

El dilema del antígeno prostático específico para cáncer de próstata de difícil localización

Dr. Jiménez Morales Rubén Arturo.

Servicio de Urología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E.

Correspondencia.- Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E. Avenida Coyoacán y Félix Cuevas 540. Colonia del Valle. México D.F. Tel. 5200 5003 Extensión 14209, 14263. E-mail: rubenjm@prodigy.net.mx

Recibido: julio 2005 aceptado: noviembre 2005

Resumen

El cáncer de próstata es uno de las principales causantes de mortalidad en hombres de más de 50 años, por lo que en la búsqueda de un marcador tumoral, se descubrió el antígeno prostático específico (APE). El APE, tacto rectal, ultrasonido transrectal y biopsia prostática hacen posible la detección temprana del cáncer prostático; considerando que 70% de pacientes están en etapa clínica T1C, siendo la clave para el diagnóstico que el APE no se eleve por arriba de los 10 ng/ml.³ La aumento del APE no es sinónimo de cáncer, pero si indica una enfermedad prostática y la necesidad de realizar investigaciones para encontrar la causa. Condiciones no malignas de la próstata pueden ser asociadas con APE elevado: Neoplásia intraepitelial prostática, isquemia e infarto prostático. El APE no tiene especificidad para ser utilizado en estudios de escrutinio, particularmente lo que se llama zona gris del APE (4.1-10 ng/ml). Para aumentar su sensibilidad y especificidad se han ideado una serie de variables: Valor total según edad, densidad, fracción libre, relación APE total/APE libre, fracción libre y densidad del APE en la zona de transición de la próstata. No hay acuerdo acerca de si la edad influye en el APE, Oesterling describió que el APE se correlacionaba con la edad y volumen prostático.

Palabras Clave.- Cáncer de próstata, Antígeno prostático específico, Biopsia prostática, Tacto rectal, Ultrasonido transrectal, zona gris.

Summary

The prostate cancer is one of the main causes of mortality in men over 50 years old, thus in the search of a tumor marker, the prostate specific antigen (PSA) was discovered. The PSA, digital rectal examination, transrectal ultrasound and prostate biopsy makes possible the early detection of prostate cancer. 70% of the patients are in clinical stage T1C, being the key for the diagnosis that the PSA doesn't rise higher than 10 ng/ml. The elevation of the PSA is not synonymous of cancer, but it indicates a prostate disease and the need of further evaluation to find the cause. None malignant conditions of the prostate can be associated with a high PSA, like: Prostatic intraepithelial neoplasia, ischemia and prostate infarction. The PSA doesn't have specificity to be used as scrutiny studies, especially what is called the gray area of the PSA (4.1-10 ng/ml). To increase its sensitivity and specificity there have been design a series of variables: total Value according to age, density, free fraction, relationship between free PSA and total PSA, and density of the PSA in the transition area of the prostate. There is no specific agreement if the age influences in the PSA, however Oesterling described that the PSA correlates with the age and prostate volume.

Words Key.- Prostate cancer, Prostate specific antigen, Prostate biopsy, digital rectal examination, Transrectal ultrasound, gray area.

Historia

El APE se encuentra presente en el plasma seminal en miligramos.¹ Referido por Charles Huggins² en 1949 como una sustancia que licuaba al semen, refiriendo además que la secreción prostática tenía una actividad química adicional cuya función no era del todo clara. Encontrado por primera vez en el tejido prostático en la década de los 60s por Ablin y detectado en el líquido seminal en 1971 por Hara y cols, quienes lo llamaron gamma-seminoproteína, publicando su descubrimiento en el Japanese Journal of Legal Medicine, considerándolo como una proteína única en el semen;³ En 1973, Li y Being aislaron y purificaron esta proteína. En 1978, Sensabaugh la caracterizó como una proteína específica del semen. Quizá la contribución más importante en el desarrollo del APE fue el reporte de Wang y cols. en 1979, ellos publicaron en la revista Investigative urology un artículo en el cual describían el aislamiento de una sustancia con capacidad antigénica en la próstata, usando electroforesis en gel, llamándolo APE. Más tarde Wong y cols. demostraron que ésta proteína era inmunológicamente idéntica a la descubierta por Hara y Sensabaugh.

En 1980, Papsidero y Wang desarrollaron una prueba serológica de medición de APE en suero, pero medico por primera vez en el suero humano en 1980⁴ y utilizado como marcador tumoral oncológico desde 1988.⁵ En 1987, Stamey y cols. publicaron el primer estudio clínico, investigando la utilidad del APE en el Ca de próstata.⁵

Características del APE

El antígeno prostático específico es una enzima especial, se trata de una glicoproteína producida solamente por las células epiteliales prostáticas que lisa el coagulo del material eyaculado. La función de ésta enzima se relaciona claramente con la fertilidad masculina y es probable que esta sea la razón por la cual había sido altamente preservada durante la evolución. El APE, posee un peso molecular de 33 KD, contiene 237 aminoácidos con un 7% de hidratos de carbono (4 cadenas laterales de carbohidratos).

El mecanismo exacto por el cual el APE accede al suero es desconocido. El lumen de la glándula prostática contiene la más alta concentración de APE en el cuerpo. Existente un numero de barreras entre el lumen glandular y los capilares. Estas incluyen la membrana basal de las glándulas, el estroma prostático y la célula endotelial capilar. Enfermedades como infección, inflamación y Ca de próstata pueden producir una ruptura de éstas barreras, pasando a la circulación. La mayor parte del APE es producido por las glándulas de la zona transicional de la próstata.

Los niveles de APE pueden ser alterados por terapias farmacológicas, enfermedades prostáticas diferentes al Ca de próstata y manipulaciones urológicas. El inhibidor de la 5-alfa reductasa finasteride tiende a disminuir al APE en 50% en los hombres con HPB, después de 6 meses de uso y éstos niveles se mantiene estables

Recientemente se ha encontrado que el APE existe en múltiples formas en el plasma. El APE se une en el suero a los inhibidores de la proteasa (alfa 1-antiquimiotripsina), el 5% del APE se encuentra unido a este inhibidor y el resto (95%) en forma libre, el 70% de este es enzimáticamente activo.⁶

La fracción libre del APE es eliminada a través del riñón, mientras que su forma conjugada es metabolizada por el hígado.⁷ La vida media del APE en su forma conjugada se ha calculado por entre 2.2 $\pm$ 0.8 días, su forma libre tiene una vida media de 15 horas.⁸

Oesterling⁹ propuso que debido que la próstata aumenta de tamaño con la edad, los hombres más jóvenes con un volumen glandular menor y menos procesos inflamatorios, deberían tener un APE menor que aquellos hombres de mayor edad; en estos últimos sus niveles basales de APE deben ser mayores, por lo cual los valores del APE varían con la edad del individuo y aumentan con el tiempo, sin presentar necesariamente una patología cuando estos están elevados.

Sin embargo Cooner^{10,11} primero (1990) estudiando 1807 hombres entre 50 y 89 años de edad y posteriormente (1991) con 2648 pacientes para considerar la subjetividad del TR y USGTR y utilizando el ensayo Hybritech, dividió los datos de TR en correspondientes a pacientes con un nivel de APE < 4 ng/ml, 4.1 A 10 ng/ml, y más de 10 ng/ml. En los 2648 pacientes incluidos en el programa de detección temprana de cáncer de próstata fue del 14.5%, lo que representa un notable aumento con respecto al indica de detección máximo asociado con el TR y las biopsias guiadas por palpación. Sin embargo este índice de detección fue 6 veces mayor que en los pacientes con un tacto rectal anormal, de ahí su sutilidad para los pacientes con elevación del APE y TR normal.

Así los pacientes con un APE menor o igual a 4 y TR negativo tuvieron Ca de próstata en un 2.5%, duplicando casi ésa cifra para los pacientes con una APE entre 4.1 y 10 ng/ml y TR negativo (5.5%), llegando a ser de 31.3% para los pacientes con un nivel de APE mayor a 10 ng/ml.

Es aquí donde el paciente con TR negativo, pero valores de APE entre 4.1 y 10 ng/ml debe ser evaluado para descartar un probable tumor prostático potencialmente curable.

El estudio de Cooner no establece claramente como proceder en el caso de un APE intermedio (4.1 a 10 ng/ml) con un tacto rectal normal. ¿El índice de detección de cáncer de 5.5% (Cuadro 1) puede considerarse efectivo con respecto al costo cuando debido a la inespecificidad de las áreas hipoeoicas un 34% de todos los pacientes incluidos en esta categoría deben ser estudiados con biopsias? (Cuadro 2).

En términos de salud publica esta pregunta es importante dado que solo uno de 6 pacientes con este nivel de APE¹ estudiado con biopsia presentará un cáncer de próstata y serán necesarias 18 ecografías por cada cáncer detectado. (cuadro 3).

Varios artículos provenientes de Roswell Park entre 1980 y 1986 confirmaron que el APE era específico para la próstata, que los niveles séricos de APE eran elevados tanto en el cáncer de próstata como en la HPB y que el APE era un marcador pronóstico importante en el monitoreo de los pacientes con cáncer de próstata.¹

El Dr. Norman Yang sugirió que los niveles de APE se relacionaban directamente con el volumen itracapsuar de cáncer y más tarde se dieron cuenta que también con la diseminación extracapsular, por lo cual debemos tener precaución para el uso del APE como marcador tumoral, ya que si bien se refiere que la prostatitis bacteriana aguda

asociada con escalofríos, fiebre y bacteriuria determina un aumento significativo de los niveles de APE y a menudo es necesario que transcurran varios meses para que retornen a sus valores basales;¹ por lo que en nuestro hospital antes de solicitar una fracción libre del APE damos un ciclo de antibiótico por 12 semanas a base de trimetoprim con sulfametoxazol, 160 mgs. de trimetoprim con 800 mgs de sulfametoxazol cada 12 hrs, en caso de alergia a dicho antibiótico damos ciprofloxacina 500 mgs cada 12 hrs por el mismo periodo de tiempo, mandando a realizar nueva determinación del APE, sugiriendo al laboratorio ahora si la determinación de la fracción libre del APE si dicho resultado se encuentra entre 4.1 y 10 ng/ml.

Las causas por las que se puede elevar el APE incluyen el TR, el cual eleva el APE hasta el doble, requiriéndose de 2 a 3 semanas para que retorne a cifras basales; padecimientos prostáticos benignos como la HPB, prostatitis aguda; cistoscopia con aumento de hasta 4 veces los valores basales, USGTR con aumento de 2 a 3 veces sus valores basales, retornando a cifras basales a las seis semanas: la resección transuretral de próstata; la BP con regreso a las cifras basales a las 8 semanas.¹² Así mismo se ha encontrado un aumento en el APE después de una eyaculación, con una elevación media de 0.8 ng/ml.

En cuanto al APE para diagnostico diferencial entre HPB y Ca de próstata, se han ideado diversas maneras para corroborar o descartar una neoplasia prostática, uno de ellos es la fracción libre del APE, la cual se solicita siempre que exista un APE sérico total entre 4.1 y 10 ng/ml (Difiere según algunos autores), en cuanto a la fracción libre del APE, el valor total de éste no es de utilidad clínica como screening para cáncer de próstata, según Bengman¹³ al estudiar a 101 pacientes con valores totales de APE entre 4.1 y 10 ng/ml utilizó la relación APE total/APE libre con el fin de disminuir la realización de biopsias transrectales innecesarias para diagnosticar un cáncer prostático.

La relación APE total/libre ofrece un nuevo parámetro en incrementar la especificidad del APE total para detectar cáncer de próstata en pacientes seleccionados y screening en la población. El valor de corte utilizado por Bengman,¹³ en la relación APE total/libre fue de 0.20. Él demostró que con una relación de 0.20 o menos aumentaba el número de biopsias positivas para cáncer prostático, sugiriendo que por debajo de esa cifra las posibilidades de que una biopsia transrectal resultara positiva era de un 66%.

En cuanto al USGTR, su empleo esta reservado para aquellos pacientes que tienen un TR anormal o un nivel de APE elevado, detectando algunos tumores que no son palpables; en 1969 Mc Neal introdujo el concepto zonal de la próstata basado en los diferentes tipos histológicos de los tejidos, dividiendo la próstata en una zona transicional, zona

Cuadro 1. Índice de detección del cáncer de próstata en relación con los niveles séricos de APE y el tacto rectal en 2648 pacientes

APE (ng/ml)*	Cantidad de cánceres / cantidad de pacientes	
	Tacto rectal +	Tacto rectal -
≤ 4.0	$\frac{46}{446} = 10,3\%$	$\frac{31}{1265} = 2,5\%$
4.1 – 10.0	$\frac{74}{194} = 38,1\%$	$\frac{19}{343} = 5,5\%$
> 10.0	$\frac{168}{256} = 65,6\%$	$\frac{45}{144} = 31,3\%$

Ensayo Hybritech. Abreviaturas: APE, antígeno prostático específico. Adaptado de Cooner W.H.: Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. Monogr. Urol., 12:3, 1991.

Cuadro 2 Cantidad de biopsias efectuadas en relación con el nivel sérico de APE y el tacto rectal en 2648 pacientes

APE (ng/ml)*	Cantidad de cánceres / cantidad de pacientes	
	Tacto rectal +	Tacto rectal -
≤ 4.0	$\frac{300}{446} = 67,3\%$	$\frac{265}{1265} = 21\%$
4.1 – 10.0	$\frac{177}{194} = 91,2\%$	$\frac{116}{343} = 33,8\%$
> 10.0	$\frac{255}{256} = 99,6\%$	$\frac{123}{144} = 85,4\%$
Total	$\frac{732}{896} = 82\%$	$\frac{504}{1752} = 29\%$

Ensayo Hybritech. Abreviaturas: APE, antígeno prostático específico. Adaptado de Cooner W.H.: Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. Monogr. Urol., 12:3, 1991.

Cuadro 3. Cantidad de ecografías y biopsias de áreas hipoeoicas necesarias para detectar 1 cáncer (2648 pacientes)

Cantidad de ecografías necesarias			Cantidad de biopsias necesarias	
APE (ng/ml)*	Tacto rectal +	Tacto rectal -	Tacto rectal +	Tacto rectal -
≤ 4.0	9,7	40,8	6,5	8,5
4.1 – 10.0	2,6	18,2	2,4	6,1
> 10.0	1,5	3,2	1,5	2,7

Ensayo Hybritech. Abreviaturas: APE, antígeno prostático específico. Adaptado de Cooner W.H.: Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. Monogr. Urol., 12:3, 1991.

central, zona periférica; el equipo de ultrasonido utilizado debe ser de 7 MHz, el cual hace evidente la mayoría de los tumores hipoeoicos en zona periférica, siendo hipoeocogenicos debido a la sustitución del estroma por tejido tumoral; el advenimiento del USG, sobre todo en las biopsias de áreas hipoeoicas guiadas por el USG en oposición a las biopsias “a ciegas” guiadas por la palpación, sin duda ha aumentado el índice de detección de cáncer de próstata en estudios poblacionales.¹⁴

La mayoría de los tumores que aparecen en la zona periférica son hipoeoicos,¹³ en un 70% (23). Lee encontró que el valor predictivo positivo de una lesión hipoeoica es de 41% y aumentaba a 61% cuando se combinaba con hallazgo normal del TR y a 52% si el APE esta elevado, este autor también menciona que el valor predictivo variaba según el tamaño de la lesión y con el área anatómica estudiada, refiriendo que los tumores hipoeoicos tienden a ser moderadamente diferenciados.¹⁴

En cuanto a la biopsia guiada por USG, Catalona considera

que 20% de los hombres con APE elevados entre 4.1 y 10 ng/ml, con biopsias iniciales negativas a cáncer de próstata, son diagnosticados con cáncer en biopsias subsecuentes dentro del siguiente año.¹⁵

Se propuso la toma de biopsia prostática al azar,¹⁶ en pacientes sin lesiones sospechosas, pero APE elevado, recientemente por sextantes o incluso doceantes.

En cuanto a la biopsia prostática, esta puede realizarse en forma transrectal o perineal, siendo la que tiene mayor ventaja la perineal por las menores complicaciones en comparación con la transrectal, la cual requiere de preparación colonica y de ingesta de antibióticos un día antes del estudio y dos días después, en nuestro centro medico dichas biopsias son realizadas por el servicio de radiología intervencionista, realizando únicamente el abordaje transrectal, siendo de mayor utilidad la biopsia por sextantes y de ésta la modificada de Stamey, ya que el mayor porcentaje de neoplasia aparecen en la zona periférica de la próstata.¹⁷ (Figura 1)

Figura 1. Técnica tradicional de la biopsia por sextantes (izquierda), técnica modificada de Stamey para toma de biopsia por sextantes en la zona periférica (derecha).

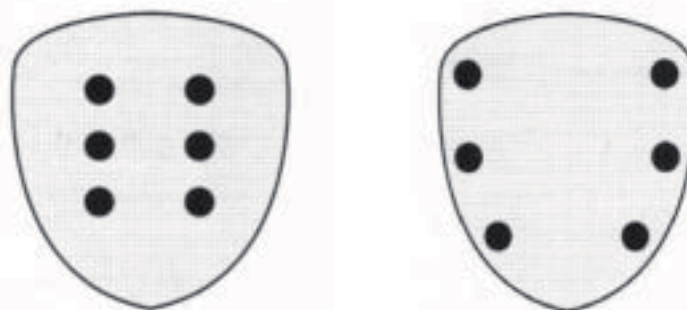
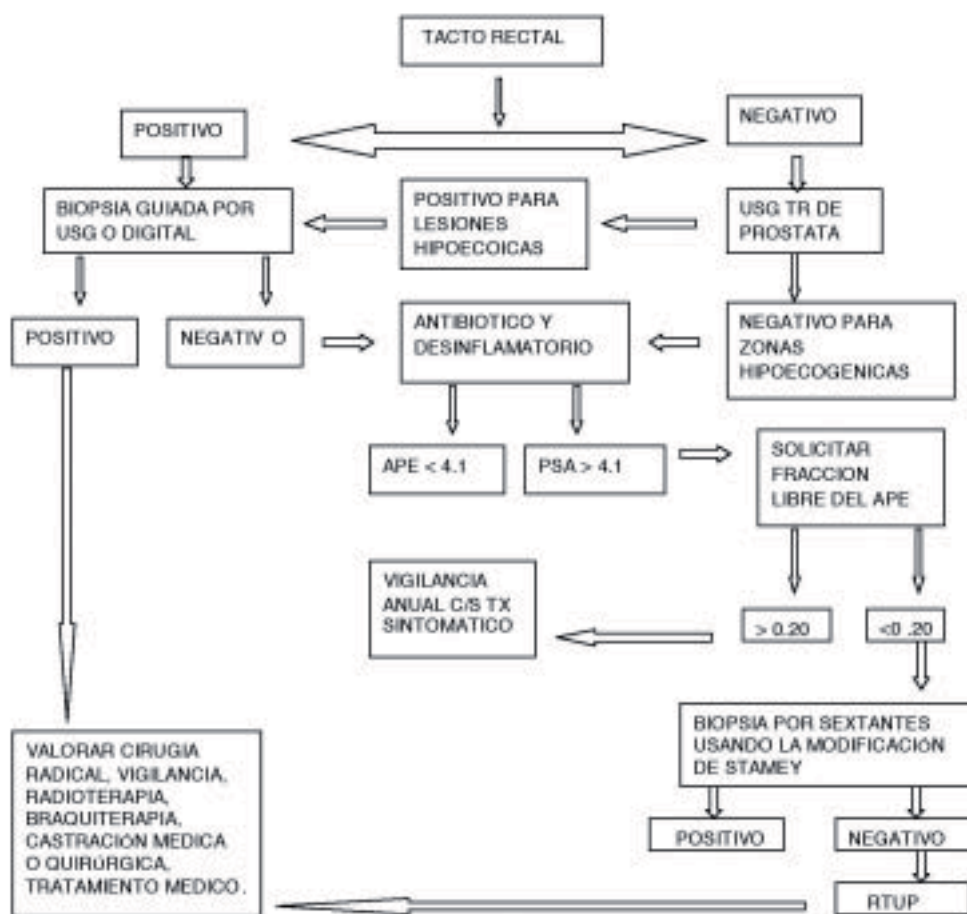


Figura 2. Propuesta de un esquema terapéutico



Conclusión

En los pacientes con un TR sin patología, USGTR sin patología, con valor de APE total de 4.1-10 ng/ml, se trata como prostatitis, tomando determinaciones tres meses después, en caso de persistir en la zona gris del APE, se manda realizar fracción libre del APE, calculando la relación APEt/APEl, si este valor es por debajo de una constante de 0.20 es muy probable que el paciente tenga un Ca de próstata incipiente se realiza biopsia prostática por

sextantes, sugiriendo la técnica modificada de Stamey.

La relación APE total/APE libre puede ser utilizada para disminuir las biopsias en pacientes con APE entre 4.1-10 ng/ml¹⁸

En caso de salir negativa dicha biopsia en dos ocasiones, sugerimos la RTUP diagnóstica, esperamos como mínimo tres meses para dicho procedimiento. Nosotros sugerimos el siguiente esquema terapéutico (Figura 2)

Bibliografía.

- Walsh Patrick C. MD. Campbell Urología. 6ta edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1994:1155-1219.
- Huggins Charles. Conocimientos actuales sobre el cáncer de próstata. Revista mexicana de urología 1949; XX(5): 220-226.
- Leport L, Lawson RK. Enfermedades de la próstata. Buenos aires: Editorial Médica Panamericana, 1994:341-55.
- Kurtiyama M, Wnag MC, Papsidero LD, Kilian CS, Shimano T, Valenzuela L et al. Quantitation of prostate specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res 1980, 40: 4658.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwinw E. Prostatic specific antigen and prostatic a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317:909.
- Stamey TA. Second stanford conference on international

- standardization of prostate specific antigen immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology* 1995; 45:173-83.
- 7 Agha AH, Schechter E, Roy JB, Culkin DJ. Prostate specific antigen is metabolized in the liver. *J Urol* 1996; 155: 1332-35.
- 8 Kojima M, Babaian RJ. Algorithms for early detection of prostate cancer 1994; 75 (suppl): 1860-67.
- 9 Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-64.
- 10 Cooner, W.H.: Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and tranrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. *Monogr. Urol.*, 12:3, 1991.
- 11 Scardino Pt, Carrol PR, de Kernion JB, Miles BJ. Prostate cancer treatment. Stage by AUA office of education, 1996; seminar 9655: Scardino 1-11.
- 12 Zonana Farca Elias, Ricard Espinosa Abel Antonio. Estudios de laboratorio y gabinete. Cáncer de próstata. Programa de actualización continua para el urólogo. Parte 1, 1998.
- 13 Bengman, Chris H.; Reirbergen, John B. W.; Kranse, Ries; The free to total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol* 1997; 157 (6): 2191-2196.
- 14 Lee F, Littrup PJ, y col. Prostate cancer detection in clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143:146-54.
- 15 Ketch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994, 151:1571
- 16 Hodge KK, McNeal JE, Terris MK y col. Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71.
- 17 Cookson Michael S. Technical refinements of transrectal ultrasound-guided needle biopsy and re-biopsy of the prostate. 1999 AUA meeting seminar.
- 18 Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-64.

La gripa española

Al término de la I Guerra Mundial una devastadora enfermedad azotó a Europa, algunos países de América y de otros continentes, por lo que fue considerada una pandemia que produjo una mortandad peor que la que causó la misma guerra.

Esta epidemia afectó entre 15 a 50% de la población europea, la naturaleza clínica de la enfermedad hizo sospechar, desde un inicio, que se trataba de un proceso viral semejante a la gripe, sin embargo,



la gravedad de la sintomatología y una mortalidad mayor que en otras epidemias de gripe fueron elementos para que se considerara la posibilidad de que el virus había sufrido una mutación que lo transformó asíéndolo más virulento, hipótesis que posteriormente fue avalada.

La mortalidad era arriba del 1% afectaba principalmente a individuos entre 20 y 45 años. Un cálculo conservador sobre el número de fallecimientos por la enfermedad es de alrededor de 20 millones de personas.

La situación, fundamentalmente

en Europa, era desoladora, los soldados que había sobrevivido a la guerra llegaban a sus hogares para contraer la enfermedad o bien para sepultar los cadáveres de sus familiares, en las crónicas de la época se advierte como los gobiernos se vieron desbordados ante esta catástrofe sanitaria, por otro lado se narraba como los cuerpos quedaban sin ser sepultados en días ya que los sepultureros estaban rebasados, o bien familias enteras muertas en sus casas.

Pocos años después de haber concluido esta pandemia, un grupo de pacientes que sobrevivieron a la infección desarrollaron un padecimiento neurológico similar a la enfermedad de parkinson que se denominó Parkinsonismo de Von Economo.