

A casi 40 años del antígeno prostático específico

Prostatic Specific Antigen, 40 years later

Prof. Dr. Daniel López Laur

*Profesor Titular Cátedra Urología FCM UNCuyo.
Director Maestría Urología Oncológica.*

Lo difícil de escribir una editorial es el análisis de la bibliografía adaptada a un convencimiento personal y a una experiencia de muchos años.

Trataré de ser breve y dar la idea final sobre este tema.

En 1979, Wang y colaboradores popularizan un nuevo marcador biológico que vendría a revolucionar el mundo urológico y por sobre todo acercarnos al cáncer más frecuente en hombres después de los 60 años, el de próstata^{1,4}.

Este marcador, hallado casualmente en estudios forenses en semen humano va a constituir, con el tiempo, la nueva “oportunidad” para cambiar viejos conceptos que teníamos a través de las fosfatasa ácidas totales y prostáticas.

• “La ciencia se compone de errores que, a su vez, son los pasos hacia la verdad”

(Julio Verne)

Su uso comenzó a hacerse cada vez más frecuente, hasta ser imprescindible en la práctica diaria.

Quiero analizar puntos de interés para ir formando la idea sobre cómo cambió con el tiempo el concepto actual del PSA.

La primera situación conflictiva que se planteó fue encontrarle un valor de dopaje que fuera útil para todos y aquí se inició el inconveniente de 4 nanogramos/ml, ésta, no ha parecido ser la cifra más correcta, aun cuando en la mayor parte del mundo, los urólogos prácticos lo hemos adoptado. Esta cifra ha ido modificándose en función a diferentes factores como edad, tamaño prostático, instrumentación, prostatitis y hasta el índice de masa corporal (IMC), la presencia de hiperlipemias o síndrome metabólico.

Catalana y cols. comenzaron a descender el valor hasta llegar a menos de 2,5 ng/ml, pero éste sería, a mi juicio, un valor de screening y hoy está puesto en duda su real valor, en el sentido de estar biopsiando o tratando agresivamente tumores que pueden ser indolentes².

El tema screening estuvo varios años en el tapete, Schroder y cols. dicen “que es una acumulación de evidencia de eficacia, pero persistentemente incierto”³ y uno llega a la conclusión de que el carcinoma de próstata se da con cualquier valor de PSA y puede aumentar las tasas de diagnóstico, pero ¿es un tumor curable con cualquier PSA?, creo que no.

Desde la comunicación de la Task Force, la disyuntiva se fue acelerando y motivó las modificaciones de la EAU, AUA, NCCN que transformó guías en recomendaciones¹³ ya que hay diferencias entre revisiones de bibliografía, evidencias y conformación universitaria¹⁴. Dice Penson: la opinión es libre y debe desarrollarse según los diferentes sistemas de salud¹⁴.

Stamey y cols. dicen que el valor del PSA está más en relación con el volumen y progresión de la hiperplasia prostática benigna que del carcinoma. Sabemos que hay tumores que no marcan PSA y sin embargo son muy agresivos y en estadios avanzados³, pero también es cierto que nos ha servido para evaluar las recidivas bioquímicas y anticipar las recidivas clínicas¹⁰.

Tampoco las variables o isoformas de PSA, la velocidad, la densidad de PSA, el Pro PSA o las diferencias entre los PSA de la zona de transición, en fin, han aportado soluciones definitivas al tratamiento del carcinoma de próstata⁴; sin embargo, la correlación de varios parámetros unidos de esta kalicreína con el Gleason, su score, u otros parámetros anatómicos pueden ser muy útiles para evaluar pronóstico (volumen tumoral, números de chips positivos en la biopsia).

Por ello sigue teniendo al año 2007 valor la antigua frase que dice que el PSA es mejor para evaluar el pronóstico y el seguimiento que para el diagnóstico. La diferencia es que nunca puede basarse en el PSA solo, sino, insisto, que debe estar en un contexto con otros parámetros como la densidad de PSA, la velocidad y la relación PSA total/libre y aun así hoy son puestas en discusión.

De todas formas su manejo es indicativo y sobre todo el indicador postratamiento del CAP que, aconsejamos, mirar siempre su nivel (para decidir si estamos en la vía correcta)⁶.

Existen tumores que aumentan rápido el PSA al diagnóstico y luego son "inocentes"⁵.

Todos conocemos que un PSA elevado, aun con reiteradas biopsias, no pasan de prostatitis crónica atrófica, ASAP o PIN alto grado, pero que lógicamente obligan a un seguimiento estrecho ya que estos diagnósticos histopatológicos son considerados pre-neoplásicos.

Nuestro mayor inconveniente sigue siendo la "zona gris" (PSA entre 4 y 10 ng/ml), donde realizamos

múltiples biopsias hasta llegar a la "biopsia por saturación" y aun así existe, en mi experiencia, hasta un 72% de resultados negativos para cáncer.

¿Hasta cuándo es lícito efectuar biopsias de próstata en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml? Sigue siendo una pregunta sin contestar plenamente, con muchas dudas si una o varias por año, ¿hasta cuántos años? Creo que se trata, en definitiva, aun cuando a partir de la tercera o cuarta biopsia se disminuyen enormemente la posibilidad de encontrar un cáncer y sobre todo de alto riesgo o sea se trata de una cuestión de sentido común, particularmente en aquellos pacientes que, como sabemos, a medida que pasan los años, las posibilidades de positividad de una biopsia van decreciendo y no transformar la elevación del antígeno prostático específico en una "enfermedad social"⁹.

Hoy, para quienes lo disponen, la tecnología de avanzada como la RMN (resonancia magnética) multiparamétrica, ha venido a disminuir el número de biopsias, conduciendo a puntos de interés para biopsias y alcanzando hasta un 60% de enfermedades clínicamente significativas¹⁵.

Hay factores que lo modifican como la actividad sexual, bicicleta, instrumentación urología uretral, infecciones urinarias bajas, medicamentos y también a nivel dietario, la suplementación de licopenos por ejemplo, modifican su valor en menos hasta en un 39% y es importante destacar que en ningún caso, con el uso de carotenoides, ha quedado el PSA en un mismo valor, independientemente del grado de anaplasia arquitectural^{17,8}.

De todas formas *LA EXISTENCIA DE CAP. ES EN CUALQUIER RANGO DE PSA*

En definitiva, creo que no hemos modificado la opinión dominante sobre la importancia del PSA, pero sabemos que dista mucho de ser el marcador ideal de la presencia certera del cáncer de próstata y que es muy importante encontrar un marcador más específico y sensible, quizás genéticos, para detectar estos tumores y sobre todo evaluar cuáles serán indolentes y cuáles no, sin embargo mantiene su fiabilidad predictiva.

Sí, creo que, al decir de Catalana, el PSA velocity, densidad e isoformas del mismo obtienen un aumento

en la seguridad diagnóstica y que el PSA no ha muerto como marcador biológico¹¹.

Me parece que uno podría concluir diciendo:

“LO INAPROPIADO ES COMO SE INTERPRETAN LOS RESULTADOS Y SU IMPACTO EN LA TERAPÉUTICA”

• “Cuando era niño comprendía todo como niño, pero ahora que veo por detrás de un vidrio, observo zonas oscuras”

BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner G. citado por Ipiens Aznar, Nal I y Piedrota P. Algunas consideraciones sobre el diagnóstico y tratamiento actual del carcinoma prostático órgano confinado. *Actas Urol Esp.* 2006; 30(3):239.
2. Eggener S, Roehl K and Catalona W . Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4 ng/ml and an initially negative biopsy. *J Urol.* 2005; 174:500.
3. Schroder F, Raaijmakers R, Postma R, Roobol M. 4 years prostatic specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the european randomized study for prostate cancer, section Rotterdam. *J Urol.* 2005;174:489.
4. Ipiens Aznar, Nal I y Piedrota P. Algunas consideraciones sobre el diagnóstico y tratamiento actual del carcinoma prostático órgano confinado. *Actas Urol Esp.* 2006; 30(3):239.
5. D'Amico y cols. *NEJM* 2004; 351:125.
6. Mitchell y cols. *AUA News* 2006: 1.
7. Lopez Laur J, Lopez Fontana Constanza. Modificaciones del PSA con licopenos y dieta suplementada. *Rev Arg Urol.* 2005; 70:153.
8. Lopez Laur J, Lopez Fontana Constanza y cols. Modifican el PSA los licopenos de la dieta y exógenos? *Rev Médica Universitaria* 2005; 1(1).
9. Lopez Laur J. Reflexiones sobre las biopsias reiteradas en pacientes con PSA entre 4 y 10. *Bol Soc Urol Mza.* 2005; 8(2).
10. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI and Walsh P. Biochemical recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169:517.
11. Catalona W and Loeb S. Prostatic specific antigen is an effective marker for prostate cancer I and II. *AUA News.* 2007.
12. Gomez Veiga y cols. Papel actual del PSA y otros marcadores en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol.* 2006; 59:1069.
13. Gomella L, Liu L y cols. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Of Urol* 2011; 18(5) 5875.
14. Penson D. Evidence-based vs consensus-based. Guidelines on PSA: what are the differences and why one vs the others?. Annual Meeting Orlando 2014.
15. Desai M What to do with a patient with elevated PSA and negative biopsy. Annual Meeting. Orlando 2014.