

## EPIDEMIOLOGIA ȘI DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

**Conf. Dr. V. Ambert, Dr. T. Radu, Dr. T. Constantin**  
*Spitalul Clinic de Urologie „Prof. Dr. Th. Burghel“*

Conform datelor furnizate de Centrul de Statistică Medicală al Ministerului Sănătății Publice în anul 2001, numărul de cancere de prostată, diagnosticate „de novo“ în România (incidența), a fost de 1860 cazuri. În același an cancerul de prostată a fost principala cauză, înscrisă pe certificatul de deces a 1512 bărbați (6).

Atât incidența cât și mortalitatea înregistrează actual, în țara noastră, o curbă ascendentă, dar din rațiuni diferite. Astfel, dacă creșterea incidenței o putem asocia cu posibilitățile mai mari de diagnostic (alături de tușeul rectal, PSA-ul seric, ecografia transrectală) și cu o informare mai bună a populației, creșterea mortalității poate fi asociată, în continuare, cu stabilirea diagnosticului de CP în stadii tardive. Cu alte cuvinte, actual, protocolul de investigații propus de Asociația Română de urologie pentru diagnosticul CP într-un stadiu clinic care să permită aplicarea unei terapii radicale nu este respectat, nu numai de medicii de alte specialități, dar chiar de către unii urologi.

Aproape 75% din urologi și mai puțin de 35% din medicii de familie recomandă în mod curent dozarea PSA-ului seric, la pacienții peste 50 de ani, cu simptomatologie urinară joasă. O a doua cauză posibilă de nerespectare a protocolului ar fi lipsa din principalele centre universitare, a echipamentului tehnic necesar (ecograf cu transducer transrectal, în timp real și posibilitatea de puncție ecoghidată) pentru stabilirea diagnosticului.

Printre județele cu incidența anuală cea mai mare a CP (peste 70 de cazuri) se numără: Arad, Bacău, Neamț și Dolj. Județele în care se înregistrează cea mai scăzută incidență anuală a CP sunt: Covasna, Ialomița, Gorj și Satul Mare (6). În privința mortalității, județele în care se înregistrează cele mai puține decese anuale (sub 15 cazuri) sunt: Călărași, Ialomița, Sălaj și Tulcea. Cu peste 50 de decese înregistrate anual se află județele Iași și Timiș (6).

Municipiul București înregistrează cea mai mare incidență a CP cu 166 de cazuri nou diagnosticate anual, dar și cea mai mare mortalitate cauzată de această afecțiune, 221 cazuri anual (6).

În cadrul celor mai frecvente afecțiuni maligne ale sexului masculin, CP ocupă, în România, locul al

III-lea, după cancerul pulmonar (5937 cazuri/an) și cancerul gastric (2170 cazuri/an).

Asociația Română de Urologie și Consiliul Național al Prostatei recomandă ca fiecare bărbat cu vârsta de peste 50 ani să efectueze în fiecare an, un examen clinic complet, tușeul rectal (TR) fiind esențial și o dozare serică a PSA-ului.

Pentru bărbații cu risc crescut de CP (istoric familial de CP înregistrat la rude de gradul I-II) această verificare ar trebui să înceapă la 45 de ani. Dacă, la acești pacienți, valoarea PSA-ului seric este  $\leq 1$  ng/ml, determinarea poate fi făcută la 2 ani. Dacă PSA-ul are o valoare cuprinsă între 1-2,5 ng/ml, determinarea se va face anual, iar dacă PSA-ul are valori  $\geq 2,5$  ng/ml, puncția bioptică prostatică este indicată.

Riscul pacienților din această grupă crește de 2-5 ori pentru un singur caz și de 5-8 ori dacă au fost diagnosticate două sau mai multe cazuri de CP, printre rudele de gradul întâi. Riscul este mai crescut dacă aceste rude au fost diagnosticate la o vârstă tânără pare a fi în relație directă cu genele alele autosomal dominante. Această asociere se observă în doar 9% din toate CP, reprezentând însă 45% din cele ce apar la bărbații cu vârsta sub 55 de ani (1).

Printre factorii de risc ai CP, vârsta este unul dintre cei mai importanți. Conform datelor, în țara noastră, incidența CP crește exponențial cu vârsta. Astfel, 70% din CP sunt diagnosticate după vârsta de 65 de ani. De asemenea, incidența CP în stadiul asimptomatic crește o dată cu vârsta. Se apreciază că 60% din bărbații peste 70 de ani și 80% din cei aflați în decada a opta de viață, au CP histologic (2).

Cu toate că screening-ul cu ajutorul PSA-ului a diagnosticat CP la un număr important de bărbați tineri, afecțiunea continuă să fie considerată ca aparținând vârstnicilor.

Alți factori de risc, aflați într-o strânsă asociere cu apariția CP, sunt grăsimile alimentare și nivelul testosteronului seric. Este posibil ca nivelul grăsimilor alimentare să crească riscul de CP prin influențarea nivelului de testosteron. Testosteronul (T) este esențial pentru creșterea normală a prostatei și are un rol foarte important în fazele incipiente ale celor mai multe CP, relația

existentă între CP și T este evidențiată de faptul că, CP apare pe fondul scăderii valorilor T seric, iar CP cu grad înalt de diferențiere este însoțit, aproape totdeauna de valori scăzute ale T seric. Odată inițiat procesul de carcinogeneză prostatică, el va fi influențat în mod evident de androgeni și din acest motiv, într-o primă fază, se suprimă androgenii, iar pacienții cu CP confirmat au contraindicație de terapie substitutivă cu T. Studiile clinice au demonstrat că T seric nu activează focarele latente sau leziunile preneoplazice de CP (3).

O importanță deosebită trebuie acordată CP latent, academic, ocult, deoarece 14% din bărbații cu hipogonadism (vârsta medie 64 ani), care au PSA și TR normale sunt diagnosticați cu CP la puncție prostatică (4).

American Cancer Society arată că, dintre pacienții diagnosticați cu CP, în 2005 aproximativ 99% supraviețuiesc la 5 ani, 92% la 10 ani și 61% la 15 ani. Aproape 86% din toate CP diagnosticate în Statele Unite sunt în stadiul localizat. Supraviețuirea la 5 ani a acestor pacienți este de aproape 100%.

Din datele statistice furnizate de CNP (5), rezultă că, anual, în România, în clinicile și serviciile de urologie, sunt îngrijiți în medie un număr de peste 200 pacienți cu CP.

Numărul cazurilor nou diagnosticate cu CP, este în medie  $\geq 1.500$  cazuri pe an (1). În anul 2004, numărul cazurilor noi de CP diagnosticate în România a fost de 1921 cazuri (5).

În cadrul afecțiunilor maligne ale bărbatului matur, îngrijirile în serviciile și clinicile din România, CP ocupă locul al doilea, după tumorile vezicii urinare. Trebuie ținut cont însă că un număr important de cazuri de tumori vezicale aparțin sexului feminin. Dacă luăm în considerație acest fapt, CP poate ocupa primul loc. În monografia publicată în 1977 dedicată diagnosticului CP, E. Proca arată că 75% din pacienții cu CP au fost diagnosticați „într-un stadiu depășit, tratamentul fiind doar paliativ, iar la 7,8%, starea locală a descurajat orice tentativă terapeutică“.

Comparativ cu aceste date, în anul 2004 situația diagnosticului CP s-a schimbat, dar nu semnificativ, în România. Datele furnizate de Consiliul Național al prostatei (CNP) arată că, actual, diagnosticul CP în stadii avansate este stabilit la 68% din pacienți (5). Este evident că progresele făcute în ultimii aproape 40 de ani nu au fost pe măsura așteptărilor.

Principalele mijloace de diagnostic ale CP sunt:

- tușeul rectal;
- determinarea nivelului seric al antigenului specific prostatic;
- ecografia transrectală (ETR);
- puncția prostatică multiplă, ecoghidată transrectal (PEM).

**Tușeul rectal** este o explorare subiectivă ce depinde de experiența examinatorului. Dar chiar și pentru cei mai experimentați urologi această metodă are o sensibilitate scăzută, 57-68% și o specificitate de 44-98%, în diagnosticul CP.

Doar jumătate din CP pot fi diagnosticate cu ajutorul TR și din acestea aproape jumătate se găsesc, în momentul diagnosticului, în stadii avansate, fără resurse terapeutice curative.

TR subestimează stadiile localizat și local-avansat ale CP și are o valoare predictivă pozitivă foarte mică (9-12%) pentru pacienți cu PSA < 4 ng/ml. Carvalhal și col., arată faptul că într-un studiu cuprinzând 2.703 de pacienți cu PSA < 4 ng/ml, TR a diagnosticat CP astfel:

- în 5% dintre cazuri, la pacienții cu PSA între 0-1 ng/ml;
- 14% – pentru PSA cuprins între 1-2,5 ng/ml;
- 30% – pentru PSA cuprins între 2,5-4 ng/ml.

La valori scăzute ale PSA-ului seric, 9 din 10 biopsii prostatice, a căror indicație a fost stabilită pe baza TR, vor fi negative.

Studiile clinice au arătat că TR reprezintă o *barieră* pentru aproximativ 22% din pacienții ce se prezintă pentru prima oară la screening-ul pentru depistarea CP, fiind o metodă greu acceptată de pacienți. Din acest motiv, TR-ul nu este indicat în prima fază a screening-ului populațional pentru CP, deoarece scade semnificativ participarea crescând costurile și consumul de timp.

Cu toate acestea, TR rămâne o explorare de bază a examenului fizic standard. Datele obținute cu ajutorul TR, atunci când acesta este considerat *suspect*, pot fi utile în vederea explorării ecografice și a puncției prostatice.

**Nivelul seric al PSA-ului** s-a dovedit a fi singurul test non-invaziv cu cea mai mare sensibilitate în diagnosticul CP. Probabilitatea de existență a CP crește odată cu valoarea PSA-ului seric și poate atinge la 50% pentru valori de peste 10 ng/ml. Cu toate acestea, 25% din bărbații cu CP au valori sub 4 ng/ml ale PSA-ului seric.

Se poate vorbi deja de o *eră a PSA* în diagnosticul CP caracterizată prin:

- o scădere a vârstei medii a pacienților diagnosticați cu CP;
- procentul pacienților cu CP, aflați în stadiul metastatic, a scăzut de la 14,1-19,8% în perioada 1988-1989, la 3,3% în 1998 (7);
- valoarea PSA-ului în momentul diagnosticului a scăzut de la 11,8 ng/ml în 1990, la 6,3 ng/ml în 1998 (7);
- supraviețuirea la 5 ani, CP specifică, a crescut în perioada 1989-1998 astfel: 81,7% – 1988-1991; 92,5% – 1992-1994; 98,3% – 1995-1998 (7).

Actual, 97% din CP diagnosticate cu ajutorul screening-ului prin PSA sunt importante clinic [privitor la volumul și/sau gradul tumoral (19CA)].

Dacă urmărim incidența CP, în funcție de valorile PSA-ului seric, se poate concluziona că, pentru acest test, nu există valori limită (tabelul 1).

În țara noastră, introducerea în diagnosticul CP la începutul anilor '90 a PSA-ului seric și mai apoi a ecografiei transrectale cu puncție sextantă ecoghidată (ETR-PEM), a schimbat oarecum soarta acestor pacienți. S-a putut trece în sfârșit la aplicarea unui tratament cu viză curativă pentru CP.

Analiza datelor statistice, referitoare la diagnosticul CP arată că dozarea PSA-ului seric este posibilă și utilizabilă actual în toate centrele universitare din România, în timp ce ETR-PEM este aplicată doar în 25% dintre acestea.

Diagnosticul de certitudine al CP, puncția-biopsie prostatică se realizează actual prin puncționarea directă, ghidată digital în toate clinicile și serviciile de urologie, în timp ce puncția ecoghidată transrectal, poate fi efectuată doar în 50% din clinicile universitare (1).

Citodiagnosticul prin puncție aspirativă, este utilizat doar de 2 din cele 12 clinici (16,6%) care au răspuns unui chestionar inițiat de CNP (5).

Dacă dotarea tehnică necesară pentru diagnosticul CP are încă mari lacune, stabilirea unui algoritm investigativ optim, bazat în principal pe: TR, PSA și ETR-PEM se impune.

Problema care se ridică este dacă diagnosticul precoce al CP, într-o fază utilă din punct de vedere terapeutic, reprezintă un obiectiv spre care tindem atâta timp cât:

- nici un studiu nu a dovedit că diagnosticul precoce al CP, urmat de aplicarea tratamentului radical, ar scădea rata mortalității la acești pacienți;
- nu există metode care să reușească să deosebească între pacienții cu CP diagnosticat precoce, care necesită doar supraveghere și cele care să necesite intervenție agresivă.

În rezolvarea acestei dileme există în literatură argumente, cât și contraargumente.

Simpla înșirare a acestora are după părerea noastră două deficiențe majore:

- nu ar fi niciodată obiectivă, purtând totdeauna amprenta autorului;
- este didactică, dar nu este practică.

Există actual în România unele reticențe în privința utilității diagnosticului precoce al CP. Cu toate acestea, dacă CP este diagnosticat când este limitat la glandă, pacientul are o stare de sănătate bună, cu o speranță de viață de cel puțin 10 ani și actul operator este efectuat profesional, atunci:

**Tabelul 1**

*Incidența cancerului de prostată în funcție de valoarea PSA-ului seric*

PSA seric	Incidența CP
0-0,5 ng/ml	6,6%
0,6-1 ng/ml	10,1%
1,1-2 ng/ml	17%
2,1-3 ng/ml	23,9%
3,1-4 ng/ml	26,9%

- incontinența urinară este neglijabilă;
- potența poate fi tratată, dacă nu poate fi salvată;
- iar mortalitatea poate fi virtual inexistentă.

În lipsa unor factori de comorbiditate, până în prezent, nici o altă modalitate de tratament a CP nu s-a dovedit a asigura o așa de mare probabilitate de curabilitate sau de supraviețuire fără metastaze, decât prostatectomia radicală.

Luând în considerație toate acestea este necesar să ne întrebăm: Există actual o experiență practică semnificativă în tratamentul radical al CP, în România? (aproximativ 150 cazuri de prostatectomie radicală, efectuate în ultimii 5 ani, la noi în țară); *De ce avem încă așa de puține cazuri de CP diagnosticate în stadii localizate, cu indicație de tratament radical?*

Deși utilizate în clinicile universitare și în spitalele județene, atât PSA-ul cât și ETR nu au contribuit în mod semnificativ, la creșterea numărului de cazuri de CP diagnosticate în stadii localizate. Principalele explicații ar fi:

- lipsa unei selecții a pacienților investigați, utilizarea irațională, fără indicație corectă, a celor două metode (la pacienți prea vârstnici sau prea tineri);
- lipsa din protocol a puncției ecoghidate multiple 10-12 puncții (PEM) care să înlocuiască clasică puncție sextant;
- lipsa unor criterii clare, de apreciere a agresivității evolutive a CP diagnosticat.

Este unanim acceptată opinia că eforturile trebuie direcționate către identificarea formelor de CP semnificative, localizate la glandă, în așa fel încât prostatectomia radicală, să fie efectuată fără pierderea continenței și/sau a potenței, sau fără oricare altă afectare a calității vieții.

Accentul se pune pe identificarea CP la pacienții tineri, în faza în care tratamentul curativ este posibil. Dincolo de acest interval, întârzierea diagnosticului reduce speranța de viață a acestor pacienți.

Aceasta nu înseamnă că aceleași precauții nu vor trebui extinse și la pacienții vârstnici; la acești pacienți însă, prezența unor factori de comorbiditate (boli cardiovasculare) trebuie luată în calcul și alegerea tratamentului trebuie adaptată fiecărui caz în parte după o discuție cu pacientul asupra avantajelor și dezavantajelor acestuia.

În ultimă instanță, trebuie identificați acei pacienți care au șansa cea mai mare de a beneficia în urma aplicării metodelor și testelor de diagnostic precoce a CP.

Actual, diagnosticul CP este stabilit în proporție de peste 90% din cazuri de medicul urolog și în celelalte cazuri de oncolog. În ceea ce privește tratamentul, acesta este aplicat, în funcție de stadiul clinic al CP, atât de medicul urolog, dar și de oncolog sau radioterapeut.

Nu există în momentul de față un standard asupra ceea ce trebuie făcut pentru epuizarea tuturor eforturilor raționale în scopul diagnosticării CP. Acest fapt este ilustrat de apariția a numeroase ghiduri de diagnostic ale CP, fără să existe o părere unanim acceptată asupra a ceea ce este necesar să fie făcut.

Pacienții însă vor trebui informați că mijloacele de diagnostic ale CP nu sunt total inofensive.

În acest context, expunerea unei analize obiective a experienței din România din ultimii 15 ani, în domeniul diagnosticului CP, nu poate fi decât benefică pentru toți medicii urologi, medicii de familie sau de alte specialități, cei ce sunt interesați de îmbunătățirea diagnosticului CP și răspunzând de aplicarea, la nivel național, a protocoalelor de investigații (Ministerul Sănătății Publice) sau cei ce susțin financiar aceste programe (Casa de Asigurări de Sănătate). Nu în ultimul rând, această experiență poate fi utilă, din punct de vedere didactic, studenților în medicină, care doresc să-și lărgescă sfera cunoștințelor, rezidenților sau celor care, din diferite motive au nevoie de o informare documentată în acest domeniu.

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD et al** – Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc natl Acad Sci, USA*, 1992, S89; 3367-3371.
2. **Pienta KJ, Esper PC** – Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern med*, 1993, 118, 793-803.
3. **Morgentaler et al** – *JAMA*, 276, 1996.
4. **Sattar AA** – *JU ROL*, 1995.
5. **Ambert V** – Date statistice privind situația diagnosticului pentru cancerul de prostată în România. *Rez chestionar pub. Rev Prostată*, nr. 2, 2-4, 2000.
6. **Centrul de Calcul și Statistică Sanitară a Ministerului Sănătății Publice** – Date statistice privind cancerul de prostată, 2002.
7. **Epstein J et al** – Pathologic and clinical findings to predict extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *J Am Med Assoc*, 1995, 271, 368-374.