

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



## **CANCER DE PROSTATA: DETECCION PRECOZ, CLINICA Y DECISIONES DE TRATAMIENTO**

Dr. Pablo Troncoso Carrasco  
Instructor Asociado  
Depto. de Urología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

La información respecto a tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (APE) obtenida mediante estudios en animales y en series clínicas, señala que los cánceres de próstata siguen una curva de crecimiento exponencial, con un tiempo de duplicación constante. Si bien no se conoce exactamente el tiempo de duplicación, un período de 2 años se considera agresivo, mientras que uno de 4 a 5 años sería típico de los cánceres localizados dentro de la glándula. Esto es particularmente importante si se considera que una fracción significativa de tumores son detectados cuando se han extendido fuera de la próstata, después de un largo período de enfermedad subclínica. En esta etapa no existen actualmente tratamientos curativos, por lo que la única forma de prevenir la mortalidad por cáncer de próstata es detectar el tumor localizado, cuando aún está confinado a la glándula y es potencialmente curable.

### Anatomía patológica

La próstata adulta normal pesa 15 a 20 g y está dividida en cuatro zonas. La zona periférica constituye el 70% de la glándula y es el área palpada durante el tacto rectal. La zona central comprende el área en relación a los ductos eyaculadores y corresponde al 20% del tejido glandular. El 10% restante está formado por la zona de transición alrededor de la uretra y por el estroma fibromuscular anterior no glandular.

Un 98% de los cánceres corresponden a adenocarcinomas de los acinos prostáticos. En la zona periférica se originan un 68%, en la zona de transición un 24% y en la zona central un 8%. En la mayoría de los casos es posible demostrar más de un foco tumoral, con gran variedad de patrones histológicos, lo que dificulta la clasificación estos tumores según su diferenciación. Esta clasificación es importante, ya que la agresividad biológica del tumor está más relacionada al grado de desdiferenciación que al tamaño del tumor.

Actualmente el sistema más utilizado para evaluar el grado de diferenciación celular es el desarrollado por Gleason. Este esquema describe la diferenciación glandular y la relación de las glándulas al estroma. Al patrón histológico que caracteriza el área más grande del tumor se le asigna una puntuación del 1 al 5. Al segundo patrón más destacado también se le asigna una puntuación del 1 al 5. Las dos se suman obteniendo el score de Gleason, que representa:

- de 2 a 4, tumores bien diferenciados;
- de 5 a 7, moderadamente diferenciados,
- de 8 a 10, pobremente diferenciados.

La diseminación del cáncer de próstata se efectúa por extensión local y por las vías linfática y hematogena. La cápsula prostática actúa como una barrera física para el crecimiento del tumor hacia las estructuras vecinas. Un factor mayor relacionado a la extensión tumoral local es la localización inicial. Cánceres que comprometen originalmente el ápex o la base de la próstata presentan mayor probabilidad de extensión extracapsular, como consecuencia de la debilidad de la cápsula en esos sitios. Tumores que se originan en esas áreas se extienden precozmente hacia la unión prostatouretral, cuello vesical y vesículas seminales. El compromiso de estas últimas es un indicador de mal pronóstico, asociado a un 50% de pacientes con metástasis a distancia a los 5 años.

En la mayoría de los pacientes, la progresión de la enfermedad ocurre en forma secuencial desde la próstata hacia los ganglios linfáticos, huesos y otras estructuras alejadas. En orden de frecuencia, la diseminación linfática se distribuye en ganglios obturadores, iliacos internos, presacros y paraórticos.

Las metástasis óseas son la forma más común de metástasis hematógenas y se presentan en el 85% de los pacientes que mueren por esta enfermedad. En orden de frecuencia, se distribuyen a la pelvis, columna lumbar, fémur, columna torácica y costillas. Pulmón, hígado y glándulas suprarrenales son otros sitios descritos de metástasis viscerales y son indicadores de mal pronóstico. Las metástasis pulmonares son identificadas en la autopsia en alrededor de un 25% de los pacientes que fallecen de cáncer prostático, sin embargo clínica y radiológicamente se detectan en menos de un 6% de los casos. El compromiso pulmonar clásico aparece como una enfermedad difusa del intersticio, que puede ser interpretada erróneamente como fibrosis pulmonar.

### Formas de presentación

Durante los últimos años, fundamentalmente como consecuencia de la introducción del APE, se ha producido un cambio significativo en la presentación del cáncer prostático. Tradicionalmente, los pacientes se diagnosticaban en etapas avanzadas. Progresivamente, la enfermedad ha comenzado a detectarse en pacientes asintomáticos y con enfermedad localizada, motivando importantes controversias en su manejo.

En la mayoría de los pacientes con síntomas la enfermedad no se encuentra confinada al órgano. Estos enfermos se presentan con manifestaciones asociadas a metástasis a distancia (dolor óseo, compromiso general, anemia) o extensión local (hematuria, retención urinaria, compromiso obstructivo de la función renal).

Una población interesante la constituyen los pacientes con síntomas urinarios "obstructivos" y que no presentan anomalías sospechosas al tacto rectal. Hasta en un 10 a 20% de estos hombres se encuentra un cáncer (T1A) cuando son sometidos a tratamiento quirúrgico por hiperplasia prostática benigna.

La evaluación mínima de la próstata consiste en un tacto rectal (TR) y una determinación de APE. En clínica un APE no es sustituto para un tacto rectal. Como veremos más, adelante cada uno de estos exámenes detectará algunos cánceres y no necesariamente los mismos.

El mayor riesgo para desarrollar un cáncer de próstata es la edad. La enfermedad clínica es rara en hombres menores de 50 años y aumenta significativamente después de los 60 años. Focos microscópicos de cáncer se pueden encontrar en el 30% de los hombres mayores de 50 años y en el 70% de los mayores de 80 años. La recomendación actual es que todos los hombres mayores de 50 años debieran ser evaluados anualmente. Hombres con alto riesgo son individuos de raza negra o con historia familiar de cáncer de próstata, que deben comenzar la evaluación a los 40 años.

## DetECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

### **Tacto rectal**

Permite la palpación de la superficie posterior y lateral de la zona periférica, donde se originan la mayoría de los cánceres. Un tacto rectal alterado es una de las manifestaciones clásicas de un cáncer localizado y potencialmente curable, aun en los casos en que el antígeno prostático específico (APE) se encuentra en el rango normal. Se define como un tacto rectal alterado la palpación de asimetrías o cualquier área de aumento de consistencia en la próstata.

Aunque es un examen útil, su principal limitación es su falta de especificidad. Induraciones localizadas de la próstata pueden ser también producidas por zonas focales de hiperplasia benigna, cálculos prostáticos, prostatitis y operaciones o biopsias prostáticas previas. Una recopilación reciente de varias series, que incluyó a más de 4.000 hombres, demostró cáncer sólo en un 39% de los pacientes con un examen alterado. Como es de suponer, el grado de anormalidad se relaciona con el valor predictivo positivo del examen; induraciones marcadas de la próstata corresponden a un cáncer en más del 80% de los casos.

Por otro lado, es necesario tener presente que un porcentaje significativo de enfermos con cáncer prostático tiene un tacto rectal normal.

### **Antígeno prostático específico**

Es el examen más sensible para la detección precoz de cáncer de próstata. Aproximadamente un tercio de los hombres con APE  $\geq 4$  ng/ml tienen un cáncer, y el riesgo incrementa a más del 60% en los hombres con APE  $\geq 10$  ng/ml. El uso combinado del APE y el tacto rectal permite el diagnóstico de cáncer localizado en más del 60% de los casos. Este examen también ha mostrado utilidad en la etapificación tumoral y en la evaluación de la respuesta al tratamiento (ver etapificación).

Sin embargo, el APE no es un marcador perfecto, ya que también puede elevarse en condiciones patológicas benignas de la próstata, como hiperplasia benigna, infartos prostáticos y prostatitis. Por otro lado, el APE no se encuentra necesariamente elevado en

hombres con cáncer prostático y existe una importante sobreposición de valores entre pacientes con hiperplasia benigna y cáncer localizado.

Por su prevalencia y distribución etaria, la hiperplasia benigna constituye el principal diagnóstico diferencial del cáncer prostático localizado. Aproximadamente un 25 a 30% de los hombres con hiperplasia benigna tienen concentraciones de APE entre de 4 y 10 ng/ml, rango que ha sido denominado la zona gris. Por otro lado alrededor de un 20% de hombres con diagnóstico de cáncer prostático tienen valores de APE < de 4 ng/ml. Utilizando un rango de referencia de 0 a 4 ng/ml se ha comunicado una sensibilidad de 68 - 80% y una especificidad de 49 - 90% para distinguir entre hiperplasia benigna y cáncer localizado.

En un intento por mejorar la utilidad clínica del APE en el diagnóstico del cáncer localizado se han propuesto varios métodos. Algunos de estos se describen a continuación.

**Rangos de referencia de APE específicos por edad.** Estudios recientes han establecido que el APE aumenta progresivamente con la edad del paciente. En consecuencia, se ha sugerido que ajustar los rangos de referencia de acuerdo a la edad permitiría incrementar la detección de cáncer en los hombres jóvenes y disminuir la detección en hombres viejos con tumores de menor significado clínico. Algunos de los rangos de referencia recomendados por edad se resumen en la Tabla 1.

<i>TABLA 1. RANGOS DE REFERENCIA DE APE POR EDAD</i>			
<b>Edad (años)</b>	<b>Oesterling <sup>a</sup></b>	<b>Dalkin <sup>b</sup></b>	<b>DeAntoni <sup>c</sup></b>
40 - 49	2,5	-	2,4
50 - 59	3,5	3,5	3,8
60 - 69	4,5	5,4	5,6
70 - 79	6,5	6,3	6,9

<sup>a</sup>) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG and cols. Serum PSA in a community-based population of healthy men: Establishment of age specific reference ranges. JAMA 1993; 270: 860

<sup>b</sup>) Dalkin BL, Ahman FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostate cancer. J Urol 1993; 150: 1837.

<sup>c</sup>) De Antoni BL, Ahman FR, Kopp JB. Age and race specific reference ranges for PSA from a large community-based study. Urol 1996; 48: 234.

La utilidad de este método, sin embargo, parece ser marginal. Series recientes muestran que permite un incremento en el diagnóstico precoz de cáncer de solo un 3% en pacientes menores de 60 años. Además, con el empleo de un punto de corte > de 4 ng/ml en los

mayores de 60 años no se diagnostica una proporción significativa de tumores localizados que se beneficiarían de tratamiento radical (13,14).

La mayoría de los autores recomienda actualmente utilizar referencias por edad sólo en la población joven y mantener el corte en 4 ng/ml para los mayores de 60 años. Existen diferencias importantes en los puntos de corte de acuerdo a la raza. La población negra requiere rangos claramente más estrechos

**Densidad.** Es la relación entre la concentración sérica del APE y el volumen prostático determinado por ecografía transrectal (APE/Vol). Se considera normal una densidad menor o igual a 0,15. El fundamento radica en estudios que han mostrado que el APE se eleva 10 veces más por cada gramo de tejido canceroso, que por cada gramo de tejido benigno. La principal desventaja de este método es un margen de error significativo en la medición del volumen prostático y la dificultad de la ecografía en establecer diferencias entre tejido epitelial y estroma.

En series recientes, la densidad del APE no ha demostrado mejorar la detección precoz del cáncer en comparación al nivel total del APE. Recientemente se ha introducido el concepto de densidad del APE ajustado al volumen de la zona de transición, el que está basado en que la hiperplasia benigna de la próstata se origina casi exclusivamente de la zona de transición. De este modo, los cambios del nivel de APE causados por la hiperplasia benigna debieran corresponder proporcionalmente al volumen de la zona de transición calculado por ecografía. Aunque este método puede ser más preciso en la detección de cáncer, la medición del volumen de la zona de transición está sujeta al menos a la misma variabilidad que la medición del volumen prostático total.

**Velocidad.** Se refiere al cambio del APE en el tiempo. En los estudios de envejecimiento de Baltimore se pudo definir como normal un incremento anual de 0,75 ng/ml o menos en pacientes mayores de 50 años y que correspondería al aumento de volumen prostático "benigno" en el tiempo. Con este punto de corte en pacientes con APE inicial < de 4 ng/ml, se obtiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 66% en la detección del cáncer. Si bien la velocidad parece ser un método útil, su uso óptimo no está claramente definido. Parece ser potencialmente de mayor beneficio en hombres con APE dentro del rango "normal" que se está elevando progresivamente desde la primera determinación.

Una de las limitaciones del uso práctico de las determinaciones seriadas de APE es la variabilidad intraindividual, estimada en alrededor de un 15%. Además, las muestras deben efectuarse en condiciones y laboratorios similares, para evitar variaciones que puedan alterar adicionalmente el valor diagnóstico del examen.

**Formas moleculares del APE.** El APE sérico existe en diferentes formas moleculares, incluyendo APE libre y el APE unido a alfa 1 antiqumiotripsina. Se ha podido establecer que los pacientes con cáncer tienen una menor proporción de APE libre que los pacientes con hiperplasia benigna. Al utilizar la proporción APE libre/APE total (APE libre + unido) esta diferencia es aún más significativa, especialmente en los pacientes con APE total en rango de 3 a 10 ng/ml (rango reflejo o zona gris). En este rango, un punto de corte de APE libre/APE

total < a 15-25% permitiría aumentar el diagnóstico entre cáncer e hiperplasia benigna en un 21%, con una sensibilidad del 90%.

**Fosfatasas ácidas prostáticas.** Antes de la incorporación del APE, se utilizó frecuentemente como marcador de cáncer prostático. Actualmente su utilidad está restringida al diagnóstico de la enfermedad metastásica, en la que su especificidad parece ser mayor que la del APE. No tiene valor en el diagnóstico precoz del cáncer.

### **Ecografía transrectal**

El cáncer aparece característicamente como una zona hipoecoica. Aunque es el estudio radiológico de la próstata más común, tiene un bajo índice de detección precoz. Además, su especificidad no supera el 20%, lo que la hace poco efectiva como examen aislado en ausencia de anormalidades en el APE o tacto rectal. Su uso principal está en servir de guía de la biopsia de la glándula, pues ha demostrado ser superior a la biopsia dirigida digitalmente. La aguja de la biopsia se puede guiar en la pantalla del ecógrafo mediante un sistema acoplado al transductor ultrasónico.

### **Biopsia**

Es esencial para establecer un diagnóstico y está indicada cuando se encuentra un nivel de APE o un tacto rectal alterados. Sólo debe indicarse cuando existe la intención de realizar un tratamiento. Un ejemplo característico de lo anterior es un paciente con sobrevida muy limitada por la edad o por la comorbilidad asociada y sin síntomas de metástasis de cáncer prostático, en quien en la eventualidad de tener indicación de biopsia no se va efectuar ningún tratamiento. Algunas de las indicaciones para efectuar una biopsia se resumen en la Figura 1.

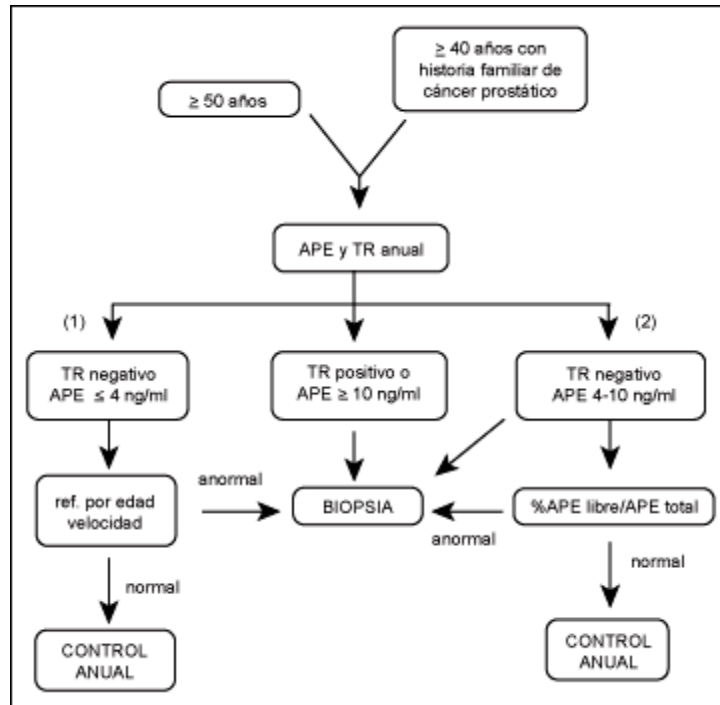


Figura 1: Recomendaciones para la detección precoz del cáncer de próstata.

(1) Aproximadamente un 20% de los pacientes con cáncer prostático tienen niveles de APE  $\leq 4$  ng/ml, por lo que el diagnóstico en este grupo requiere un alto índice de sospecha. Se recomienda considerar la velocidad de incremento anual del APE y los rangos de referencia por edad en los  $< 60$  años.

(2) En este grupo existe una proporción significativa de pacientes con hiperplasia benigna. Aunque en la mayoría de los casos se indica la biopsia, algunos recomiendan utilizar la proporción APE libre/total para indicar el estudio histológico. Muy ocasionalmente la densidad del APE puede ser un parámetro útil en este grupo.

La biopsia se puede efectuar por vía transperineal o transrectal. Esta última modalidad es la más utilizada actualmente, ya que permite un muestreo más preciso, especialmente cuando se realiza bajo ecografía.

La biopsia estándar se practica con una aguja automática e incluye una serie de muestras por sextantes (muestras de la base, centro y ápice prostático en ambos lóbulos) y de cualquier lesión palpable o visible en la ecografía.



Una serie de biopsias negativas no es suficiente para excluir la presencia de cáncer. En los casos en que el diagnóstico no se ha establecido y la elevación del APE persiste, o el tacto rectal continúa siendo sospechoso, se recomiendan al menos tres series de biopsias consecutivas. Si aún no se ha hecho un diagnóstico, los pacientes se deben controlar cada 6 meses para repetir las biopsias si el APE o el tacto rectal muestran alguna variación significativa.

La biopsia transrectal es un procedimiento habitualmente bien tolerado y se efectúa sin anestesia. Las complicaciones son poco frecuentes si se tiene la precaución de preparar adecuadamente al paciente para el procedimiento. La preparación incluye enemas, antibióticos profilácticos y la suspensión de medicamentos anticoagulantes. En una revisión de 500 biopsias consecutivas efectuadas por nuestro grupo, la morbilidad general del procedimiento fue de un 1,6% comprendiendo alzas térmicas transitorias, retención urinaria y hematuria.

### Etapificación clínica

De todos los factores pronósticos, la extensión anatómica de la enfermedad es el indicador más importante de sobrevida. El tratamiento local, independientemente de su eficacia no podrá curar a un paciente con metástasis.

Como en otros cánceres, la etapificación actual en cáncer de próstata incluye la extensión local del tumor primario (T), el compromiso linfático regional (N) y las metástasis a distancia (M). Este esquema fue introducido en 1992 por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y ha reemplazado el sistema tradicional A,B,C,D de Whitmore-Jewet. Aunque es un sistema susceptible de ser perfeccionado, esta categorización es práctica en el manejo de los pacientes y en investigación clínica. Los elementos considerados en la clasificación TNM se presentan en la Tabla 2.

<i>TABLA 2. CLASIFICACION TNM (AJCC/UICC-1992)</i>					
<i>Tumor primario (T)</i>		<i>Ganglios linfáticos regionales</i>		<i>Metástasis (M)</i>	
<i>TX</i>	Tumor no puede ser evaluado	<i>NX</i>	Ganglios no pueden ser evaluados	<i>MX</i>	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
<i>T0</i>	Sin evidencia de tumor	<i>N0</i>	No hay evidencia de metástasis ganglionares	<i>M0</i>	Sin metástasis a distancia
<i>T1</i>	Tumor no palpable	<i>N1</i>	Metástasis en sólo un ganglio linfático < 2 cm	<i>M1</i>	Metástasis a distancia
<i>T1a</i>	Hallazgo histológico			<i>M1a</i>	sin compromiso linfático regional

	incidental en < 5% del tejido resecado				
T1b	Hallazgo histológico incidental en > 5% del tejido resecado			M1b	metástasis óseas
T1c	Tumor identificado por biopsia (pe., por APE elevado)			M1c	metástasis en otros sitios
T2	Confinado a la próstata ( <sup>1</sup> )	N2	Metástasis en un solo ganglio linfático >2 y < 5 cm o múltiples metástasis linfáticas <5 cm		
T2a	compromete 1/2 lóbulo o menos				
T2b	compromete más de 1/2 lóbulo				
T2c	compromete ambos lóbulos				
T3	Tumor se extiende a través de la cápsula prostática ( <sup>2</sup> )	N3	Metástasis linfáticas > 5 cms		
T3a	compromiso unilateral				
T3b	compromiso bilateral				
T3c	compromiso de vesículas seminales				
T4	Tumor fijo o compromiso de estructuras vecinas				
T4a	compromiso de cuello vesical, esfinter externo o recto				
T4b	tumor fijo a la pared pelviana o músculos elevadores del ano				

<sup>1</sup>. Tumores no palpables o visibles en ecografía transrectal pero encontrados en uno a ambos lóbulos por biopsia son clasificados como T1c.

<sup>2</sup>. Invasión de la cápsula prostática pero sin traspasarla es clasificado como T2

T1 representa un cáncer no detectado por tacto rectal y está subdividido en tres grupos. T1a y T1b son tumores en general pequeños, encontrados en especímenes de operaciones por hiperplasia prostática benigna, por ejemplo en una resección trasuretral (RTU). T1c es un tumor diagnosticado por una biopsia realizada por un nivel de APE elevado.

T2 es un tumor palpable pero confinado a la próstata. T2a es un nódulo único que compromete parte de un lóbulo y está rodeado por tejido normal a la palpación. T2b compromete la mayor parte de un lóbulo y T2c ambos lóbulos. Esta categoría clínica es frecuente, ya que en la mayoría de los enfermos los tumores son multifocales.

T3 es un tumor palpable que se extiende fuera de la próstata sin comprometer órganos vecinos y T4 representa esta extensión local. Las categorías N y M describen la extensión a los ganglios y a distancia.

## **Evaluación de la extensión local del tumor**

El tacto rectal continúa siendo el examen más utilizado para determinar la extensión local del tumor. Su principal limitación está en la evaluación del compromiso extracapsular, especialmente si se considera que en la mayoría de los casos éste es microscópico y por lo tanto no palpable. Es un excelente instrumento de apreciación volumétrica en la detección de nódulos únicos (T2a) pero es muy poco preciso al evaluar volúmenes tumorales mayores (T2b).

En algunos casos, la ecografía transrectal con biopsias dirigidas puede confirmar la extensión extracapsular del tumor. Sin embargo, este último es un examen claramente operador-dependiente, difícil de interpretar y parece ser sólo marginalmente superior al tacto rectal, rara vez entrega información suficiente para excluir un paciente de cirugía radical. No obstante, asociada a biopsias de la próstata por sextantes, permite evaluar la extensión intraprostática del tumor. El carácter multifocal del cáncer de próstata es un hecho reconocido, en muchos casos la biopsia sistemática permite confirmar más de un foco tumoral intraglandular no palpable. No está claro sin embargo, si estos pacientes deban categorizarse en un grupo diferente o de peor pronóstico (Tabla 2). Algunos trabajos recientes señalan que es posible relacionar la proporción de tumor encontrado en la biopsia con la extensión extracapsular.

En grandes grupos de pacientes los niveles de APE se correlacionan razonablemente con la extensión local del tumor. Sin embargo, esta correlación es pobre en el paciente individual, existiendo una sobreposición importante en los valores de APE asociados a diferentes etapas. En general niveles de APE entre 10-20 ng/ml se relacionan con frecuencia a extensión extracapsular. Aunque el APE por sí mismo no es un indicador preciso de la etapa tumoral, como veremos más adelante puede ser útil para orientar el uso de algunos exámenes de la etapificación.

La tomografía axial computada (TAC) tiene un valor muy limitado para evaluar la extensión local. No es capaz de identificar la extensión microscópica y con frecuencia interpreta inadecuadamente los artefactos producidos por la biopsia. Además y como consecuencia de los programas de detección precoz, las metástasis linfáticas son habitualmente microscópicas o de tamaño muy pequeño, por lo que no son identificadas por TAC. En el grupo de pacientes con tumores pequeños y con APE < 10 ng/ml, que son potencialmente curables con cirugía radical, el rendimiento de este examen es tan bajo que rara vez es utilizado.

La resonancia nuclear magnética en sus modalidades de superficie o endorrectal entrega escasa información adicional sobre extensión local. Es un examen caro y en la mayoría de los casos innecesario, especialmente en el grupo de pacientes con lesiones pequeñas. Su uso principal en cáncer de próstata está en la evaluación de metástasis óseas en los casos dudosos.

### **Evaluación del compromiso linfático regional**

La mejor forma de evaluar el compromiso de ganglios linfáticos regionales es la resección quirúrgica para estudio histológico. El procedimiento incluye los ganglios obturadores e iliacos, que se comprometen con mayor frecuencia porque constituyen la primera barrera linfática regional. Generalmente esta etapa diagnóstica esencial se efectúa como procedimiento abierto asociado a la cirugía radical. También existe experiencia en la linfadenectomía laparoscópica, especialmente en pacientes que no van a ser sometidos a prostatectomía radical.

La frecuencia de compromiso ganglionar se relaciona con el volumen y grado histológico del tumor y con el nivel de APE preoperatorio. Mientras un 10% de los pacientes con índice de Gleason <5 tienen metástasis ganglionares, más de un 70% de los tumores con Gleason >9 tienen invasión linfática al momento del diagnóstico. Las metástasis linfáticas están presentes en menos del 10% de los pacientes con APE < 10 ng/ml.

Hemos señalado las limitaciones de los estudios radiológicos en la evaluación del compromiso linfático regional. Esto es especialmente válido si se considera que en un número progresivamente mayor de cánceres con metástasis ganglionares el compromiso es microscópico.

### **Metástasis a distancia**

El cáncer de próstata tiene una especial predilección por las metástasis óseas. Sólo excepcionalmente se presentan metástasis viscerales en ausencia de compromiso óseo. El estudio radiológico convencional tiene un rendimiento bajo en la detección de metástasis óseas, ya que para ser visibles se requiere que una porción significativa de hueso esté comprometida. La cintigrafía con Tc99 es el examen de elección, por su mayor sensibilidad, ya que puede detectar lesiones hasta 6 meses antes que aparezcan en la radiografía simple. Este examen también sirve para estratificar a los pacientes con metástasis en riesgo de progresión. La enfermedad limitada al esqueleto axial y con un número pequeño de lesiones

está asociada a una mejor supervivencia. Otra utilidad es la monitorización del tratamiento en el paciente con enfermedad avanzada.

La cintigrafía no es un examen específico. Resultados positivos pueden presentarse en cualquier área de hueso con mayor actividad metabólica, incluyendo sitios de inflamación osteoarticular y cicatrices de fracturas, que son comunes en el grupo de edad de estos pacientes. Una cintigrafía positiva con lesiones múltiples del esqueleto axial es generalmente diagnóstica. Cuando muestra áreas aisladas de hipercaptación se debe excluir la presencia de otro tipo de lesiones por radiografía convencional, resonancia nuclear magnética y eventualmente biopsia del sitio afectado.

Información reciente sugiere que el rendimiento del examen en hombres con APE < 10 ng/ml es extremadamente bajo. Incluso con APE < 20 ng/ml no se detectan más de un 2% de metástasis óseas, siendo mucho más frecuentes en estos casos las lesiones inflamatorias (27). De esta manera, la cintigrafía ósea no parece ser un examen absolutamente necesario en la estadiación de todos los pacientes.

### Consideraciones para el tratamiento del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una enfermedad de evolución característicamente heterogénea. Algunos tumores son muy pequeños, bien diferenciados y confinados a la glándula. Una fracción de estos puede comportarse como carcinomas "indolentes," similares a los encontrados frecuentemente en autopsias y probablemente nunca constituirán una enfermedad clínica. Otros son de mayor tamaño, más indiferenciados o más extensos. Estos cánceres con mayor probabilidad se extenderán localmente o presentarán metástasis, llevando eventualmente a la muerte del paciente.

Esta variabilidad en el comportamiento del cáncer de próstata ha sido una fuente permanente de controversias en el manejo de esta enfermedad. Se ha sugerido, por ejemplo, un gran rango de opciones terapéuticas para tratar el cáncer localizado en el paciente individual. Como se revisará en la sección de tratamiento, estas opciones incluyen observación, terapia quirúrgica radical y radioterapia local.

Desafortunadamente, las series con diferentes modalidades terapéuticas no son absolutamente comparables. Un problema mayor es que las series clínicas requieren un seguimiento prolongado, mayor a 10 ó 15 años, ya que una proporción significativa de pacientes fallecen por el cáncer después de los 10 años. Algunas series incluyen un número significativo de pacientes más viejos, con tumores bien diferenciados que tienden a presentar una evolución favorable independientemente del tratamiento efectuado. Por otro lado, muchos pacientes viejos fallecen por enfermedades intercurrentes, por lo que la mortalidad específica por cáncer de próstata resulta difícil de evaluar.

En términos generales, los factores principales en los cuales se basan las opciones terapéuticas dependen de la edad y las condiciones médicas del paciente y la etapa y grado de diferenciación del tumor. No parece razonable ofrecer observación a un paciente joven con un tumor localizado moderadamente a mal diferenciado. Tampoco parece ser una buena

opción el tratamiento quirúrgico radical en un paciente viejo con una expectativa de vida corta por su edad y condiciones médicas asociadas. Una población importante de enfermos se distribuyen en estos dos extremos.

### Referencias escogidas

1. McNeal JE: Zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2 : 35 - 29.
2. Spring WB, Alden MW: Evaluation of needle biopsy in the diagnosis of prostatic carcinoma. *Can Med Assoc J* 1954; 70: 179 - 181.
3. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG and cols: Serum PSA in a community-based population of healthy men: Establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860 - 864.
4. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT and cols: Selection of optimal prostate-specific antigen cutoffs for early detection of Prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2037 - 2042.
5. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL and cols: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214 - 1220.
6. Martínez L, Bengio R, Rosemberg H y cols: Resultados de 500 biopsias prostáticas transrectales. *Rev Chil Urol* 1995; 60: 60 - 64.
7. Partin AW, Carter HB, Chan DW and cols: Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747 - 752.
8. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe H: The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993; 269: 57 - 60.