencias convencionales (T1 y T2) con funcionales (difusión y contraste) o metabólicas (espectroscopia).
- La escala PI-RADS (versión 2) posee un rango de 1 a 5 puntos. Se otorga un punto para la imagen sin sospecha, creciendo esta hasta 5 puntos con alta sospecha de malignidad.

RMN MULTIPARAMÉTRICA

PIRADSv2

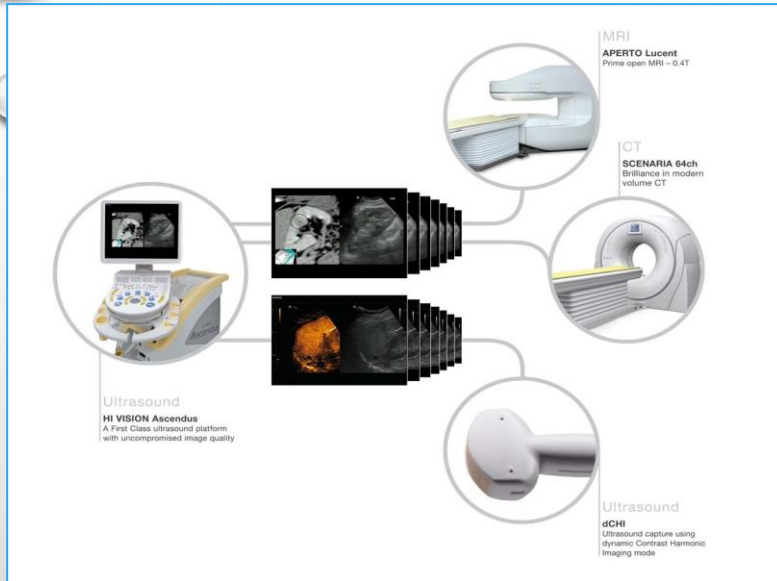
- **PI-RADS 1:** very low (clinically significant cancer is highly unlikely to be present)
- **PI-RADS 2:** low (clinically significant cancer is unlikely to be present)
- **PI-RADS 3:** intermediate (the presence of clinically significant cancer is equivocal)
- **PI-RADS 4:** high (clinically significant cancer is likely to be present)
- **PI-RADS 5:** very high (clinically significant cancer is highly likely to be present)



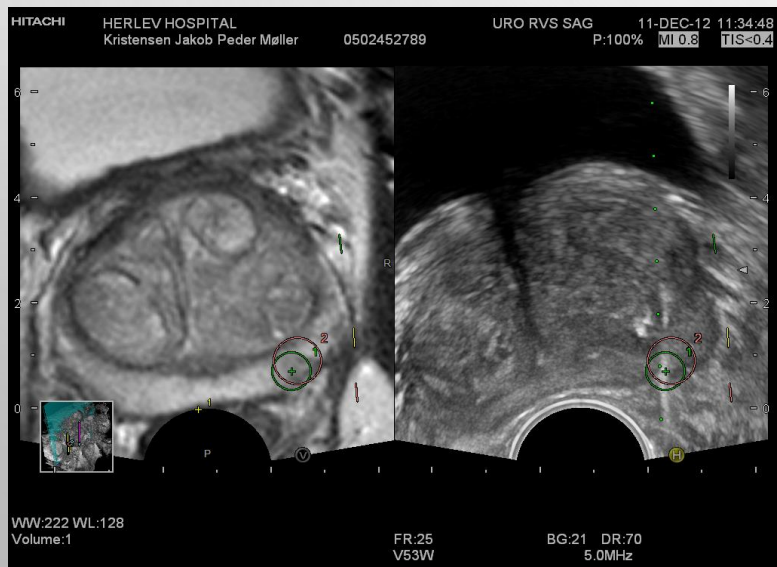
Likert Score

- **Likert Score 1:** very low (clinically significant cancer is highly unlikely to be present)
- **Likert Score 2:** low (clinically significant cancer is unlikely to be present)
- **Likert Score 3:** intermediate (the presence of clinically significant cancer is equivocal)
- **Likert Score 4:** high (clinically significant cancer is likely to be present)
- **Likert Score 5:** very high (clinically significant cancer is highly likely to be present)

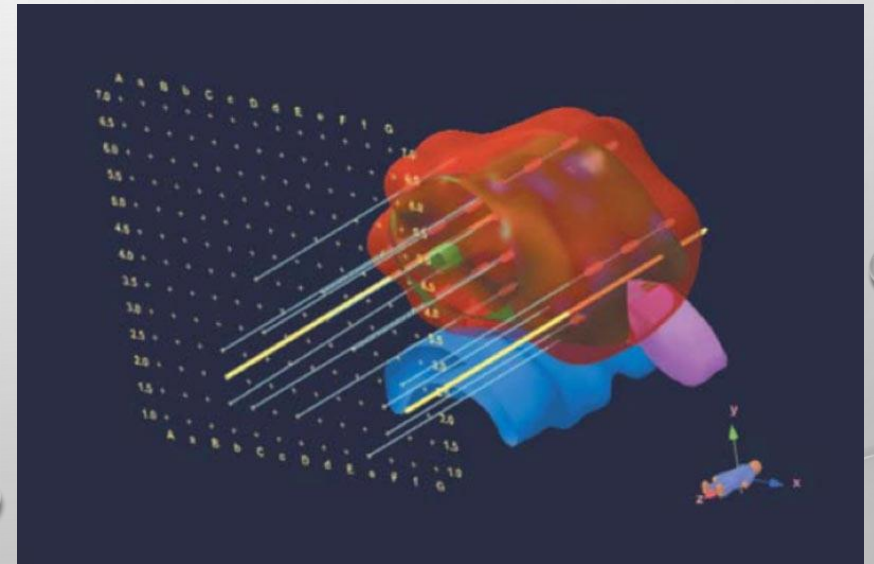
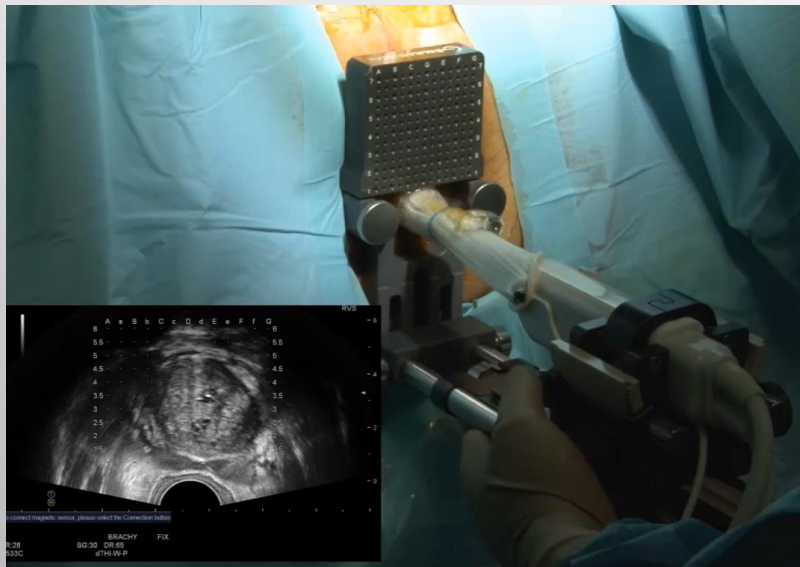
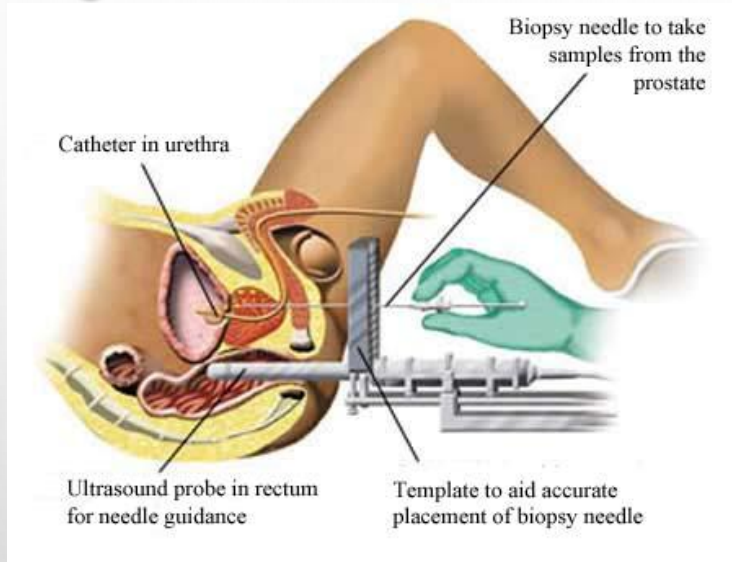
BIOPSIA FUSIÓN DE PRÓSTATA (RMN MULTIPARAMÉTRICA / ECOGRAFÍA ALTA RESOLUCIÓN)



- Elevada sensibilidad y especificidad.
- Mejora la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo.
- Alto VPN 87%
- Se puede realizar una RMNmp antes de repetir una Bx. , en paciente con persistencia de sospecha de CaP con bx. previa negativa.
- Bx. Sistemática + bx. lesiones sospechosas (dirigidas), durante biopsia de repetición.
- Varía en función del tipo de RMN (1,5 Vs 3 Tesla) , del equipo ecográfico con dispositivo de fusión.
- Integrar un equipo multidisciplinario. (Urólogo, Radiólogo, Anatomopatólogo).



BIOPSIA FUSIÓN DE PRÓSTATA (RMN MULTIPARAMÉTRICA / ECOGRAFÍA ALTA RESOLUCIÓN)



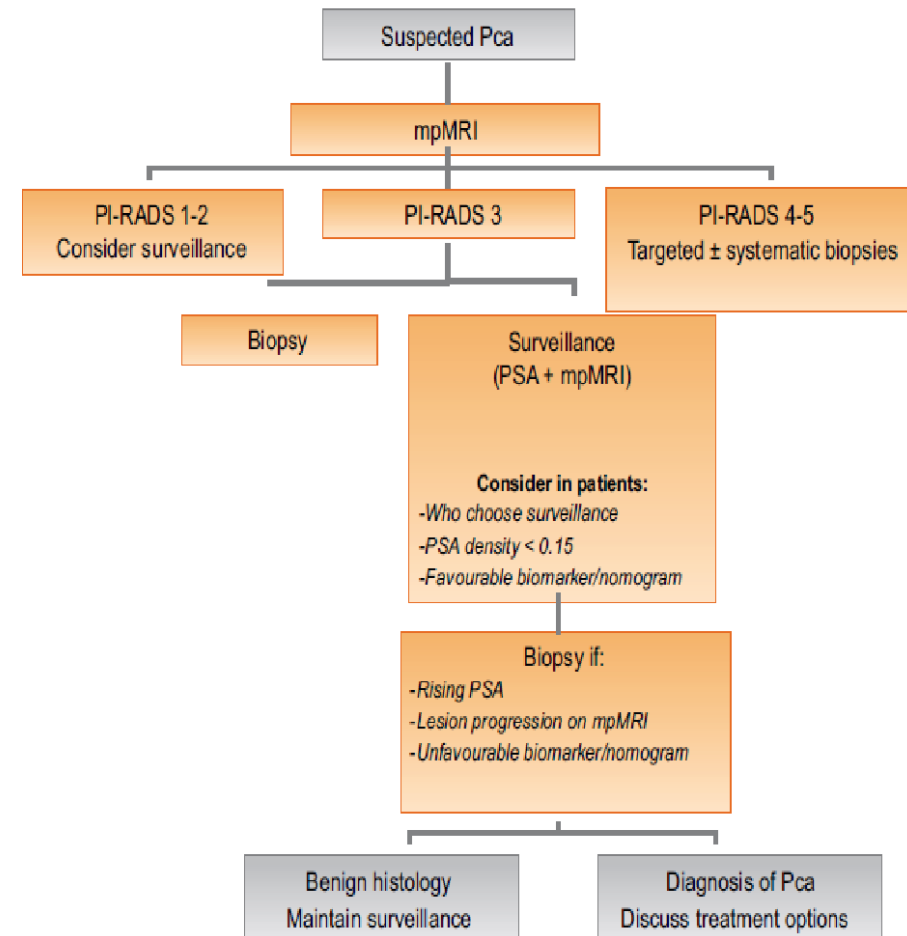
BIOPSIA FUSIÓN DE PRÓSTATA

(RMN MULTIPARAMÉTRICA / ECOGRAFÍA ALTA RESOLUCIÓN)

Porcentaje de detección de CaP por RMNmp, en relación con volumen tumoral y score Gleason, en piezas de PR.

Gleason score	Tumour volume (mL)		
	< 0.5	0.5-2	> 2
GS 6	21-29%	43-54%	67-75%
GS 7	63%	82-88%	97%
GS >7	80%	93%	100%

Propuesta de manejo de lesiones detectadas por por RMNmp:



BIOPSIA FUSIÓN DE PRÓSTATA (RMN MULTIPARAMÉTRICA / ECOGRAFÍA ALTA RESOLUCIÓN)

RMNmp PRE-BIOPSIA Ensayos clínicos

ESTRATEGIA 1

RMNmp +



TBx / RMNmp
+ Biopsia
sistemática

RMNmp -



Biopsia sistemática

ESTRATEGIA 2

RMNmp +



TBx/RMNmp

RMNmp -



No Biopsia

CONCLUSIONES

- El PSA es específico de la próstata, pero no de enfermedad (cáncer).
- La mayoría de CaP aparecen como enfermedad clínicamente no palpable (estadio T1c) con PSA 2,5 – 10 ng/ml.
- Lo ideal sería un panel de múltiples biomarcadores diagnósticos y pronósticos juntos con el PSA:
 - * Definir a los grupos de alto riesgo de desarrollar CaP
 - * Diferenciar entre cáncer indolente y agresivo
 - * Predecir la progresión /recurrencia
 - * Monitorizar respuesta al tratamiento.
- Las nuevas herramientas tecnológicas (RMNmp + Ecografía de alta resolución) permiten fusionar imágenes y realizar biopsias dirigidas a zonas sospechosas.
- Aumenta diagnóstico de CaP de alto riesgo , con VPN elevados.

“ Base de las futuras Terapias Focales del CaP ”.

GRACIAS