

LA ALFA 2 GLICOPROTEINA ASOCIADA AL EMBARAZO EN CANCER PROSTATICO. SU VALOR CLINICO COMO MARCADOR TUMORAL

Dr. Daponte, Daniel P. - Dr. Pidcock, Nichola B.*

Resumen

La alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo (PAG), un promisorio marcador biológico, no se ha asociado en la bibliografía con ninguna neoplasia en particular, sino más bien en una relación paralela con el grado de diseminación tumoral. En este trabajo se estudian dos clases de pacientes afectados de carcinoma prostático: 72 pacientes con orquiectomía bilateral y 55 con tratamiento estrogénico. En 7 pacientes postrados se obtuvieron muestras premortem. Se comprueban dos grupos significativos ($p = < 0,01$) en pacientes castrados en relación a la fosfatasa ácido-prostática medida por enzimo-inmunoensayo. En pacientes con estrogenoterapia, dado el profundo estímulo de la hormona femenina en la producción de esta proteína, queda enmascarado el posible aumento dado por la carga tumoral. Sin embargo, esta excepción, o ventaja, es en grupos anuales proporcional a la carga estrogénica ($p = < 0,05$).

Palabras claves: Carcinoma prostático. Marcador tumoral. Alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo (PAG). Estrogenoterapia. Orquiectomía bilateral.

El unánime deseo del hallazgo de un test simple y específico para el cáncer en la moderna oncología, equivale a la antigua piedra filosofal.

La fosfatasa ácida prostática (FAP), de indiscutible utilidad en el carcinoma prostático, ha demostrado en ciertas ocasiones a la presentación de pacientes con metástasis, valores normales con el método enzimático tradicional.⁽¹⁸⁾ Además, hay algunos casos en que la progresión de la enfermedad no va acompañada de una elevación de FAP, incluso en pacientes que fallecen de enfermedad maligna generalizada prostática.⁽¹⁰⁾

Varias investigaciones se han hecho para encontrar otro marcador biológico específico o inespecífico en esta neoplasia.⁽¹⁸⁾

El estudio de marcadores tumorales de origen feto-placentario (alfa fetoproteína, gonadotropina beta coriónica y antígeno carcinoembrionario) es de fundamental importancia en ciertos tumores, aunque no se ha demostrado de gran utilidad en el carcinoma prostático.^(14, 22)

Con el estudio inmunológico de las proteínas de origen placentario, se han individualizado la alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo (PAG),⁽⁴⁾ la cual ha demostrado importantes contribuciones como marcador tumoral en neoplasias de colon,^(23, 24) pulmón,⁽¹³⁾ mama^(1, 16) y melanoma.⁽²⁾ Estas referencias en la bibliografía europea y nuestros primeros resultados,⁽¹¹⁾ nos incitaron a profundizar la asociación entre PAG y el carcinoma prostático.

Material y métodos

Pacientes

El aumento en más de 25 veces, producido en PAG durante el embarazo,⁽²¹⁾ como así también su incremento en las enfermedades del trofoblasto y por la acción de los estrógenos,⁽¹⁷⁾ nos llevaron a estudiar dos grupos de pacientes. Por un lado, se valoraron 72 pacientes con previa orquiectomía bilateral y otro grupo se formó con 55 pacientes con tratamiento estrogénico. La estrogenoterapia utilizada fue de acuerdo con el tratamiento randomizado del protocolo 30762 de la EORTC (*European Organization for Research on Treatment of Cancer*), grupo urológico, siendo dietilbestrol (DES) 3 mg/día o fosfato de estramustina (Estracyt) 560 mg/día durante los dos primeros meses, para continuar luego con 280 mg/día. Se descartaron aquellos pacientes con valores de la testosterona plasmática $> 2,8$ nmol/l, siendo este límite índice indirecto de la correcta dosis estrogénica depresiva y, por lo tanto, que el paciente toma regularmente la medicación.⁽¹²⁾

En el grupo con orquiectomía bilateral se descartaron aquellos pacientes que, previa a la cirugía, habían recibido tratamiento estrogénico.

Todos los pacientes tenían comprobación histológica de carcinoma prostático y pertenecen al grupo de hospitales del Yorkshire Urological Cancer Research Group.

En 7 pacientes castrados, se pudieron estudiar los valores de PAG dentro de los 3 meses de ocurrir la muerte por enfermedad maligna prostática generalizada. En todos los pacientes, exceptuando este último grupo, han sido efectuadas las dosificaciones sólo una vez, lo cual da mayor heterogeneidad en la valoración de los resultados.

Métodos

Luego de la venopuntura y después de la separación del suero, las muestras fueron almacenadas a -20° C, hasta el momento de su dosificación.

Los niveles plasmáticos de PAG fueron medidos por inmunodifusión radial simple de acuerdo con el método de Mancini y col.⁽¹⁵⁾ Con esta técnica, de alta sensibilidad, se obtienen valores similares a los del radioinmunoensayo, detectando concentraciones menores de 50 μ g/ml.⁽⁸⁾ Los antisueros y controles se obtuvieron de Behringwerke, Marburg/Lahn, Alemania. Este mismo laboratorio también cedió los equipos para la medición, tipo "sandwich", del ensayo enzimático inmunoabsorbente para la fosfatasa ácida prostática (FAP), con resultados similares a los sistemas de radioinmunoensayo.⁽⁷⁾ En estudios previos hemos corroborado la mejor sensibilidad con respecto al método enzimático tradicional.⁽¹¹⁾ Se consideraron como patológicos los valores ≥ 5 mg/l para PAG y > 2 μ g/l para FAP.

Análisis estadístico

Los valores de PAG se presentan en gráficos y en tablas con media, variación y cuartana (abarca 50 % de los valores alrededor de la media). Para el promedio, la desviación estándar y el "t" test, se utilizó una calculadora Helwett Packard modelo 10.

Resultados

La principal diferencia de la medición de FAP con el método enzimático inmunoabsorbente y el sistema enzimático tradicional son los valores límites.⁽⁷⁾ Por esta razón, la distribución de los 72 pacientes castrados entre PAG y FAP se especifican los valores intermedios (fig. 1). Si separamos los pacientes de acuerdo con el nivel plasmático de FAP mayor

* Department of Experimental Pathology and Cancer Research (Prof. E. H. Cooper), University of Leeds, School of Medicine, Leeds, Inglaterra.

Dirección particular: José Hernández 2543, (1426) Buenos Aires.

o menor de $2 \mu\text{g/l}$, vemos que identificamos dos grupos en relación a los niveles plasmáticos de PAG ($p = < 0,01$) (tabla I).

No hemos podido hallar relación significativa en pacientes con estrogenoterapia entre PAG y FAP, debido al profundo estímulo sobre PAG, que enmascara el posible aumento dado por la carga tumoral prostática. No obstante, hemos diagramado el incremento de PAG en los 55 pacientes con tratamiento estrogénico en relación a los meses de iniciada dicha terapia hormonal (fig. 2). En el estudio detallado de estos datos, se aprecia que el estímulo estrogénico sobre PAG es proporcional al tiempo de tratamiento, observándose diferencias anuales ($p = < 0,05$) (tabla II).

El resultado de los niveles plasmáticos de PAG en pacientes castrados que fallecieron de enfermedad maligna prostática generalizada se presenta en la tabla III.

Comentarios

La PAG o alfa 2 PAG (alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo) también se la conoce como globulina asociada al embarazo, proteína de la zona del embarazo (PZ), alfa 2 preglobulina, alfa macroglobulina asociada al embarazo (PAM) o SP 3, aunque el primer nombre es el universalmente aceptado.⁽³⁾ PAG es una glicoproteína de alto peso molecular (490.000), descubierta en 1972 en el estudio de las proteínas placentarias por métodos inmunológicos.⁽⁴⁾ En el embarazo aumenta más de 25 veces su valor y tarda unos 6 meses en normalizarse. Los estrógenos pueden estimular su producción *in vivo* e *in vitro*, como así también las enfermedades del trofoblasto.^(17, 21) No se ha podido demostrar función como transporte de esteroides.⁽²⁰⁾ Los leucocitos de sangre periférica también parecen capaces de sintetizar esta proteína y ha sido sugerido que PAG puede tener función como factor inmunosupresivo *in vivo* entre la madre y el feto.⁽²¹⁾ En suero de pacientes sanos no se encuentra o sólo se presenta en pequeños trazos.⁽⁵⁾

La PAG ha demostrado utilidad como marcador tumoral,⁽¹⁹⁾ incluso antes del reconocimiento clínico de metástasis.⁽²⁰⁾ Posteriormente, varios investigadores han confirmado los primeros trabajos en distintas neoplasias,^(1, 2, 13, 23) en particular en cáncer de mama⁽¹⁶⁾ y de colon,⁽²⁴⁾ donde han hallado mejores resultados que con CEA (*carcinoembryonic antigen*). Estos resultados no son unánimemente aceptados.^(8, 9)

Este estudio sugiere que los niveles plasmáticos de PAG pueden contribuir con útil información sobre los disturbios generales del metabolismo en pacientes con carcinoma prostático. Aunque no podemos descartar algún tipo de disfunción hepática en la producción de PAG en pacientes con carcinoma prostático tratados con castración o estrógenos, la diseminación hepática es un hecho poco frecuente y tardío. No obstante, la definición de dos grupos marcadamente diferentes en pacientes castrados ($p = < 0,01$) en relación a los niveles de FAP medida con métodos inmunológicos, es un demostrado hecho de significación clínica (fig. 1 y tabla I). Sin embargo, es probable que, aunque hay un paralelismo entre la producción de PAG y FAP, el origen no sea el mismo. Por otro lado, y aceptando la escasez de muestras en los valores premortem estudiados, sólo 4/7 se hallan anormalmente elevados, aunque este hecho podría explicarse por el descenso metabólico general producido por el proceso neoplásico *per se*, sin estar relacionado en forma directa y aparentemente, con los meses transcurridos desde la castración (tabla III).

El profundo estímulo producido por los estrógenos en PAG enmascara la posible relación con la carga tumoral prostática. Sin embargo, aquella relación es ascendente y al parecer sin límite (fig. 2) a diferencia del estímulo sobre la globulina transportadora de la hormona sexual (SHBG), que se estabiliza pese a continuar el tratamiento estrogénico.⁽¹²⁾ El estudio detallado de estos datos (tabla II) sugiere diferentes grupos anuales ($p = < 0,05$) con un creciente efecto estrogénico de sumación sobre PAG, interesante para el monitoreo de la dosis y del tiempo de iniciada la estrogenoterapia.

Esperamos, finalmente, que en posteriores investigaciones se puedan ratificar estos primeros resultados en estos dos grupos de pacientes, para luego pasar a la posible utilización clínica.

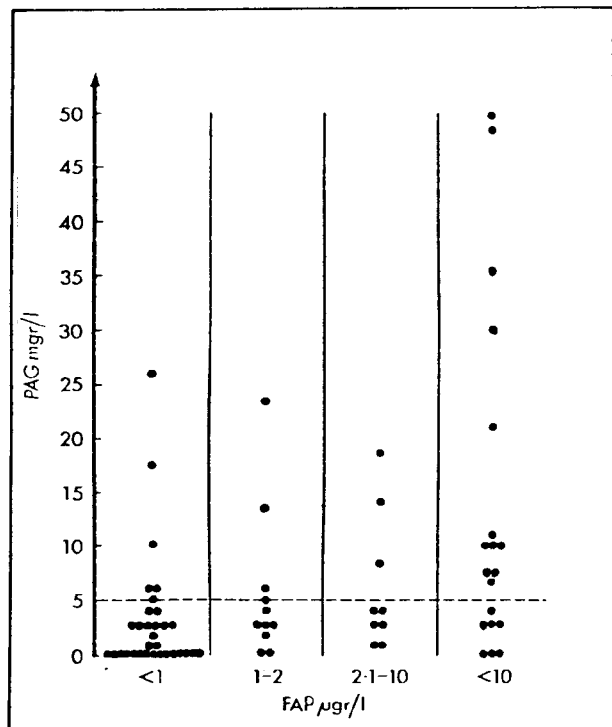


Figura 1. Niveles plasmáticos de alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo (PAG) en 72 pacientes con carcinoma prostático tratados con orquiectomía bilateral en relación a los niveles de la fosfatasa ácida prostática (FAP) medida por enzimoimmunoensayo.

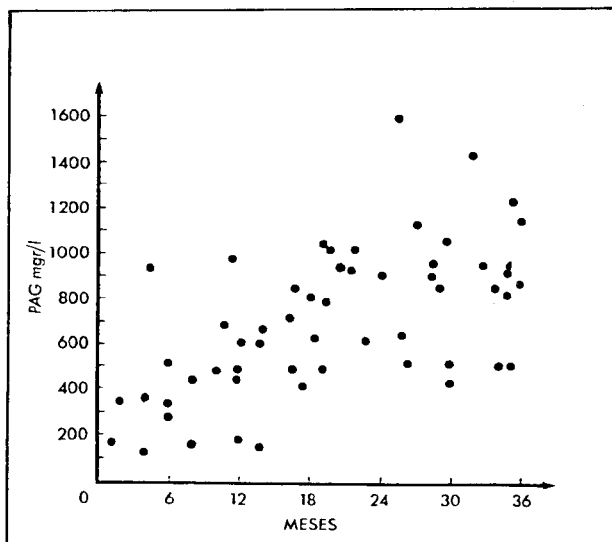


Figura 2. Niveles plasmáticos de alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo (PAG) en 55 pacientes con carcinoma prostático de acuerdo al tiempo transcurrido con estrogenoterapia.

TABLA I

Niveles plasmáticos de PAG en 72 pacientes con carcinoma prostático tratados con orquiectomía bilateral en relación a los niveles plasmáticos de FAP (Adaptado de figura 1 para facilitar su comprensión)

FAP: µg/l	< 2	> 2
Número de pacientes	44	28
Media	2,5	7,5
Variación	0-27	0-50
Cuartana	0-4	3-13
Promedio (desviación estándar)	3,77 (± 6,09)	11,43 (± 13,70)

p = < 0,01 (< 2 vs. > 2).

PAG: alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo.

FAP: fosfatasa ácido-prostática medida por enzimoimmunoensayo.

TABLA II

Niveles plasmáticos de PAG en 55 pacientes con carcinoma prostático en relación al tiempo transcurrido con tratamiento estrogénico (Adaptado de figura 2 para facilitar su comprensión)

Tiempo en meses	< 12	13-24	25-36
Número de pacientes	17	18	20
Media	415	705	830
Variación	117-941	110-987	353-1.532
Cuartana	28-544	552-874	622-991
Promedio (desviación estándar)	407 (± 250)	678 (± 259)	826 (± 320)

p = < 0,05 (1º vs. 2º año).

p = < 0,05 (2º vs. 3º año).

PAG: alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo.

TABLA III

Niveles plasmáticos de PAG dentro de los 3 meses de ocurrir la muerte por enfermedad maligna prostática diseminada en pacientes tratados con orquiectomía bilateral

Nº	Metástasis óseas	Meses (a)	PAG mg/l (b)
1	sí	37	3
2	sí	4	3
3	sí	14	17
4	sí	7	23
5	sí	19	52
6	sí	3	0
7	sí	11	8

(a): meses desde la castración hasta la muerte del paciente.

(b): alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo, normal < 5 mg/l.

Bibliografía

- Bauer, H. W.; Hasselblatt, I.; Husfeldt, K. J.; Bohn, H.: "Serologische mammacarcinomverlaufs-kontrolle mit hilfe des schwangerschafts-assoziierten alpha-2-glykoproteins". Langenbecks Arch. Chir. (suppl.) Chir. Forum, 344:69-72, 1977.
- Bauer, H. W.; Deutschmann, K. E. M.; Peter, H. H., y Bohn, H.: "Pregnancy associated alpha-2-glycoprotein in malignant melanoma". Europ. J. Cancer, 15:123-126, 1979.
- Berne, B. H.; Hofsmann, R.; Klausch, B., y col.: "Standardisation of nomenclature for pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein". Lancet, ii, agosto 1975, pp. 367.
- Bohn, H., y Kranz, Th.: "Untersuchungen über die bindung von steroidhormonen und menschliche schwangerschaftsproteine". Archiv. für Gynäkologie, 215:63-71, 1973.
- Bohn, H.: "New placental and pregnancy proteins as possible markers in oncology". Klin. Wochenschr., 58:489-492, 1980.
- Burnett, D.; Booth, S. N.; Cove, D. H., y col.: "Pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein". Lancet, i, enero 1977, pp. 257-258.
- Cooper, E. H.; Glashan, R.; Robinson, M. R. G.; Morgan, D. B., y Traunter, K.: "The evaluation of a new enzyme immunoassay for measurement of prostatic acid phosphatase". Clin. Chimica Acta, 113:293-299, 1981.

8. Damber, M. G.; Von Schoultz, B.; Stigbrand, T., y Carlstrom, K.: "A radioimmunoassay for the pregnancy zone protein". *Clin. Chimica Acta*, 66:85-88, 1976.
9. Damber, M. G.; Von Schoultz, B., y Stigbrand, T.: "Pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein and cancer". *Lancet*, *i*, febrero 1976, pp. 307.
10. Daponte, D. P.: "Serum prostatic acid phosphatase (SPAP) and prognosis in patients with prostatic carcinoma". Abstract, Edinburgh Urological Festival, 31 agosto-1-2 setiembre 1981.
11. Daponte, D. P.: "Valoración de la exactitud por los métodos actuales en el estudio de las metástasis ósea precoz del carcinoma prostático". (Pendiente de publicación.)
12. Daponte, D. P.; Pidcock, N.; Robinson, M. R. G., y Smith, P. H.: "La testosterona plasmática y la globulina transportadora de la hormona sexual (SRBG) en pacientes con carcinoma prostático en tratamiento. Tres años followup". *Acta Urol. Esp.*, 6:27-34, 1982.
13. Gropp, C.; Lehmann, F. G.; Bauer, H. W., y Hareman, K.: "Carcino-embryonic antigen, alpha-1-fetoprotein, ferritin and alpha-2-pregnancy associated glycoprotein in the serum of lung cancer patients and its demonstration in lung tumor tissue". *Oncology*, 34:267-272, 1977.
14. Guinan, P.; Sadaughi, N.; John, T.; Ablin, R. J., y Bosh, I. M.: "The prognosis value of carcino-embryonic antigen in carcinoma of the prostate". *Urol. Res.*, 2:79-84, 1974.
15. Mancini, G.; Carbonara, A. O., y Heremans, J. F.: "Immunochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion". *Immunochemistry*, 2:235-239, 1965.
16. Maxwell Anderson, J.; Stimson, W. H.; Gettinby, G.; Jhunjhunwala, S. K., y Burt, R. W.: "Detection of mammary micrometastases by pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein (PAG) and carcinoembryonic antigen (CEA)". *Europ. J. Cancer*, 15:709-714, 1979.
17. Robinson, J. S.; London, W. T., y Pierce, J. E.: "Observations on the origin of pregnancy-associated plasmaproteins". *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 96:226-229, 1964.
18. Robinson, M. R. G., y Daponte, D. P.: "Carcinoma of the prostate: tumour markers (excluding acid phosphatase)". En: "Renal and prostatic tumours". Ed. Pavone-Macaluso, M.; Smith, P. H., y Edsmyr, F. Plenum Press, Nueva York. (En prensa.)
19. Stimson, W. H.: "Correlation of the blood level of a pregnancy associated alpha-macroglobulin with the clinical course of cancer patients". *Lancet*, *i*:777-779, 1975.
20. Stimson, W. H.: "Variations in the level of a pregnancy-associated alpha-macroglobulin in patients with cancer". *J. Clin. Path.*, 28:868-871, 1975.
21. Than, G. N.; Szabó, D. C.; Karg, N. J., y Csaba, Y. F.: "Biochemical and clinico-pathological aspects of pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein". *Prot. Biol. Fluids. Proc.*, 24th Colloquium. pp. 223-226, 1976.
22. Williams, R. D.; Bronson, D. L.; Elliot, A. Y., y Praley, E. E.: "Production of carcino-embryonic antigen by human prostatic epithelial cells en vitro". *J. Nat. Cancer Inst.*, 58:1115, 1977.
23. Wood, C. B.; Horne, C. H. W.; Towler, C. M., y Blumgart, L. H.: "Pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein as a tumour marker in patients with colorectal cancer". *Clin. Oncol.*, 3:396-372, 1977.
24. Wood, C. B.; Horne, C. H. W.; Towler, C. M.; Hurt, R. W., y col.: "A clinical comparison of the value of pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein and carcinoembryonic antigen assays in patients with colorectal cancer". *J. Clin. Pathol.*, 31:1065-1067, 1978.