

Antígeno Prostático Específico y Detección Precoz de Cáncer Prostático

[Dr. Cristián Ramos G.](#)

[Departamento de Urología. Clínica Las Condes](#)

Antecedentes

En Estados Unidos el cáncer prostático es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado (95,1 nuevos casos por 100.000), y ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer en el hombre (1). Estadísticas mundiales lo ubican en el sexto lugar de importancia en términos de incidencia (2).

En Chile sólo se dispone de cifras de mortalidad según las cuales ocuparía el tercer lugar entre las causas de muerte por neoplasias malignas, desconociéndose su incidencia (3). Programas de "screening" utilizando antígeno prostático específico (APE) efectuados tanto en Estados Unidos como en Europa han reportado tasas de detección de alrededor del 3% (4,7); sin embargo, en programas realizados en nuestro medio la detección ha sido menor (3).

Existen tres formas para disminuir la mortalidad por una determinada enfermedad: disminuir la incidencia, mejorar el tratamiento y facilitar la detección precoz. Disminuir la incidencia requiere entender claramente la etiología de la enfermedad, la cual en el caso del cáncer prostático continúa siendo desconocida.

En relación con el tratamiento, a pesar de importantes avances en la técnica quirúrgica y en las técnicas de radioterapia que han significado una disminución en la morbilidad, la causa de muerte más común continúa siendo la enfermedad metastásica hormonorefractaria, y aun cuando se está llevando a cabo una intensa investigación en esta área, sus resultados no serán conocidos sino hasta dentro de varios años. Por lo tanto, parece poco probable que los esfuerzos en investigación acerca de nuevas estrategias terapéuticas para esta etapa de la enfermedad muestren resultados eficaces en el corto plazo.

Por último, la tercera opción es mejorar la detección precoz aumentando de esta manera la proporción de hombres con enfermedad curable al momento de diagnóstico.

El APE es actualmente el más importante de todos los marcadores tumorales y ha sido utilizado en todos los aspectos del manejo del cáncer prostático, incluyendo diagnóstico, etapificación, seguimiento y monitorización post-tratamiento. Su uso masivo en detección precoz que comenzó a mediados de los ochenta en Estados Unidos se tradujo en un marcado incremento en la incidencia de la enfermedad que alcanzó su punto máximo a comienzos de los '90, para luego estabilizarse en un nivel más bajo pero aún significativamente más elevado que antes de su introducción (2).

El APE es una glicoproteína producida solamente por las células epiteliales prostáticas, su peso molecular es 30.000 D y su composición (240 aminoácidos, 7% de hidratos de

carbono) es muy similar a las proteasas de la familia de las calicreínas. Su función fisiológica es la licuefacción del coágulo seminal. La concentración más alta de APE en el organismo se encuentra en el lumen de las glándulas prostáticas. Se piensa que la membrana basal de éstas glándulas, el estroma, la membrana basal capilar y las células endoteliales capilares actuarían como barreras entre el lumen prostático y el capilar, y en consecuencia prevendrían el paso de APE al torrente circulatorio. Este proceso se vería facilitado en ciertas condiciones patológicas que alterarían la continuidad de estas barreras como pueden ser: cáncer, hiperplasia prostática benigna, o procesos inflamatorios de la glándula, aumentando de esta manera el nivel sérico de APE (8).

Efectos del "Screening" en la epidemiología del cáncer prostático

En Estados Unidos, la introducción del APE como herramienta de detección precoz parece ser al menos parcialmente responsable de la disminución de la incidencia de enfermedad metastásica y de la mortalidad. Pero probablemente la evidencia más sólida de la influencia del APE sobre la mortalidad por cáncer prostático ha sido recientemente reportada en la región del Tyrol, Austria, en que se observa un 42% de disminución en la mortalidad desde 1993, fecha en que se comenzó a realizar "screening" con APE en esa región del país (9).

Por otra parte, se ha observado una significativa migración hacia estadios patológicos inferiores con un incremento de los tumores órgano-confinados, y por lo tanto un importante aumento en la proporción de pacientes con tumores diagnosticados en etapas más tempranas de su evolución (10).

Basado en esta evidencia, la *American Cancer Society* ha recomendado que APE y TR sean ofrecidos anualmente comenzando a los 50 años a hombres con una expectativa de vida mayor de 10 años. En aquellos hombres con factores adicionales de riesgo, como por ejemplo antecedente familiar de cáncer prostático, o raza negra recomienda comenzar a los 45 años. Según las mismas recomendaciones debería además informarse a los pacientes acerca de los beneficios y limitaciones del examen (11).

¿Cuál es el valor normal de APE?

Un nivel sérico de APE mayor de 4 ng/ml es considerado anormalmente elevado. Este valor es generalmente usado como punto de corte para la indicación de biopsia, diagnosticándose cáncer en más de un tercio de los pacientes con APE mayor a 4,0 ng/ml ya sea en la biopsia inicial o en las siguientes (4,5). Sin embargo, el estudio de los especímenes quirúrgicos de los pacientes sometidos a prostatectomía radical muestra que el cáncer se ha extendido más allá de la cápsula prostática en un tercio de los hombres con niveles séricos de APE entre 4 y 10 ng/ml y en más de la mitad de aquellos con APE mayor de 10 ng/ml (8). Esto significa que en estos rangos de APE se está llegando tarde en una importante proporción de pacientes, comprometiéndose las posibilidades de curación.

Varios estudios han sugerido que bajar el punto de corte podría ser beneficioso. Resultados de tres programas de "screening" en grandes poblaciones, dos en Estados Unidos y uno en Europa, coinciden en reportar un 20% de detección de cáncer en valores de APE entre 2,5 y 4,0 ng/ml. La gran mayoría de estos tumores son clínicamente significativos y se detecta una mayor proporción de tumores órgano-confinados (6,13,15). Esto ha llevado a que la *American Cancer Society* incluya en sus recomendaciones para "screening" de cáncer prostático que si el APE es mayor de 2,5 ng/ml la biopsia debería ser considerada (11).

Defectos del APE

A pesar de su enorme importancia como marcador tumoral, el APE no es perfecto y su principal defecto es el alto porcentaje de falsos positivos, es decir su baja especificidad. Esto lleva a que un significativo número de hombres sin cáncer (en general portadores de hiperplasia prostática benigna o "adenoma"), sean sometidos a biopsias innecesarias y por consiguiente expuestos a las molestias y morbilidad propias del procedimiento. En este sentido se han descrito que la velocidad de APE (incremento del nivel sérico de APE en el tiempo) (16), densidad de APE (que lo relaciona con el volumen

prostático)(17), porcentaje de APE libre (se ha descrito que la fracción libre del APE se encuentra disminuida con mayor frecuencia en los cánceres) (18), y más recientemente HK-2 (kalicreína humana-2, no disponible para uso en la práctica clínica) podrían aumentar la especificidad del APE y por lo tanto reducir el número de biopsias innecesarias.

En conclusión, el APE constituye junto al tacto rectal la herramienta de mayor valor para el diagnóstico precoz del cáncer de la próstata. Existe creciente evidencia que indica un porcentaje importante de cánceres pueden ser diagnosticados en niveles de APE menores que 4,0 ng/ml (entre 2,5 y 4,0 ng/ml). Además, en estos niveles bajos de APE generalmente considerados "normales", es posible diagnosticar una mayor proporción de tumores "órgano-confinados".

Un determinado nivel sérico de APE más que ser "normal" o "anormal" indica una probabilidad de tener cáncer que debe ser analizada en el contexto del paciente individual.

Bibliografía

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. "Cancer Statistics". *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
2. Parkin DM, Pisoni P, Ferlay J. "Cancer Global Statistics ". *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
3. Trucco C, Valdivia G, Camus L. Tamizaje en cáncer de próstata en 2400 chilenos. Evaluación de dos modalidades. *Rev Chil Urol* 1999; 64(3): 234-7.
4. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurements of Prostate-Specific Antigen in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-61.
5. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, et al. Screening for Prostatic Carcinoma with Prostate-Specific Antigen. *J Urol* 1992; 147: 841-5.
6. Schroeder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, et al. Prostate Cancer Detection at Low Prostate Specific Antigen. *J Urol* 2000; 163: 806-11
7. Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The Early Detection of Prostate Carcinoma with Prostate-Specific Antigen. *The Washington University Experience Cancer* 1997; 80 (9): 1852-6.
8. Brawer MK. Prostate-Specific Antigen: Current Status. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(5): 264-81.
9. Bartsch G, Horniger W, Klocker H, et al. Decrease in Prostate Cancer Mortality Following Introduction of PSA Screening in the State of Tyrol, Austria. *J Urol* 2000; 163: 88 (#387).
10. Catalona W.J. .Smith DS, Ratliff TL, et al. Detection of Organ-Confinned Prostate Cancer is increased through Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *JAMA* 1993; 270: 948.
11. Smith RA, et al. American Cancer Society Guidelines for Prostate Cancer Screening. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 38-75.
12. Catalona WJ. Smith DS, Orstein DK Prostate Cancer Detection in Men with Serum PSA Concentrations of 2.6-4.0 ng/ml and Benign Prostate Examination. *JAMA* 1997; 277 (18): 1452-5.
13. Babaian RJ, et al. The incidence of prostate cancer in a screening population witht a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001; 165: 757-60.

14. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF. Lowering PSA Cutoffs to Enhance Detection of Curable Prostate Cancer. *Urology* 2000; 55(6): 791-5.

15. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al. Estimation of Prostate Growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer* 1992; 52: 3323-8.

16. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al. The use of prostate-specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of ,serum prostate-specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817-21.

17. Catalona WJ, Partin AW; Slawin KM, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease, *JAMA* 1998; 279: 1542-7.