

CENTRO DE

INFORMACION DE

DROGAS Y DE

Boletín

INTOXICACIONES



Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña * Facultad de Ciencias de la Salud * Escuela de Farmacia * Sto. Dgo, R.D.

ENERO - DICIEMBRE 1995
VOLUMEN 17, No. 1,2,3,4

Dra. Rosa Ricourt Regús
Coordinadora-Directora
CIDI.

TOPICOS ACTUALIZADOS DEL CANCER PROSTATICO REVISION DE LA LITERATURA.

Por: DR. JEAN-PIRRE KOURIE

Médico Patólogo - Quirúrgico graduado en la Universidad de Montpellier, Francia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático es uno de los cánceres más frecuentes en el hombre, en los Estados Unidos de Norteamérica y Europa.

Es responsable del 10% de las muertes por cáncer en la población masculina. El índice de frecuencia es del doble entre hombres negros respecto a hombres caucásicos (40) debido a un estadio más avanzado de presentación de la lesión.

Factores hormonales parecen jugar un papel importante en el desarrollo del carcinoma prostático; la lesión no suele aparecer en eunucos castrados después de la pubertad, y su

incidencia es baja en pacientes con hiperestrogenismo como los observados en pacientes sufriendo de cirrosis hepática.

No hay correlación demostrable científicamente entre la dieta, las enfermedades venéreas, hábitos sexuales, tabaquismo, entre otros y el cáncer prostático. Igualmente no hay evidencias convincentes de que pacientes con Hiperplasia Nodular Benigna de la próstata presenten una incidencia mayor a sufrir de carcinoma. Sin embargo éstas dos entidades frecuentemente coexisten al momento de hacerse el diagnóstico (4,22).

La mayoría de los casos de Carcinoma prostático son observados después de los 50

años, más raramente han sido descritos en adultos jóvenes, adolescentes y niños (40), sin embargo es un hecho comprobado que la frecuencia aumenta con la edad, gracias a series de autopsias que demuestran un rango que varía entre el 15 a 70% de las autopsias efectuadas en sujetos masculinos (13).

II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los carcinomas prostáticos de tipo microscópico (clínicamente no palpables) son asintomáticos y descubiertos incidentalmente en autopsias o en pacientes operados con Hiperplasia Nodular Benigna.

INDICE

Temas Actualizados
del Cáncer Prostático...1-6
Notas de Interés.....7

El presente boletín se prepara con fines informativos, exclusivamente para los profesionales de las Ciencias de la Salud y de las Instituciones y Organizaciones afines que lo soliciten.

Pacientes con lesiones tumorales iguales o menores a 1.5 cms., de diámetro no presentan manifestaciones clínicas urinarias, y son descubiertos generalmente como un nódulo palpable al tacto rectal.

Más del 75% de los pacientes con carcinoma prostático son diagnosticados en estadios avanzados de la lesión, presentándose manifestaciones urinarias tales como dificultad para iniciar la micción, disuria, urgencia, hematuria, etc.

El dolor es una manifestación tardía que refleja generalmente una infiltración capsular así como de los espacios perineurales. En estadios avanzados algunos pacientes refieren dolores de espalda como consecuencia de la presencia de metástasis vertebrales.

III. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El tacto rectal continúa siendo un eficiente y práctico método para la detección del cáncer prostático (8,16,27), sin embargo confirmación histopatológica es siempre necesaria en vista de que en estadios tempranos, estos tumores pueden no ser identificados con certeza, de otras lesiones tales como focos de Hiperplasia Nodular Benigna, prostatitis granulomatosa tuberculosa, infarto prostático y litiasis (6,20).

La ultrasonografía rectal-transrectal, puede detectar carcinomas (los cuales aparecer como lesiones hipocaptantes tan pequeños como hasta de 0.5 cms, de diámetro (14); sin embargo es importante desta-

car que el 30% de los carcinomas prostáticos tienen un patrón isocaptante (21).

El antígeno prostático específico (PSA) es secretada por los tumores prostáticos en niveles 10 veces o más que los niveles hallados en tejidos normales. Esta es considerada como una prueba de alta sensibilidad y especificidad, de fácil uso y rapidez, siendo un método minimamente invasivo (3). Sin embargo, elevaciones séricas de la PSA pueden ser vistos en otras lesiones tales como Hiperplasia Nodular Prostática, prostatitis, infarto prostático, traumas, etc.

Niveles superiores a 4 Ng/ml., son un aviso para efectuar una serie de biopsias que diagnosticarán en definitiva la existencia o no de un tumor maligno. Cerca del 50% de los pacientes con carcinoma prostático poseen niveles superiores a 10 Ng/ml.

La combinación del tacto rectal, la sonografía transrectal y los niveles séricos de PSA, constituyen una triada importante para el diagnóstico temprano del carcinoma prostático (1,7) el cual será confirmado siempre con una serie de punciones biopsias de próstata.

Es importante reseñar que en manos experimentadas la técnica de aspiración a la aguja fina es efectiva detectando los carcinomas prostáticos. Tumores pobremente o medianamente diferenciados son de fácil identificación, pero no así para los tumores bien diferenciados por su semejanza con el tejido prostático normal (5,25).

Esposti (12) examinó 1,100 pacientes con aspiración transrectal a la aguja fina, obteniendo material satisfactorio en el 98% de los casos. Células malignas fueron detectadas en 336 casos de los cuales 162 fueron confirmados con biopsias.

No hubieron falsos positivos pero el 10% de los casos fueron falsos negativos.

Es importante destacar finalmente que este método de estudio, puede contener al efectuarse células atípicas provenientes de la vesícula seminal, constituyendo un problema para el diagnóstico citopatológico del carcinoma prostático (26).

IV. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los carcinomas prostáticos se dividen en dos grandes grupos en base a su probable lugar de origen y su apariencia morfológica:

1.- Adenocarcinomas de los conductos secundarios, periféricos o de los ácinos glandulares: son los más frecuentes. Frecuentemente se ha enfatizado en el hecho de que muchos carcinomas prostáticos se desarrollan en el lóbulo posterior (34,39). Más importante que esto es el hecho que la mayoría de los carcinomas se desarrollan en la zona periférica de los lóbulos anterior y posterior de la próstata.

Macroscópicamente, el tumor es de difícil visualización, se presenta en la mayoría de los casos como un área de color gris-amarillento, pobremente delimitado y firme.

Microscópicamente, los

adenocarcinomas prostáticos de este tipo exhiben un amplio espectro de formas que varían desde tumores anaplásicos a bien diferenciados y que son difíciles en este último caso de distinguir con glándulas no tumorales (17,28).

Básicamente existen cuatro tipos según sus características citológicas y que solo mencionaremos: el de glándulas de mediano tamaño, el de pequeñas glándulas, el tipo a células individuales y el tipo cribiforme.

Estas variedades se acompañan de anormalidades citológicas de tipo agrandamiento nuclear, irregularidad de sus contornos, hiperchromatismo, prominentes nucleolos y mitosis celulares atípicas.

Focos tumorales múltiples han sido demostrados en el 75-85% de las prostatectomías radicales.

La presencia de estructuras cristaloides de tipo proteico, similares morfológicamente e inmunohistoquímicamente a los cristales de Bence-Jones, son vistos en la luz de las glándulas tumorales en el 10-23% de los carcinomas prostáticos y son particularmente comunes en los tumores compuestos por glándulas de mediano tamaño (18.,19).

El citoplasma de estas células carcinomatosas puede presentarse claro o espumoso debido a la acumulación masiva de lípidos.

2.- Adenocarcinoma de los túbulos o conductos primarios: este otro gran grupo (numéricamente inferior al anterior) de tumores prostáti-

cos, se originan de los túbulos o conductos primarios que se encuentran normalmente en la localización periuretral (10,11,15,23).

Macroscópicamente presentan los mismos hallazgos en sentido general.

Microscópicamente, dos tipos han sido descritos, los cuales solo mencionaremos, el adenocarcinoma de grandes túbulos o conductos y el adenocarcinoma de tipo endometrial (endometrioides).

Otros carcinomas son el de células transicionales de tipo primario de la próstata y el tumor mixto adenocarcinoma-células transicionales, entre otros.

V. GRADACIÓN

Los carcinomas prostáticos han sido tradicionalmente clasificados en tipo clínico, latente y oculto. El tumor clínico produce síntomas y signos locales que alertarán al clínico. El tipo latente no es sospechado como su nombre lo indica clínicamente, pero encontrado incidentalmente en autopsias o en extirpaciones prostáticas por otros tipos de lesiones.

El carcinoma oculto produce metástasis a distancia sin que sea detectado clínicamente el tumor primario.

Hoy en día son utilizados en el diagnóstico del carcinoma prostático, la gradación clínica y la gradación microscópica de Gleason, la cual se basa en el grado de diferenciación glandular y las características de crecimiento del tumor en relación con el estro-

ma que lo sustenta.

Este sistema de gradación ha mostrado una correlación importante con las tasas de mortalidad, por lo que es corrientemente utilizada sobre otros métodos de gradación (2,36).

VI. INMUNOHISTOQUÍMICA

Los marcadores rutinarios son usados para identificar el epitelio prostático con antiserum mono o policlonal, como en antígeno prostático específico (PSA). (29,30,32,33)

Ellos no distinguen entre procesos benignos y malignos en la próstata, pero son de gran utilidad en la identificación del origen prostático de ciertos tumores metastásicos. Son también de utilidad en el diagnóstico diferencial entre los tumores a células transicionales y tumores pobremente diferenciados.

Ultraestructuralmente la PSA ha sido localizada en el retículo endoplasmático de las células, en las vesículas, vacuolas y en el estroma glandular (37).

Los carcinomas prostáticos son también positivos a los siguientes marcadores; Keratina de bajo peso molecular (31,38), el antígeno membrano epitelial (positivo en el 80% de los casos), el antígeno carcino-embriionario CEA (en el 25% de los casos) entre otros.

VII. INVASIÓN Y METÁSTASIS

La invasión capsular es un hallazgo común en los carcinomas prostáticos. Algunas series lo sitúan alrededor de 90% de las prostectomías radicales por carcinoma.

Tumores avanzados invaden las vesículas seminales, vejiga y rara vez la uretra prostática. La invasión rectal es rara debido supuestamente a la resistencia ofrecida por la capa muscular de la fascia de Donon-Villier. Esta invasión puede manifestarse como una tumoración con o sin ulceración de la mucosa rectal.

Los sitios más comunes de las metástasis ocurren en sentido general en los ganglios linfáticos y en el esqueleto, las cuales pueden ser únicas o múltiples.

Las lesiones óseas son de tipo osteoblásticas desde el punto de vista radiológico, pero pueden asociarse a focos osteolíticos. El raquis, sacro y pelvis son los lugares de predilección por estos tumores. Las cadenas ganglionales pélvicas, retroperitoneales son las vías linfáticas más afectadas.

Otros lugares descritos son el hígado, los pulmones, las glándulas suprarrenales, Sistema Nervioso Central, ojos, piel, etc.

La presencia de metástasis ganglionales al momento de diagnosticar el tumor, se sitúan varias series alrededor de 40%, pero esta tendencia ha ido disminuyen-

do como consecuencia del diagnóstico precoz de este tipo de tumor.

VIII. TRATAMIENTO

El manejo del carcinoma prostático localizado lo constituye la prostatectomía radical, la radioterapia externa con altos porcentajes de sobrevida en 10 años que varían entre un 74 a 93% de los casos.

La manipulación hormonal en la forma de estrógenos, hormona Luteinizante (LH), anti-andrógenos y la orquitectomía, son frecuentemente utilizados como una medida paliativa en tumores avanzados y en tumores que ya han producido metástasis, particularmente para mejorar el severo dolor asociado en muchas ocasiones con la infiltración ósea, (9,24). Finalmente es importante recordar que la sensibilidad hormonal de los carcinomas prostáticos es variable, y que ésta es diferente entre tumores primarios y tumores metastásicos.



Aspecto microscópico de un carcinoma prostático que muestra una proliferación glandular formada por acinos de mediano y pequeño tamaño, constituidos por células claras que presentan pleomorfismo citonuclear así como invasión del estroma. Clasificación de Gleason: 3A+3C. Score6. Punción biopsia H.E.60X.



Mismo aspecto a mayor aumento, destacándose la proliferación glandular y el pleomorfismo de su componente citonuclear. Punción biopsia. H.E.150X.



Mismo aspecto a mayor aumento destacándose el hiperromatismo nuclear el atipismo nuclear y el adosamiento de los acinos glandulares tumorales. Punción biopsia H.E.300X.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Babain RJ, Mettlin C, Kane R, Murphy GP, Lee F, Drago JR, Chesley A: The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection project. *Cancer* 69, : 1195-1200, 1992.
- 2.- Bain GO, Koch M, Hanson J: Feasibility of grading prostatic carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 106:265-267, 1982.
- 3.- Bostwick DG: Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 102:531-537, 1994.
- 4.- Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP: The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 70 (suppl 1): 291-301, 1992.
- 5.- Cohen MB, Ljung BM: fine-needle aspiration biopsy of the prostate. *Pathol Annu* 26(PT2): 89-108, 1991.
- 6.- Colby FH: Cancer of the prostate. Results of total prostatectomy. *J. Urol* 69:797-806, 1953.
- 7.- Crepp MR, Oesterling JE: Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography. Their roles in diagnosing early prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 38:297-306, 1993.
- 8.- Chodak GW, Wald V, Parmer E, Watanabe H, Ohe H, Saitoh M: Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. *J. Urol* 135:951-954, 1986.
- 9.- Daneshgari F, Crawford ED: Endocrine therapy of advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 71 (suppl/3):1089-1097, 1993
- 10.- Dube VE, Farrow GM, Greene LF: Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *Cancer* 32:402-409, 1973.
- 11.- Ende W, Woods LP, Shelley HS: Carcinoma originating in ducts surrounding the prostatic urethra. *Am J Clin Pathol* 40:186-189, 1963.
- 12.- Esposti PL: Cytologic diagnosis of prostatic tumors with the aid of transrectal aspiration biopsy A critical review of 1110 cases and a report of morphologic and cytochemical studies. *Acta Cytol (Blatimore)* 10:182-186, 1996.
- 13.- Gittes RF: Carcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 324:236-245, 1991.
- 14.- Gittes RG: Carcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 324:236-245, 1994.
- 15.- Greene LF, Farrow GM, Ravits JM, Tomera FM: Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *J Urol* 121:303-305, 1979.
- 16.- Guinan P, Bush I, Ray V, Vieth R, Rao R, Batte R: The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *N Engl J Med* 303:499-503, 1980.
- 17.- Helpap B: Review of the morphology of prostatic carcinoma with special emphasis on subgrading and prognosis. *J Urol Pathol* 1:3-19, 1993.
- 18.- Holmes EJ: Crystalloids of prostatic carcinoma. Relationship to Bence-Jones crystals. *Cancer* 39:2073-2080, 1977.
- 19.- Jensen PE, Gardner WA Jr, Piserchia PV: Prostatic crystalloids association with adenocarcinoma. *Prostate* 1:25-30, 1980.
- 20.- Jewett JH, Bridge RW, Gray GF Jr, Shelley WM: The palpable nodule of prostatic cancer. *JAMA* 203:403-406, 1968.
- 21.- Kadow C, Gingell JC, Penry JB: Prostatic ultrasonography A useful technique? *Br J. Urol* 57:440-443, 1985.
- 22.- Keasse WS Jr, Seay TM, Thompson IM: The long-term risk of development of prostatic cancer in patients with benign prostatic hyperplasia. Correlation with stage

A1 disease. *J Urol* 150(5 Pt2): 1746-1748, 1993.

23.-Kopelson G, Harisiades L, Romas NA, Veenema RJ, Tannenbaum M: Periurethral prostatic duct carcinoma. *Cancer* 42:2894-2902, 1978.

24.-Labrie F:Endocrine therapy for prostate cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:845-872, 1991.

25.-Lyung BM, Cherrie R, Kaufman JJ: Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland. A study of 103 cases with histological followup. *J. Urol* 135:955-958, 1986.

26.-Mesonero CE, Oertel YC:Cells from ejaculatory ducts and seminal vesicles and diagnostic difficulties in prostatic aspirates. *Med Pathol* 4:723-726, 1991.

27.-Mettin C, Murphy GP, Ray P, Shanberg A, Toi A, Chesley A, Bobaian R, Badelament R, Kane RA, Lee F: American cancer society-national prostate cancer detection project. Results form multiple examinations using transrectal ultrasound, digital rectal examination, and prostate specific antigen. *Cancer* 7 (suppl 3): 891-898, 1993.

28.-Mostofi FK, Sisterhenn IA, Davis CJ Jr:A patho-

logist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 71 (Suppl 3): 906-932, 1993.

29.-Nadji M, Taber SZ, Castro A, Chu TM, Morales AR: Prostatic origin of tumors. An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 73:735-739, 1980.

30.-Papsidero LD, Croghan GA, Asirwatham J, Galta J, Abenzoza P, Englander L, Valenzuella L: Immunohistochemical demonstration of prostate-specific antigen in metastase with the use of monoclonal antibody F5. *Am J Pathol* 121:451-454, 1985.

31.-Purnell DM, Heatfield BM, Anthony RL, Trump BF: Immunohistochemistry of the cytoskeleton of human prostatic epithelium. Evidence for disturbed organization in neoplasia. *Am J Pathol* 126:384-395, 1987.

32.-Shevchuc MM, Romas NA, Ng PY, Tannenbaum M, Olsson CA: Acid phosphatase localization in prostatic carcinoma. A comparison of monoclonal antibody to heteroantiseria. *Cancer* 52:1642-1646, 1983.

33.-Stein BS, Vangore S, Peteren RO, Kendall AR: immunoperoxidase localization of prostate specific antigen. *Am J Surg Pathol* 6:553-557, 1982.

34.-Strahan RW: Carcinoma of the prostate. Incidence, origin, pathology, *J Urol*

89:875-890, 1963.

35.-Totten RS, heinemann MW, Hudson PB, Sproul EE, Stout AP:Microscopic diffe-rential diagno of latent carcinoma of the prostate. *Arch Pathol* 55:131-141, 1953.

36.-Thomas R, Lewis RW, Sarma DP, Coker GB, Rao MK, Roberts JA:Aid to accurate clinical-stagin-histopat-hologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 128:726-728, 1982.

37.-Warhol MJ, Longtine JA:The ultrastructural localiza-tion of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in hyperplastic and neoplastic human prostate. *J Urol* 134:607-613, 1985.

38.-Wernert N, Seitz G, Goebbels R, Dhom G:Immu-nohistochemical demonstration of citokeratins in the human prostate. *Pathol Res Pract* 181:668-674, 1986.

39.-Weyrauch HM:Sur-gery of the prostate. Philadelphia, 1959, WB Saunders Co.

40.-Zaridse DG, Boyle P, Smans M: International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 33:223-230, 1984.

NOTAS DE INTERES

X JORNADAS FARMACEUTICAS DE LA ESCUELA DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUEZ UREÑA (UNPHU)

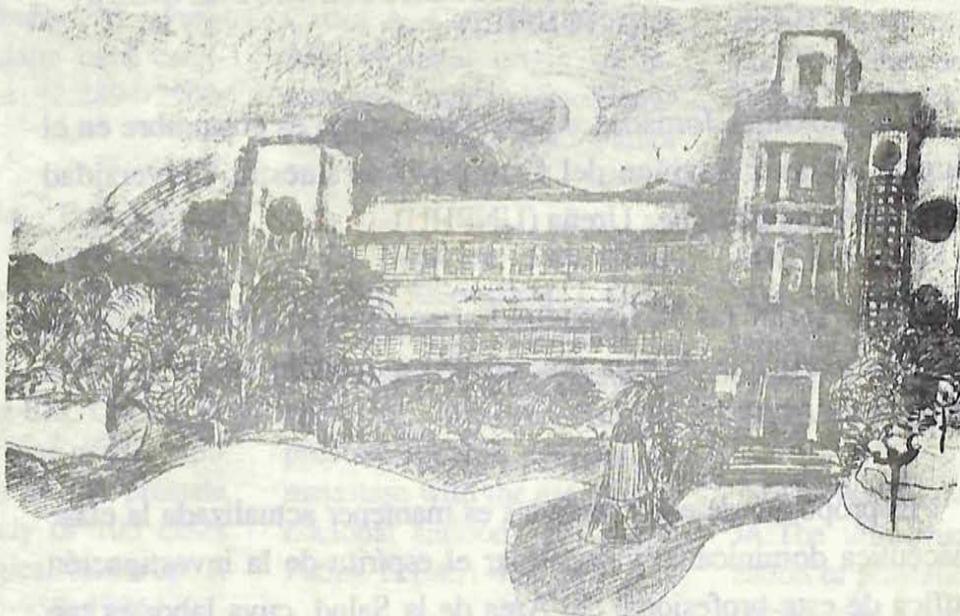
Las próximas Jornadas se celebrarán como es costumbre en el Auditorio Alvarez Saviñon del Campus II de nuestra Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

Estas serán las X Jornadas Farmacéuticas que organiza la Escuela de Farmacia de esta universidad y tendrán efecto los días 11,12 y 13 de Abril del 1997.

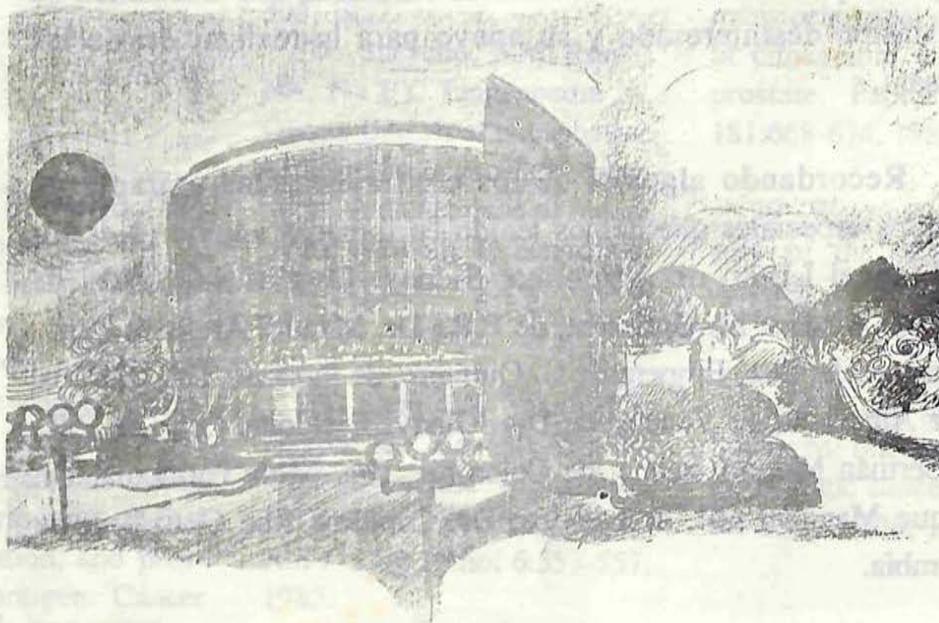
El propósito de estas Jornadas es mantener actualizada la clase farmacéutica dominicana, y fortalecer el espíritu de la investigación científica de este profesional del Area de la Salud, cuya labor es tan importante en la producción, análisis y manejo de los medicamentos. Así como su presencia y responsabilidad en la farmacia comunitaria y en la hospitalaria.

Estas Jornadas de la UNPHU, se han mantenido gracias a un equipo de profesores de la Escuela de Farmacia, que mantienen su entusiasmo desinteresado y su apoyo para la realización de las mismas.

Recordando algunos de los conferenciantes extranjeros invitados especiales que hemos tenido en jornadas anteriores están: Dr. Manuel Litter, de Argentina; Sidney Kaye M.S.C PhD., de U.S.A.; Dra. Luz M. Gutierrez, de P.R.; Dr. Manuel Arellano Parra, de Venezuela; Dra. Emperatriz G. Quintero, de Panamá; Dr. Asdrúbal Larez Albornoz, de Venezuela; Dra. Gladys Escalona, PhD. de P.R.; Dr. Germán Motta Lizcano, de Colombia; Dra. Nilda Fernícola; Dr. Enrique Manahat Gil, de México; Dr. Camilo Uribe González, de Colombia.



EDIFICIO ADMINISTRATIVO CAMPUS I



BIBLIOTECA CENTRAL CAMPUS II