

Cáncer de próstata: utilidad del diagnóstico precoz

Dr. Christian Ramos G.
Departamento de Urología.
Clínica Las Condes.

Resumen

La utilización masiva del antígeno prostático específico, junto al tacto rectal, como herramienta de detección precoz de cáncer de próstata se ha traducido en un marcado incremento en la incidencia de la enfermedad, una significativa migración hacia estadios patológicos inferiores con un incremento de los tumores órgano-confinados y menor volumen tumoral al momento del diagnóstico. En consecuencia, un importante aumento en la proporción de pacientes con tumores diagnosticados en etapas más tempranas de su evolución. Se ha reportado además a una disminución en la incidencia de enfermedad metastásica, y en la tasa de mortalidad.

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. En diagnóstico precoz, un valor determinado más que ser normal o anormal, representa una probabilidad de tener cáncer a la próstata que debe ser interpretada en el contexto del paciente individual.

ANTECEDENTES

En Estados Unidos, el cáncer prostático (CaP) es el tumor maligno más frecuente-

mente diagnosticado en el hombre (220.000 casos nuevos cada año), y ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer en el sexo masculino (29.000 cada año) (1). Un niño que nace el año 2003 tiene un 15% de posibilidades de desarrollar la enfermedad en el transcurso de su vida y un 2% de riesgo de morir a consecuencia de ella. El gran impacto de la enfermedad ha hecho que se piense en la detección precoz como una forma de modificar esta situación.

En Chile sólo se dispone de cifras oficiales de mortalidad según las cuales ocupa el tercer lugar entre las causas de muerte por neoplasias malignas en el sexo masculino, luego de estómago y pulmón. Es responsable de 1.347 defunciones anuales, con una tasa de 17.4 por 100.000 habitantes. Su incidencia se desconoce (2). Programas de tamizaje utilizando antígeno prostático específico (APE) efectuados tanto en Estados Unidos como en Europa han reportado tasas de detección de alrededor del 3% (3, 4, 5, 6); sin embargo, en programas realizados en nuestro medio la detección ha sido menor (7). 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. Por otra parte, los tumores prostáticos “hereditarios” no representan más del 10% del total.

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 hormono-refractaria, 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.

HERRAMIENTAS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ

Los dos instrumentos de demostrada utilidad en la pesquisa precoz de cáncer prostático son el APE y el tacto rectal (TR).

1.- 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 estas 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).

2.- Tracto Rectal (TR). La palpación digital de la glándula continúa siendo recomendada, ya que permite diagnosticar tumores en rangos de APE considerados como normales. Se ha descrito un valor predictivo positivo de 13% para TR sospechoso en hombres con APE entre 0-4 ng/ml (rango tradicionalmente considerado como normal), llegando a ser un 30% entre 2.6 y 4.0 ng/ml. Es importante señalar que aquellos tumores que no producen elevación significativa del APE son con frecuencia menos diferenciados y por lo tanto más agresivos. Adicionalmente, el TR aporta información referente a la presencia de hiperplasia prostática benigna (9).

EFFECTOS DEL TAMIZAJE EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER PROSTÁTICO

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 (1).

Se ha observado una significativa migración hacia estadios patológicos inferiores con un incremento de los tumores órgano-confinados, menor volumen tumoral al momento del diagnóstico, y por lo tanto un importante aumento en la proporción de pacientes con tumores diagnosticados en etapas más tempranas de su evolución (10).

Los beneficios del diagnóstico precoz y tratamiento han sido reportados en diferentes estudios. Resultados recientes de un estudio realizado en la provincia de Québec en Canadá en que 21.000 hombres, 7.000 sometidos a “screening” y 14.000 no sometidos a “screening”, fueron seguidos por un período de 11 años, indican una mortalidad causa específica de 19.8/100.000 hombres-año para

el para el primer grupo y 52.3/100.000 hombres-año para el segundo. El riesgo relativo fue 0.38 a favor sometido a tamizaje (11).

En otro estudio, en población escandinava, hombres con CaP recién diagnosticado fueron randomizados en dos grupos: Observación: 348 y Prostatectomía radical: 347. Con un seguimiento de 6.2 años (mediana), pudo observarse en el grupo tratado un 50% de reducción mortalidad enfermedad específica y un 63% reducción en metástasis distancia (12).

Especial atención ha sido puesta en un estudio realizado en la región del Tyrol, Austria en que desde 1993 se inició un intenso programa de tamizaje con APE gratuito a hombres 45-75 años. Pudo observarse que:

- La incidencia CaP tuvo su punto máximo en 1994 y luego declinó
- Hubo una significativa migración a estadios inferiores y un incremento en el número de tumores órgano-confinados.
- La mortalidad por CaP en el Tyrol, que se mantuvo estable entre 1970 y 1993, ha disminuido a diferencia del resto de Austria en que no existe un programa masivo y organizado de tamizaje (13).

En Estados Unidos, la mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido en promedio 2.4% anualmente entre 1993 y 2003. Las muertes que en 1993 eran 34.865, en el año 2003 fueron 28.900. La disminución en la mortalidad desde la introducción del APE ha sido un 17.4%. Esto también sugiere un efecto benéfico del diagnóstico precoz (1).

¿EXISTE UN 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, 6). 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 (10). 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 tamizaje 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 (14, 15, 16). Esto ha llevado a que la American Cancer Society incluya en sus recomendaciones para tamizaje de cáncer prostático que si el APE es mayor de 2,5 ng/ml la biopsia debería ser considerada (17). Estas observaciones han hecho que cada vez con más frecuencia en la práctica clínica, niveles de PSA entre 2.5 y 4.0 ng/ml dejen de ser considerados como normales, indicándose biopsia especialmente en hombres con próstatas de menor volumen. Por otra parte, reciente evidencia parece indicar que en nivel basal de APE y su velocidad, es decir su incremento en el tiempo, pudieran ser más significativos que su nivel absoluto. De este modo, si el valor de APE se encuentra por sobre la mediana edad-específica, existiría un riesgo mayor de tener cáncer. Mientras mas alto el APE mayor el riesgo de tumores agresivos y peor sería el pronóstico. De esta forma un incremento anual de 0.75 ng/ml o más en el nivel sérico de APE sería indicación de biopsia, en rangos de PSA menor de 4 ng/ml, podrían considerarse incluso velocidades también menores. En un importante estudio recientemente publicado, la velocidad de APE ha sido relacionada también con el pronóstico. Pudo observarse que una velocidad mayor a 2 ng/ml/año previo al diagnóstico se asoció significativamente a mayor mortalidad en pacientes tratados mediante prostatectomía radical. Un 28% de los pacientes en esta condición murieron debido a la enfermedad a pesar del tratamiento. Esto significó un riesgo 9.8 veces mayor (18). Así, un valor determinado de APE más que

normal o anormal representa una probabilidad de tener cáncer de la próstata que debe ser analizada en el contexto del paciente individual.

OTROS MARCADORES

A pesar de su enorme importancia como marcador tumoral, el APE tiene una baja especificidad. Su nivel sanguíneo puede verse elevado por otras condiciones, como hiperplasia prostática benigna (HPB) y prostatitis, que afectan a la próstata incluso con mayor frecuencia que el cáncer. Esto lleva a que un significativo número de hombres, sean sometidos a biopsias innecesarias y por consiguiente expuestos a las molestias y morbilidad propias del procedimiento.

En este sentido toma importancia la introducción de otras formas de aplicación del APE u otros marcadores que pudieran utilizarse en forma complementaria y que ayuden en el diagnóstico diferencial.

La velocidad de APE, es decir, el incremento del nivel sérico de APE en el tiempo es de utilidad, como se ha descrito, ya que en casos de cáncer debería ser mayor que en HPB (19).

La densidad, que es la relación entre el nivel sérico de APE y el volumen prostático, también es mayor en cáncer que en HPB (20), y es utilizado como otra forma de aplicación del APE.

El APE circula mayoritariamente ligado a proteínas, y una proporción menor circula libre (15%). Se ha descrito que, por razones no conocidas, la fracción libre del APE se encuentra disminuida con mayor frecuencia en sujetos con cáncer (21). Esto ha llevado a que se utilice la proporción APE libre/ APE total para tratar de aumentar la especificidad. Mediante ensayos recientemente disponibles es posible medir también la fracción ligada del APE o APE complejo. Esto tendría la ventaja de obtener la información aportada por el APE total y el APE libre pero con una sola determinación. Sin embargo, no hay estudios masivos que avalen su interpretación. La calicreína humana-2 (HK-2) fue investigada con cierta intensidad en la segunda

mitad de los noventa, pero no se encuentra disponible para uso en la práctica clínica. El estudio de las sub-formas de APE libre parece ser promisorio. Como ya se ha dicho, el 15% del APE circula libre, es decir no ligado a proteínas. Dentro de esta fracción es posible distinguir: I-APE o inactivo, B-APE que se asocia a hiperplasia, y Pro-APE que se asocia a cáncer. En presencia de CaP, existiría un aumento del pro-APE y una disminución del I-APE y B-APE. Estudios iniciales sugieren que pro-APE pudiera tener un mejor rendimiento que APE total y fracción libre de APE; sin embargo, se encuentra aún en fase experimental (22).

RECOMENDACIONES PARA PRÁCTICA CLÍNICA

La American Cancer Society ha recomendado que tanto la determinación sérica de PSA como el Tacto Rectal sean ofrecidos anualmente comenzando a los 50 años a hombres que tengan una expectativa de vida de al menos 10 años. Además, sugiere que:

- En hombres de alto riesgo (raza negra, un familiar de primer grado con CaP diagnosticado a edad < 65 años) se debería comenzar a los 45 años.
- Hombres en riesgo aún mayor (más de un familiar de primer grado con CaP diagnosticado antes de los 65 años) deberían comenzar a los 40 años.
- Si PSA es < 1 ng/ml no es necesario nuevo chequeo hasta los 45 años.
- Si PSA es > 1 y < 2.5 ng/ml se recomienda control anual.
- Si PSA es mayor de 2.5 ng/ml, la biopsia debería ser considerada.
- Si el paciente solicita al médico tomar la decisión, debería ser chequeado.
- Desalentar el chequeo en un hombre que lo solicita es inapropiado.
- Las personas deberían ser informadas de los beneficios y limitaciones. (17)

En la práctica clínica, los urólogos deber utilizar el APE en forma inteligente, considerando las características del paciente individual como la edad, volumen prostático, antecedentes que sugieran prostatitis, velocidad de APE, densidad de APE,

fracción libre de APE, etc. Es posible que pronto deje de hablarse de puntos de corte que definan la normalidad.

CONCLUSIONES

La evidencia apoya el uso de APE en conjunto con TR como herramientas de detección precoz de CaP.

Uso masivo de programas de screening ha conducido a la migración de tumores hacia estadios menores, disminuido la incidencia de enfermedad metastásica y se ha asociado a una disminución en la tasa de mortalidad por CaP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. "Cancer Statistics 2004" *Ca Journal for Clinicians* 2004; 54:8-29, 2004.
- 2> Ministerio de Salud de Chile. Estadísticas de Salud. www.minsal.cl
- 3> Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., et al. "Measurements of Prostate-Specific Antigen in serum as screening test for prostate cancer" *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-61.
- 4> Brawer M.K., Chetner M.P., Beatie J., et al. "Screening for Prostatic Carcinoma with Prostate-Specific Antigen" *J Urol* 1992; 147: 841-5.
- 5> Schroeder F.H., van der Crujisen-Koeter I., de Koning H.J., et al. "Prostate Cancer Detection at Low Prostate Specific Antigen" *J Urol* 2000; 163: 806-11.
- 6> Smith D.S., Humphrey P.A., Catalona W.J. "The Early Detection of Prostate Carcinoma with Prostate-Specific Antigen. The Washington University Experience" *Cancer* 1997; 80 (9): 1852-6.
- 7> 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.
- 8> Brawer M.K. "Prostate-Specific Antigen: Current Status". *CA Cancer J Clin* 1999; 49(5): 264-81.
- 9> Carvalhal G.F., Smith D.S., Mager D.E., Ramos C.G., Catalona W.J., "Digital Rectal Examination for detecting Prostate Cancer at Prostate Specific Antigen Levels of 4 ng/ml or less. *J.Urol.* 1999; 161: 835-839.
- 10> Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., et al. "Detection of Organ-Confined Prostate Cancer is increased through Prostate-Specific Antigen-Based Screening" *JAMA* 1993; 270: 948.
- 11> Labrie F., Candas B., Cusan L., et al. "Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial" *Prostate* 2004, 59:311-318.
- 12> Holmberg L., Bill-Axelsson, Helgesen E., et al., for the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4 "A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy with Watchful Waiting in Early Prostate Cancer" *N Engl J Med* 2002, 347:11, 781-789.
- 13> 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).
- 14> Catalona W.J. Smith D.S., Orstein D.K. "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.
- 15> Babaian R.J., et al. "The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy" *J Urol* 2001; 165:757-60.
- 16> Catalona W.J., Ramos C.G., Carvalhal G.F. "Lowering PSA Cutoffs to Enhance Detection of Curable Prostate Cancer" *Urology* 2000; 55(6): 791-5.
- 17> Smith R.A., et al. "American Cancer Society Guidelines for Prostate Cancer Screening". *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 41-52.
- 18> D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J.. "Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy" 2004; *N Engl J Med* 351 (2): 125-135.
- 19> Carter H.B., Morrell C.H., Pearson J.D., et al. "Estimation of Prostate Growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease" *Cancer* 1992; 52: 3323-8.
- 20> Benson M.C. Whang I.S., Olsson C.A., 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.
- 21> Catalona W.J., Partin A.W.; Slawin K.M., 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.
- 22> Catalona W.J., Bartsch G., Rittenhouse H.G., et al "Serum Pro Prostate Specific Antigen Improves Cancer Detection Compared to Free and Complexed Prostate Specific Antigen in Men With Prostate Specific Antigen 2 to 4 Ng/MI" *J Urol* 2003; 170:2181-185.