

Marcador Tumoral: Antígeno Prostático Específico (PSA)

Dra. María Amelia Bartellini
Asesora Bioquímica de MANLAB
E-mail: gerencia@emanlab.com.ar

Introducción: contexto y descripción del problema

El Antígeno Prostático Específico (PSA) es una proteína prostática no específica para cáncer que puede determinarse al estudiar, mediante un método inmunológico, el suero de pacientes afectados por patologías tumorales de la próstata, tanto benignas como malignas. Las cifras del PSA pueden modificarse en diferentes situaciones o condiciones entre las que se encuentran la edad del paciente, la instrumentación o exploración previa de la próstata y las relaciones sexuales recientes, entre algunas de ellas.

El cáncer de próstata es confirmado histológicamente en el 50 % de los hombres mayores de 70 años y prácticamente en todos los mayores de 90. La mayoría de estos cánceres nunca presentan síntomas porque crecen muy lentamente, solo el 3 % de los hombres que padecen esta enfermedad mueren a causa de ella. A veces, los síntomas parecen similares a los de la hiperplasia benigna de próstata, incluyendo la dificultad para orinar y la necesidad de hacerlo con frecuencia. La hipertrofia benigna de próstata la padecen el 40% de los hombres mayores de 60 años y el 80% de los hombres entre 70 y 80 años.

Dado que el cáncer de próstata es tan común, su identificación puede establecer un diagnóstico en las primeras fases, cuando las probabilidades de cura son mayores. El modo de buscarlo es hacer un examen rectal donde el profesional palpa la próstata y puede percibir un nódulo y, con un análisis de sangre se puede medir el valor de Antígeno Prostático Específico (PSA).

El examen aumenta las probabilidades de detectar el cáncer en sus primeras fases, también puede suponer realizar costosas e innecesarias pruebas diagnósticas y establecer un tratamiento sobre la base de un resultado falso positivo. Algunas organizaciones recomiendan realizar una determinación de PSA cada año para detectarlo, mientras que otras no lo incluyen como una prueba de detección sistemática. El Antígeno Prostático Específico (PSA) es una glicoproteína producida exclusivamente por la glándula prostática.

Todas las enfermedades prostáticas pueden elevar los niveles de PSA, incluyendo: adenocarcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna, biopsia de próstata, prostatectomía transuretral, retención urinaria aguda y prostatitis aguda. El examen digital rectal no presenta un efecto importante sobre el nivel de PSA, pero la eyaculación puede causar una elevación transitoria menor de 1 ng/dL presentando muchos falsos positivos respecto de la detección del cáncer de próstata. La biopsia de próstata se considera como el patrón oro (gold standard), pero generalmente se realiza luego de constatar anomalías en el tacto rectal o elevación del PSA. Existen diferencias en las recomendaciones entre las diferentes sociedades científicas sobre el beneficio del rastreo del cáncer de próstata.

Varios factores de riesgo aumentan las posibilidades, en el hombre, de desarrollar cáncer de la próstata. Estos factores pueden tomarse en cuenta cuando el médico recomienda los exámenes de detección. La edad es el factor de riesgo más importante, más del 96 % de los casos de cáncer de próstata ocurren en hombres de 55 años o más. Otros factores de riesgo son: la historia familiar y la raza. Los hombres cuyo padre y/o hermano tuvieron cáncer de próstata, tienen una mayor posibilidad de desarrollarlo.

En nuestro país, la determinación de PSA está ubicado aproximadamente en el lugar 24 del total de análisis prescriptos y ubicado entre el tercer y cuarto lugar de los análisis No Nomenclados prescriptos, representando entre el 0,7 al 0,5 % del total de análisis realizados.

Objetivos

La presente evaluación de PSA tiene como objetivos:

- Evaluar su empleo en el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes asintomáticos.
- Evaluar su empleo en el seguimiento de tratamiento de estos pacientes.

Descripción de la metodología empleada para realizar la evaluación

Búsqueda: Medline a través de PubMed, Agencias de evaluación de tecnología, ICSI, Technology Assessment Report.



Resultados de estudios primarios y revisiones sistemáticas

El Instituto Nacional del cáncer de los Estados Unidos publicó un estudio reciente, donde se realizó PSA a 522 pacientes entre 1995 y 1997 que concurren a consulta para chequeo de su glándula prostática, por síntomas correspondientes a un síndrome urinario obstructivo. Teniendo en cuenta los hallazgos del tacto rectal, estos pacientes se estratificaron en 3 grupos: próstatas normales, hiperplásicas y tumorales (confirmadas por biopsia como adenocarcinomas).

A los pacientes portadores de hiperplasia que presentaron valores de PSA superiores a 5 ng/mL (V.R. entre 0 y 5 ng/L), se les realizó una biopsia prostática: citología por aspiración o por estudio histológico. Se analizaron las variaciones del PSA en los 3 grupos de acuerdo a las edades, en los casos de hiperplasia relacionadas con el grado de la misma. Se buscó la correspondencia entre el PSA y la enfermedad maligna, sin tener en consideración la etapa clínica.

En los 522 pacientes se detectaron 50 próstatas normales, 400 hiperplásicas al tacto y 72 confirmadas de adenocarcinoma.

Al analizar los rangos de PSA por edades, en los pacientes con próstatas normales se comprobó un aumento progresivo de los valores de 0 a 6,5 ng/mL, correspondiendo las mayores cifras a los pacientes con más de 70 años.

En los casos de hiperplasia prostática, se comprobó que los valores de PSA aumentaron de acuerdo con el volumen de la próstata. En este grupo, se realizó biopsia a los que presentaron valores superiores a 7,5 ng/mL, detectándose que en el 18,8 % de ellos existía un adenocarcinoma prostático a pesar de no existir datos al examen que hicieran plantear un cáncer. El grupo de los 72 enfermos con adenocarcinoma presentó cifras mayores de 5 ng/mL en su totalidad.

El PSA ha revolucionado los propósitos en cuanto a diagnóstico, estadio y monitoreo de los pacientes en los que se sospecha o existe un diagnóstico de carcinoma prostático. Su papel en la detección precoz y la pesquisa está avalado por varios autores. En este trabajo se comprobó su utilidad como pesquisa en los grupos con próstatas aparentemente benignos con rangos elevados de PSA que fueron confirmados como portadores de un carcinoma.

Es importante conocer, cuando se dispone de este marcador, las variaciones del PSA con la edad, las próstatas hiperplásicas, así como otros parámetros analizados en este trabajo y que coinciden con la literatura revisada. En el presente estudio se comprobó una adecuada correspondencia entre los niveles de PSA y la presencia de malignidad, lo cual ha sido extremadamente útil en el monitoreo de estos enfermos en cuanto a criterios de respuesta al tratamiento, evolución y detección de las recaídas. Esta utilidad

indudable reportada por numerosos autores hace del PSA un marcador de valor inapreciable.

1. En las próstatas normales se observaron niveles diferentes de PSA de acuerdo con los rangos de edades.

2. En pacientes portadores de hiperplasia prostática, el antígeno fue modificado de acuerdo con el tamaño de la glándula.

3. El 18,8 % de los pacientes con cifras de PSA mayores de 7,5 ng/mL con signos de hiperplasia prostática eran portadores de adenocarcinoma de próstata.

Existió correspondencia adecuada entre los niveles de PSA y la malignidad de la glándula.

Aún resulta polémico el hecho de evaluar a hombres asintomáticos para cáncer de próstata con examen digital del recto (DRE, por sus siglas en inglés) PSA y / o ultrasonido. [http://cancer.med.upenn.edu/pdq_html/1/span/101229-1.html#4], [http://cancer.med.upenn.edu/pdq_html/1/span/101229-1.html#5] ambos estudios son más sensibles y aumentarán el resultado del diagnóstico de cáncer de la próstata cuando se usen en combinación con una examinación del recto. Sin embargo, también están asociados con tasas altas de resultados positivos falsos y pueden identificar algunos tumores que no amenazan la salud del paciente. [[Http://cancer.med.upenn.edu/pdq_html/1 span/101229-1.html#6](http://cancer.med.upenn.edu/pdq_html/1/span/101229-1.html#6)]

Un estudio publicado en el Journal of Urology (septiembre 28-2001) indica que para todo hombre mayor de 50 años de edad es necesaria la investigación del PSA, por lo menos una vez al año, con el fin de diagnosticar de manera temprana el cáncer de próstata, siendo su valor normal entre 0-4 ng/mL. Sin embargo, según investigaciones recientes realizadas en Suiza por un grupo de especialistas en Urología, se pudo demostrar que el PSA no tiene validez para descartar un cáncer de próstata. La investigación fue hecha sobre un grupo de 158 pacientes urológicos con niveles de PSA entre 1-3 ng/mL y un PSA libre con un radio de 0.20 o menos. En un 10% de estos pacientes pudo detectarse cáncer de próstata y la mayoría de ellos presentaban la enfermedad localmente avanzada en la cual la prostatectomía no pudo resear completamente el tumor. Los resultados de este estudio sugieren que es necesaria una mayor investigación además del PSA para la detección temprana del cáncer de próstata.

Actualmente, no se sabe si el utilizar el antígeno prostático específico para la detección del cáncer de próstata realmente salva vidas. El estudio de Detección Temprana del Cáncer de la Próstata, Pulmón, Colorectal y del Ovario, patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer, está diseñado para demostrar que el uso de ciertas pruebas para la detección puede reducir el número de muertes causadas por esta patología. En cuanto al cáncer de la próstata, se está tratando de aumentar la exactitud de las pruebas del antígeno prostático específico. Mejorar la exactitud de las pruebas del PSA puede ayudar a los médicos a distinguir una hiperplasia prostática benigna de un cáncer de próstata y así evitar

procedimientos adicionales innecesarios, como las biopsias.

Implicancias y conclusiones

El nivel del PSA que se considera normal en el hombre promedio va de 0 a 4 ng/mL. Un nivel de PSA de 4 a 10 ng/mL es considerado ligeramente elevado; los niveles entre 10 y 20 ng/mL se consideran moderadamente elevados; y cualquier nivel que lo supera se considera altamente elevado. Cuanto más elevado está el nivel de PSA en un hombre, más posibilidades que éste presente el cáncer. Varios factores pueden ser la causa de la fluctuación de los niveles de PSA, un resultado anormal de PSA no indica la presencia de la enfermedad.

Su indicación debe estar dirigida para el control terapéutico y de recaída del cáncer de próstata. Los niveles de antígeno prostático específico han demostrado ser útiles para supervisar la eficacia del tratamiento del cáncer de próstata, y para controlar la recaída después de que el tratamiento ha terminado. Se usa el PSA para controlar la recaída del cáncer, un solo nivel elevado puede no ser de mucho valor y su frecuencia de prescripción no debería ser menor a 6 meses.

Su utilidad en la detección temprana del cáncer de próstata es discutida por lo que, hasta que se disponga de mayor evidencia, debemos evaluar la edad del paciente, los riesgos y sus antecedentes familiares concluyendo que:

- Hasta el momento no existe evidencia suficiente para recomendar el rastreo masivo de PSA.
- La necesidad de determinar el PSA debe basarse en el estudio del paciente individual. La política para solicitar el PSA se inscribe en la búsqueda de casos y no en el rastreo masivo.

Bibliografía consultada

1. Brawn PN, Sprights VO, Kohl D. Prostate-specific antigen levels from complete sectioned, clinically benign, whole prostates. *Cancer* 1991; 68:1592-9.
2. Stamey TA, Yang N. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
3. Partin EW, Carter HB, Chan DW et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143:747-52.
4. Carter HB, Morrell CH, Jay D: Estimation of prostatic growth using serial prostatic specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992; 52:3323-8.
5. Glenski WJ, Klee GG, Bergstralh EJ. Prostate-specific antigen establishment of the reference range for the

clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *Prostate* 1992; 21:99.

6. Riehm M, Rhodes P, Cook TD. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology* 1993; 42:390-4.

7. Scher HI and Focsa S. Prostate cancer in the era of prostate specific antigen. *Curr Opin Oncol* 1995;7:281-9.

8. Pearson JD and Carter HB. Natural history of changes in prostate-specific antigen in early prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1743-8.

9. Dalkin Bh, Ahmann FR and Koop JB. PSA levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150:1837-9.

10. Crawford DE and De Antoni EP. PSA as a screening test for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20:637-40.

11. Potosky AL, Miller BA, Albersten PC. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1993;273:548-56.

12. Mettlin C, Jones G, Averette H. Defining and updating the ACS guidelines for the cancer related check-up: prostate and endometrial cancer. *CA. Cancer J Clin* 1993;43:42-6.

13. AVA. American Urological Association Policy Statement: early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound (Baltimore: American Urological Association, 1992).

14. Grignon DI, Hammond EH: College of American Pathologist Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Report of the Prostate Cancer Working Group. *Arch Pathol Lab Ned* 1995;119(2):1122-6.

15. Babaian RJ, Fritsche, HA and Evans RB. PSA and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab* 1990; 4:135-7.

16. Skaletsky R, Koch MO, Eckstein CW. Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevation in prostate specific antigen. *J Urol* 1994;152:129-31.

17. Barry MJ. Prostate-Specific-Antigen Testing for Early Diagnosis of Prostate Cancer. *N Engl JMed*2001;344(18):1373-137

18. Brown M, Feuer E. Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. *Urology* 1997 Feb; 49(2):306-7.

19. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate Cancer: formulation of guidelines. *Urology* 1999 Nov;54(5):780-6