

Utilidad del Antígeno Prostático

Raúl Valdevenito S., Juan Pablo Valdevenito S., Mauricio López M,
Juan Carlos Frías J, Clara Rodrigo S.

Resumen

El antígeno prostático específico (APE) es el marcador tumoral de mayor utilidad en el diagnóstico y seguimiento del cáncer prostático. La elevación del APE plasmático puede ser consecuencia de procesos benignos y malignos. Recientemente se ha incorporado la determinación de la fracción libre plasmática del APE para aumentar su especificidad en el diagnóstico precoz del cáncer prostático. Analizamos la experiencia internacional con APE libre y los resultados de su aplicación en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Summary

The prostatic specific antigen (PSA) is the most important tumor marker in screening and follow up of prostate cancer. Its elevations in plasma can be attributed to either benign or malignant

diseases. In the past few years, the determinations of is free plasmatic fraction has increased his specificity in the detection of early prostatic cancer. We analyze and confront the international experience with free PSA and the results of its implementation at the University of Chile Clinical Hospital.

El antígeno prostático específico (APE) es el marcador tumoral de mayor utilidad para el diagnóstico y seguimiento del cáncer prostático, sin embargo su uso aislado dista mucho de ser un marcador tumoral ideal puesto que es insuficientemente sensible e inespecífico. Elevaciones de los niveles plasmáticos de APE pueden ser atribuidos también a entidades benignas como hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatitis, retención completa de orina, etc. y niveles bajo los rangos de referencia no excluyen la presencia de cáncer (1,2). Para aumentar la confiabilidad del uso del APE en la detección del cáncer prostático en una etapa precoz, se ha determinado un nivel del corte en 4 ng/ml. El uso de un nivel de corte bajo se asocia con un significativo riesgo de falsos positivos, lo que deriva en una disminución de su valor predictivo positivo determinando un número innecesario de biopsias prostáticas en individuos portadores de lesiones benignas. Aproximadamente el

Laboratorio de
Bioquímica
Departamento de
Urología Hospital Clínico
Universidad de Chile

25 - 30% de los hombres con HPB y un 80% de los portadores de cáncer tienen concentraciones séricas de APE mayores de 4 ng/ml. En consecuencia un 20% de los hombres con cáncer de próstata tienen un APE menor de 4 ng/ml. En 1994 Catalona et al (3) presentaron los resultados de un estudio multicéntrico de detección (screening) de cáncer prostático en 6.630 hombres. A medida que los niveles de APE aumentaron, el valor predictivo positivo también aumentó desde aproximadamente un 10% en pacientes con APE menor de 4 ng/ml a más de 80% en aquellos con APE mayor de 20 ng/ml. El valor predictivo positivo de APE en hombres con tacto rectal sospechoso es aún mayor que en aquellos con niveles plasmáticos equivalentes, pero con tacto rectal no sospechoso. En la medida que aumentan los niveles de APE sérico, aumentan las posibilidades de cáncer prostático avanzado. La mayor parte de los pacientes con cáncer prostático con pequeñas elevaciones de APE son diagnosticados en etapa precoz, mientras que más de la mitad de los enfermos con niveles de APE mayores de 10 ng/ml tienen enfermedad avanzada. En consecuencia, la detección de cáncer prostático en etapas curables requiere de niveles de corte de APE relativamente bajos. Los niveles de corte de APE en la detección del cáncer prostático deben ser producto de un cuidadoso balance entre el deseo de detectar todos los cánceres lo mas precozmente posible (mientras estén órgano-confinados y curables) y al mismo tiempo evitar hacer biopsias y procedimientos invasivos en pacientes en que el riesgo de cáncer es bajo. Un examen que permita aumentar la especificidad del APE sin sacrificar la sensibilidad tendría el potencial de reducir el número de biopsias negativas y aumentaría la detección de cáncer en pacientes con pequeñas elevaciones del APE.

Se ha intentado mejorar la utilidad clínica del APE con la incorporación de nuevos conceptos como Densidad de APE (nivel sérico de APE en relación al

volumen prostático medido por ecografía transrectal), Velocidad de APE (cambio de las concentraciones plasmáticas en el tiempo) y Rangos de APE ajustados por edad. En el último tiempo, múltiples investigaciones han demostrado que el APE existe en diferentes formas moleculares en el plasma y que las concentraciones de estas distintas formas varía de acuerdo al grado de enfermedad de la glándula prostática permitiendo así mejorar su utilidad clínica.

Diferentes formas moleculares del APE en fluidos extracelulares

El antígeno prostático específico es una proteasa sérica constituida por una cadena simple de 237 aminoácidos con similitudes estructurales a otras caliceínas glandulares. El APE se encuentra codificado en el gen que determina la síntesis de caliceínas glandulares humanas en el cromosoma 19 y por lo tanto su determinación puede tener reacciones cruzadas con otras caliceínas humanas (estudios han determinado que la reacción cruzada es inferior a 0.7%).

Las concentraciones plasmáticas de APE normalmente se mantienen bajo 0.1 nmol/L (aprox. 3 ng/ml) y corresponden a no más de una millonésima parte de la concentración secretada en el líquido seminal. Existen diferentes formas de APE en los fluidos corporales y en el plasma. Dos inhibidores de proteasas de origen hepático, la alfa-1-Antiquimotripsina (ACT) y la alfa-2-macroglobulina (AMG) regulan la actividad del APE uniéndosela y formando un complejo (porción del APE unido a proteasas). Otras enzimas como la alfa-1-Antitripsina y la enzima inhibidora de la Proteína C son capaces de unirse al APE en proporciones mucho menores.

La existencia de múltiples formas moleculares de APE en el plasma fue por primera vez informada en 1991 (4, 5). La forma más abundante en el plasma es el APE unido a ACT (APE-ACT) siendo el APE libre (APE-L) una forma menos abundante. Estudios

recientes sugieren que las formas moleculares del APE y en particular los niveles séricos de APE libre (no complejo), pueden aportar información que permita diferenciar lesiones benignas de malignas. Christensson, en 1993 publicó un estudio midiendo el APE total, APE-ACT (complejo) y APE-L (libre) en el suero de pacientes con cáncer de próstata no tratados y en pacientes portadores de hiperplasia prostática (HPB) (6). Al restringir la población a pacientes con APE total entre 4 y 20 ng/ml y usando un valor de corte de APE-L de 18%, el 95% de los sujetos con HPB tenían el APE -L sobre el valor de corte y un 71% de los pacientes con cáncer tenían un APE-L bajo el nivel de corte (7, 8). Aunque las bases biológicas de estas observaciones permanecen poco claras, múltiples investigaciones han confirmado que la proporción de APE-L / APE total es mayor en pacientes con enfermedad prostática benigna y menor en pacientes con cáncer prostático. Actualmente, sin embargo, aún se desconoce porqué la fracción de APE complejo unido a ACT es mayor en pacientes con cáncer que en pacientes con HPB. El bajo porcentaje de APE-L no parece relacionado a las concentraciones plasmáticas de ACT, que normalmente está presente en exceso al APE-L plasmático en una concentración de 10 elevado al 4 a 10 elevado al 5 molar mayor. En el presente, los estudios sugieren que el APE reacciona con ACT y AMG predominantemente en el espacio pericelular antes que el APE entre a la circulación. La producción de ACT ha sido localizado, en el epitelio glandular prostático productor de APE. El RNA transcriptor de ACT ha sido detectado en la mayoría de las células en cánceres prostáticos, sin embargo el epitelio prostático benigno presenta niveles mínimos de proteínas transcriptoras. La producción local de ACT detectada en la mayor parte de las células cancerosas prostáticas podrían proporcionar condiciones más óptimas para que el APE forme complejos con ACT que entren posteriormente a la

circulación que aquellas proporcionadas por el epitelio de nódulos de HPB, en los que la producción local de ACT es escasa y puede facilitar el acceso de la forma libre de APE que carece de actividad proteásica. Otra explicación se atribuye a que las barreras celulares están mejor conservadas en epitelios normales en relación a los cancerosos, previniendo que el complejo APE-ACT escape del sistema de ductos prostáticos (y en consecuencia permitiendo un porcentaje mayor de APE libre en la circulación en pacientes con próstatas normales en relación a aquellos con cáncer prostático).

Utilidad clínica de la determinación de diferentes formas moleculares de APE

Múltiples investigaciones han confirmado los primeros hallazgos de que la concentración relativa de las distintas formas moleculares de APE varían de acuerdo a la enfermedad de la glándula prostática. Cuando se consideran todos los sujetos con APE entre 0 - 40 ng/ml, existen diferencias estadísticamente significativas de la concentración de APE libre en los grupos con cáncer prostático versus los sin cáncer prostático, pero el valor predictivo de APE-L para cáncer prostático no fue superior al proporcionado por la determinación del APE total solamente.

A pesar de que los resultados de múltiples estudios apoyan la idea de que la determinación de APE-L aumenta la especificidad en la detección de cáncer prostático cuando el valor total de APE es inferior a 10 ng/ml, los resultados varían según el nivel de corte que se escoja (los valores fluctúan entre 15 - 25%) en la proporción de APE-L / APE total). De la misma manera, dependiendo del nivel de corte, se ha publicado que se eliminarían entre un 13 - 76% de biopsias (6, 7) prostáticas innecesarias usando el APE libre para seleccionar a los pacientes. En pacientes con un APE total de 4 - 10 ng/ml, Luderer et al (8) demostraron que el APE libre permite diferenciar mejor que el APE total a los pacientes portadores de

HPB de los que sufren cáncer prostático; sin embargo no indicaron la variable de APE total en todo su rango. En la mayor parte de los estudios, el APE libre ha demostrado ser útil en hombres con APE total entre 2.5 - 10 ng/ml (6, 7, 8,10). Ninguno de estos investigadores, sin embargo, proporciona información suficiente para justificar el rango de 2.5 - 10 ng/ml como el adecuado para medir el APE libre. Aparentemente solo se trata de una cifra aleatoria. Mas recientemente, Vashi y colegas (11) condujeron un estudio para determinar el rango más apropiado para usar el APE libre. Estos investigadores examinaron la capacidad del APE libre y el APE total para distinguir una HPB de un cáncer inicial y curable en 413 pacientes cuyos APE total fluctuaban entre 2 - 20 ng/ml. Todos los pacientes fueron examinados (tacto rectal) por un urólogo y posteriormente todos fueron sometidos a ecografía transrectal y biopsias prostáticas por sextantes (6 muestras). Se identificó 225 pacientes (54%) portadores de HPB y 188 pacientes (46%) con cáncer prostático. Para establecer el mayor rango de APE total utilizando el APE libre, se examinaron todas las combinaciones de limite inferior y superior posibles, comenzando en 2 ng/ml y terminando en 20 ng/ml. El rango en que el APE libre contribuyó más, resultó ser en aquellos pacientes con APE total entre 3 - 10 ng/ml. En este rango el APE libre sobrepasó la capacidad del APE total para diferenciar cáncer de hiperplasia, parecería mas apropiado medir el APE libre en el rango de APE total entre 3 - 10 ng/ml. Actualmente este rango es conocido como el «reflex range» o rango de referencia. Esta referencia parece clinicamente razonable, si se tienen en consideración los datos que muestran que el riesgo de cáncer prostático es extremadamente bajo en pacientes con APE total inferior a 3 ng/ml. Paralelamente, el riesgo de presentar un cáncer de próstata es superior al 50% cuando el APE total es superior a 10 ng/ml independientemente del APE libre.

Es importante destacar que los otros métodos mencionados para mejorar la precisión del APE libre (Densidad de APE, Velocidad de APE y APE ajustado por edad) contribuyen a mejorar la detección del cáncer prostático pero tienen limitaciones propias y una utilidad clínica inferior al APE libre. Sin embargo, y a pesar de lo anterior, se siguen utilizando como una alternativa más a considerar en casos límites y en controles seriados.

Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile

El Hospital Clínico de la Universidad de Chile incorpora clinicamente el APE en enero de 1997. Desde la fecha se han realizado más de 200 mediciones de APE libre a septiembre de 1998, por lo que creímos importante revisar nuestros resultados a la luz de la creciente importancia que ha adquirido su determinación en la práctica clínica de la segunda mitad de la década de los noventa.

Del total de enfermos en los que se ha medido el APE libre, incluimos en nuestro análisis a aquellos que fueron sometidos a una ecografía transrectal y biopsia prostática ecodirigida con el objeto de determinar su valor predictivo en el diagnóstico precoz del cáncer prostático. Un total de 83 pacientes fueron sometidos a 91 procedimientos transrectales. Sus APE totales fluctuaron entre 0.7 y 23 ng /ml.

De acuerdo con los criterios de nuestro servicio todo paciente con un APE total superior a 10 ng/ml , aquellos con un nódulo prostático identificado en el examen prostático transrectal, o aquellos pacientes que presenten ambos factores, son sometidos siempre a biopsia transrectal ecodirigida. Por otra parte, si el enfermo presenta un examen rectal no sugerente de una lesión maligna y tiene un APE total menor de 4 ng/ml se le recomienda volver a control preventivo anual. De lo anterior se deriva que el problema se presenta cuando un enfermo tiene un examen rectal negativo pero su APE total se encuentra entre 4 y 10

ng/ml. Como anteriormente se mencionó, el incremento del APE total en este rango, puede ser consecuencia de entidades benignas como una HPB, una prostatitis crónica, procedimientos urológicos, etc., así como una lesión neoplásica.

En nuestro centro, 47 pacientes presentaron esta última condición. De éstos, 16 pacientes tenían un APE libre < de 12%, presentando un 31.2 % de ellos cáncer prostático en la biopsia. En el rango de APE libre de 12 a 25 %, hubo 24 pacientes con una biopsia positiva para cáncer prostático en un 16.7 %. Se detectaron 7 pacientes con APE libre superior a 25%, de los cuales un 14.3% presentaron evidencias de cáncer. Al analizar nuestros resultados, es claro que a medida que el porcentaje de APE libre se reduce, mayor es el riesgo de presentar un cáncer prostático.

Hasta este momento los resultados de APE total y libre son informados en nuestro hospital usando el criterio expuesto de alto riesgo (cuando la relación APE libre / APE total es < 12%), riesgo moderado (relación APE libre/ APE total entre 12 y 25 %) y bajo riesgo (relación APE libre/ APE total > 25%). Sin embargo, como una manera de simplificar la interpretación de los resultados, quisimos determinar un nivel de corte que nos permita decidir con mayor facilidad cual paciente de este grupo requiere de una biopsia transrectal. Usando diferentes métodos estadísticos concluimos que este nivel debe situarse en 18 %. Si aplicamos este valor obtenemos un valor predictivo positivo de 28 % con una sensibilidad de 90 %. En consecuencia, cuando un paciente presente un tacto rectal negativo para cáncer, un APE total entre 4 y 10 ng/ml y su APE libre sea menor de 18 %, tiene un riesgo de un 28% de presentar cáncer en la biopsia, por lo que tendría que ser sometido siempre a una ecografía transrectal y biopsia. Si presenta una APE libre > a 18%, en nuestra serie la posibilidad de presentar cáncer en la biopsia fue de 6.7%

riesgo similar al de aquellos pacientes con APE total < 4 ng/ml, por lo que recomendamos en estos casos no realizar una biopsia y mantener al paciente en estricto control urológico con determinaciones de APE total y libre cada 3 meses, con el objeto de determinar la velocidad de incremento del APE y someterlo a una ecografía transrectal y biopsia cuando se cumplan las condiciones antes descritas.

Otras experiencias nacionales, recientemente publicadas, derivadas de estudios de screening masivo en la población organizados por la CONAC, y en los cuales nuestro centro ha participado, concluyen que a partir de 151 biopsias realizadas en pacientes con APE total entre 4 y 10 ng/ml, el nivel de corte debería situarse en un 18% con un valor predictivo positivo de 24.1% y con una sensibilidad de 93.7%.

Debemos destacar, sin embargo, que estos lineamientos generales deben ser un elemento más de decisión del clínico tratante al momento de indicar una biopsia. La edad del paciente, el volumen prostático, la posibilidad real de un seguimiento adecuado, su raza, los hallazgos del examen rectal, el uso de medicamentos como por ej. el finasteride, la realización de procedimientos quirúrgicos como la RTU de próstata, etc., pueden modificar las indicaciones de biopsia en el caso individual. Por otra parte, es indiscutible que nuestras recomendaciones pueden ser modificadas en la medida en que se incremente nuestra experiencia.

Referencias

1. Monda JM, Barry MJ, Oesterling JE:
Prostate specific antigen cannot distinguish stage T1 a prostate cancer from benign prostate hyperplasia. J Urol 1994; 151:1291-95.
2. Stamy TA, Yang N, Hay AR, et al:
Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 517:909.
3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FK, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Rattiff TL, Kavoussi LR, Daikin BL, Waters WB, Macfarlane MT and Southwick PC
Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection and cancer., results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994; 151: 1283.
4. Lilja H, Christensson A, Dahi  n U, et al:
Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. Clin Chem 1991; 37: 1618
5. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al:
A complex between prostate-specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostate cancer assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res. 1991; 51: 222
6. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg B, et al:
The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I., Results of a retrospective evaluation of 1726 men. Urology 1995; 46: 773
7. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg B, et al:
The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II- Retrospective analysis of free/total prostate - specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. Urology 1995; 46: 779
8. Luderer AA, Chen Y-T, Soriano TF, et al:
Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. Urology 1995; 46: 187
9. Leinonen J, Lovgren T, Vornanen T, et al:
Double-label time resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and its complex with alpha-1-antichymotrypsin. Clin Chem 1993; 39: 2098-103
10. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, et al:
Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha-1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. Lancet 1994; 344: 1594
11. Vashi AR, Wojno KJ, Vessella RL, et al:
Determination of the «reflex range» and appropriate cutpoints for percent free-PSA in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. Urology 1997; 49:19-27.