

Artículos

- **PSA (Antígeno Prostático Específico) Enfoque 2012**
- **Introducción**
- **¿Que es el PSA?**
- **¿ El psa tiene limitaciones ?**
- **¿Qué otros métodos de detectar el cáncer de próstata están en estudio?**
- **¿Cuáles son los resultados usuales de anatomía patológica en una pesquisa de cáncer prostático?**
- **La importancia del PSA en la toma de decisiones para el manejo de la hiperplasia prostática benigna**
- **Conclusiones y recomendaciones**
- **Referencias**

Julio César Potenziani Bigelli

jcpotenziani@gmail.com

Urólogo

Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina, Centro Médico de Caracas

Urología

PSA (Antígeno Prostático Específico) Enfoque 2012

Fecha de recepción: 08/08/2012

Fecha de aceptación: 20/09/2012

Los motivos de ésta presentación es manifestar la preocupación que existe en el medio urológico mundial acerca de la controversia que existe entre la asociación americana de urología (AUA) y la asociación europea de urología (EAU) en relación a la practica de los cribados de Población, que para los primeros no son procedentes por los costos económicos y psicológicos que causan y para los segundos son vitales ya que disminuye la mortalidad enfermedad-especifica en los pacientes detectados con elevaciones del PSA y que son llevados a diagnostico y tratamientos definitivos. El segundo motivo es que vemos como se están haciendo biopsias prostáticas innecesarias relacionadas con los valores absolutos de PSA total, ocasionando problemas de detección de canceres indolentes o clínicamente insignificantes y problemas de angustia tanto en el paciente como en su medio familiar circundante. El punto culminante de la investigación médica actual es dilucidar que cánceres prostáticos son indolentes y que cánceres son letales. Para eso se están dedicando miles de millones de dólares al año en investigaciones para sacar a la luz marcadores tumorales prostáticos que sean más específicos. Ahora bien no hay duda que el PSA es el mejor marcador tumoral que tenemos en la actualidad y desde 1980 cambió para siempre la expectativa de vida de los pacientes con cáncer de próstata, al punto que antes 3 de cada 4 pacientes al momento de su diagnostico eran incurables, hoy en día es lo contrario 3 de cada 4 pacientes son curables y eso gracias al antígeno prostático especifico que permite diagnósticos precoces. De lo que se trata es de hacer más juiciosa las indicaciones de estudios diagnósticos en pacientes con PSA total fuera de rango, ya que ocasionan deterioro en la calidad de vida de los pacientes y muchas veces ocasionan tratamientos innecesarios.

Palabras Claves:PSA, cáncer de próstata, detección

Abstract

The reasons for this presentation is to express the concern that exists in the urologic world half of the dispute between the American Urological Association (AUA) and European Association of Urology (EAU) in relation to the practice of screening for Population , that the former are not coming for economic and psychological costs that cause and for the latter is vital because it reduces disease-specific mortality in patients with elevations of PSA detected and are taken to definitive diagnosis and treatment. The second reason is that we see as unnecessary prostate biopsies are doing related to the absolute values of total PSA, causing problems of detecting indolent or clinically insignificant cancers and anxiety problems in both the patient and their family environment 2 surrounding. The highlight of current medical research is to elucidate which prostate cancers are indolent and lethal cancers. For that you are spending billions of dollars a year on research to expose prostate tumor markers that are more specific. Now there is no doubt that the PSA is the best tumor marker that we have today and since 1980 has forever changed the life expectancy of patients with prostate cancer, to the point that before 3 out of 4 patients at the time of diagnosis were incurable, today is the opposite of 3 out of 4 patients are curable and that thanks to the prostate specific antigen allows early diagnostics. What is at issue is to make more judicious indications of diagnostic studies in patients with total PSA out of range, because they cause deterioration in the quality of life of patients and often result in

unnecessary treatment.

Key Word

SPA, prostate cancer, screening

Introducción

Según el estudio europeo⁽¹⁾ que involucró a más de 162.000 hombres entre las edades de 50 y 74 en siete países, revisión basada en PSA redujo la tasa ya baja de los muerte por cáncer de próstata, revisión basada en PSA redujo la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en un 20%, pero se asoció con un alto riesgo de sobre-diagnóstico, pero también se asoció con un riesgo alto de sobre-tratamiento que conduce a devastadores de la calidad de vida como consecuencias incontinencia y la impotencia, a menudo permanentes. El estudio europeo mostró una ligera disminución en las tasas de mortalidad, pero también encontró que 48 hombres necesitan ser tratados para salvar una vida. Eso es, 47 hombres que, con toda probabilidad, ya no podrán funcionar sexualmente o permanecer con problemas de incontinencia urinaria. Mientras tanto, el estudio americano PLCO⁽²⁾ encontró que la tasa de mortalidad por cáncer de próstata fue muy bajo tanto para los 38.343 hombres en el grupo que recibió PSA anual basado detección y los 38.350 hombres en el grupo control que recibió "tratamiento habitual". La conclusión del estudio fue que "La evaluación no se asoció con una reducción de la mortalidad por cáncer de próstata en hombres de 55 años o más". Numerosos defensores de detección temprana, entre ellos Thomas Stamey, urólogo mundialmente conocido la Universidad de Stanford, se ha pronunciado en contra de las pruebas de rutina (cribado poblacional con PSA), el mes pasado, la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) instó a una mayor cautela en el uso de la prueba de PSA. El Colegio Americano de Medicina Preventiva también concluyó que no había pruebas suficientes para recomendar el cribado de rutina.

Un editorial de diciembre 2011 en el British Journal of Urology International⁽³⁾ también declaró: "No hay duda de que el cáncer de próstata puede ocasionar la muerte, pero sólo una minoría de hombres que son diagnosticados, mueren de cáncer de próstata. En el mundo desarrollado, ahora estamos sobre-diagnosticando y, más importante aún, estamos haciendo un sobre-tratamiento del cáncer de próstata, un hecho por el cual vamos a ser criticados en las generaciones venideras. " Sabemos a través del gráfico N°1 de la ACS 2012, que si a 100 hombres sanos se les hace un PSA, los resultados serán que en 5 hombres el PSA sugerirá cáncer de próstata donde no lo hay. En 2 hombres el PSA no detectará un cáncer de próstata presente y en solamente 3 hombres el PSA facilitará encontrar un cáncer de próstata.

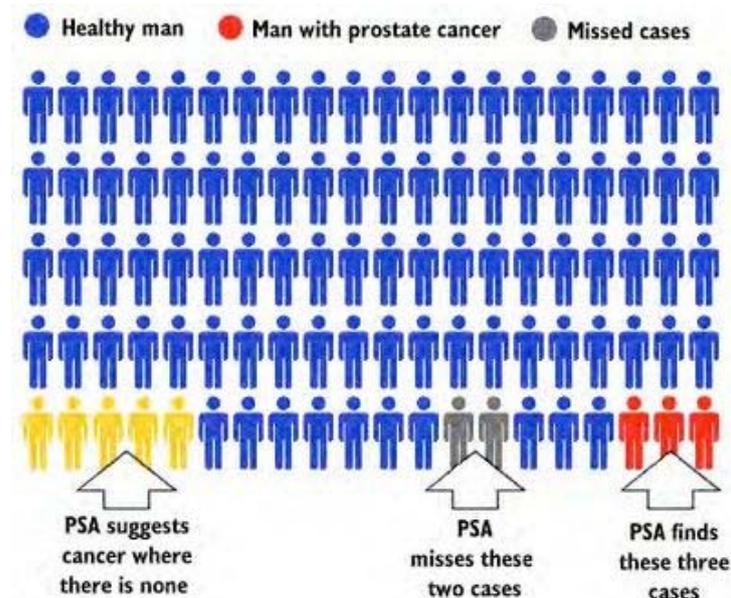


Gráfico 1.

Cada año, unos 30 millones de hombres estadounidenses se someten a las pruebas de antígeno prostático específico, una enzima producida por la próstata y aprobado por la (FDA) en 1994, el PSA como prueba es la herramienta más utilizada para la detección de cáncer de próstata. Los estadounidenses gastan al menos 3 mil millones de dólares anuales en pruebas con PSA y sus derivados, gran parte de ella pagado por Medicare y la Administración de

Veteranos, lo que ha originado una gran preocupación en el gobierno de los Estados Unidos y están determinados a rebajar sustancialmente dicha cantidad. Tanto los hombres americanos caucásicos y africanos con valores basales de PSA entre 1,5 y 4,0 ng / ml se encuentran en mayor riesgo de cáncer de próstata en comparación con el futuro de aquellos que tienen un valor inicial de PSA por debajo del 1,5 ng / ml de umbral. Sobre la base de análisis en la literatura se recomienda que la primera prueba de umbral de PSA de 1,5 ng / ml o más, o en alguna parte entre 1,5 y 4,0 ng / ml, representan la alerta temprana en la zona de PSA. Esto debería servir para informar a los pacientes y médicos por igual a las futuras actividades clínicas en relación con el cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna. ⁽⁴⁾

En el gráfico N°2 demostrativo de la especificidad del PSA vemos como de 100 pacientes encuestados con el PSA sólo 10 tendrán elevado el PSA de esos 10, 3 tienen cáncer de próstata y 7 no tienen cáncer. Noventa (90) pacientes de 100 tienen PSA normal. De esos 90, 1 tiene cáncer de próstata y 89 de los 90 no tienen cáncer de próstata.

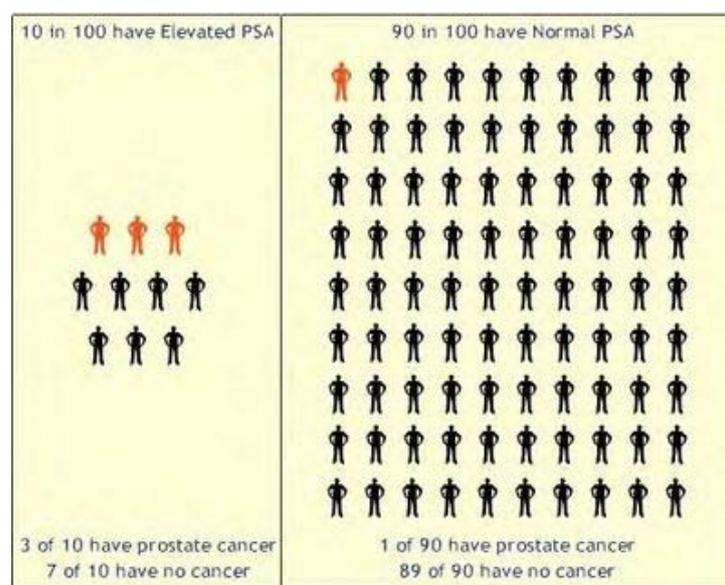


Gráfico 2 <http://www.familymedicine.vcu.edu/research/misc/psa/index.html>

No debemos olvidar que 1 de cada 6 hombres, por arriba de 45 años pueden tener cáncer de próstata.

En el gráfico N° 3 vemos el PSA como pronosticador del riesgo de cáncer de próstata.

PSA

PRONOSTICADOR DEL RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Loeb S, Catalona WJ. What to do with abnormal PSA Test. The Oncologist Vol 13 N° 3, 299-305, March 2008

PSA 1.01 - 1.5 ng/ml	2.2 veces mayor riesgo de tener Ca P en los próximos 10 años
PSA 1.51 - 2.0 ng/ml	3.4 veces mayor riesgo de tener Ca P en los próximos 10 años
PSA 2.01 - 3.0 ng/ml	5.5 veces mayor riesgo de tener Ca P en los próximos 10 años
PSA 3.01 - 4 ng/ml	8.6 veces mayor riesgo de tener Ca P en los próximos 10 años
PSA 4.01 - 10 ng/ml	22.2 veces mayor riesgo de tener Ca P en los próximos 10 años
PSA > 10 ng/ml	145.3 veces mayor riesgo de tener Ca P en los próximos 10 años

(Physician's Health Study, Gann et al JAMA 1995; 273:289-294)

Hombres en sus 40^o con PSA total de > 0.6 ng/ml fueron significativamente más propensos a tener Cáncer de Próstata

25 años de probabilidad de estar libre de Ca P fue de 89.6% en hombre con PSA < 0.6
25 años de probabilidad de estar libre de Ca P fue de 71.6% en hombre con PSA > 0.6

(Fang et al. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology 2001;58:411-416)

-18%

USAR LOS INDICADORES ONCOLOGICOS-ECOGRAFICOS

PSAd (PSA total/volumen próstata global) (corrige el efecto del volumen prostático sobre los niveles de PSA) más de 0.15, peor pronostico patológico

PSAdZT (PSA total/Vol. ZT) (Más de 0.25 ng/ml/cc se recomienda realizar biopsias prostáticas)

Gráfico 3.

Vemos como desde cifras de PSA de 1.01 a 1.5 ng/ml ya podemos tener 2.2 veces mayor riesgo de presentar cáncer prostático finalizando con cifras por arriba de 10 ng/ml tendremos 145.3 veces mayor riesgo de tener cáncer prostático en los próximos 10 años⁽⁵⁾. Además en un

trabajo de Fang y col ⁽⁶⁾ se destaca como hombres en la década de los 40 años con una cifra de corte de 0.6 ng/ml fueron más propensos a tener probabilidad de tener cáncer de próstata a 25 años con una diferencia de 18%. Es decir hombres en sus 40 años que tienen menos de 0.6 ng/ml de PSA total tienen a 25 años, probabilidad de estar libre de cáncer de próstata en 89.6% de los casos a diferencia de los que tienen más de 0.6 ng/ml que bajan un 18% a 71.6% de probabilidades de tener cáncer prostático a 25 años. ⁽⁶⁾ Por tal motivo hay que precisar al máximo que pacientes están en riesgo y deberían ser biopsiados y deberían utilizarse indicadores oncológicos-ecográficos como el PSA_d (densidad del antígeno prostático) y el PSA_{dZT} (densidad del antígeno prostático en la Zona de Transición).

¿Que es el PSA?

El antígeno prostático específico (PSA), también llamado calicreína III, seminina, semenogelasa, γ -seminoproteína y antígeno P30, es una glicoproteína de 34 kD producida casi exclusivamente por la glándula prostática. El PSA es producido con el fin de licuar el semen eyaculado y permitir un medio para que los espermatozoides se movilizan libremente ⁽⁷⁾ También se cree que es útil para disolver la capa mucosa cervical, permitiendo la entrada a los espermatozoides. Bioquímicamente, el PSA es una enzima serín-proteasa (número EC 3.4.21.77), el gen del cual está localizado en el cromosoma 19 (19q13). ⁽⁷⁾

¿A que hombres se le recomienda realizar el psa?

Las recomendaciones se hacen en los siguientes casos ⁽⁸⁾ :

1. Exámenes anuales de detección con PSA para hombres mayores de 50 años de edad (lo cual está empezando a cambiar)
2. Exámenes a los hombres que tienen un riesgo mayor de padecer cáncer de próstata (antecedentes familiares, raza negra, alteraciones previas del PSA, hallazgos previos de lesiones pre-malignas en biopsias prostáticas realizadas con anterioridad (HAA, ASAP, PIN), factor alimenticio que comiencen dichos análisis a los 40 años de edad

Aunque varían las recomendaciones específicas con respecto a los exámenes selectivos de detección del PSA, hay un consenso general que el hombre deberá recibir información sobre los posibles riesgos y beneficios de los exámenes de detección del PSA antes de realizarlos, sobre todo lo que derivaría en exámenes en caso de un PSA fuera de rango. Actualmente, Medicare cubre un análisis anual de PSA para todos los hombres de 50 años o más.

Citando aspectos controversiales del PSA de la misma fuente de la National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos de Norteamérica vemos como el uso del análisis de PSA como examen selectivo de detección de cáncer de próstata es debatido en el mundo entero porque aún no se sabe con certeza si esta prueba aumenta la sobrevida del paciente, aun cuando estadísticamente los europeos (Schröder) y los Estados Unidos de Norteamérica (Catalona) han demostrado que aumenta la sobrevida y el diagnóstico precoz y hace que se vean menos casos de cáncer prostático avanzado. Además, no se sabe si los beneficios del examen de detección de PSA supera los riesgos de las pruebas de diagnóstico (biopsias prostáticas ecográficamente dirigidas) y los tratamientos para el cáncer (cirugía radical, Radioterapia y/o Tratamiento Antiandrogénico. Uno de las controversias mas importantes es la detección a través del PSA de cánceres indolentes o clínicamente no importantes, que nunca habrían amenazado la vida del paciente. Este sobrediagnóstico conlleva las inevitables consecuencias de cualquiera de los tratamientos llamados 'definitivos', así como de las pruebas diagnósticas entre las cuales la sesión de biopsias prostáticas es la que lideriza los efectos secundarios perjudiciales, sin mencionar los tratamientos como la cirugía radical y la Radioterapia. En dos estudios de Vis y colaboradores^(9,10), se describen los valores predictivos positivos, el porcentaje de enfermedad significativa y el porcentaje de cánceres no buscados, estratificados por distintos niveles de PSA en pacientes con PSA por debajo de 4 ng/ml. (Gráfico Nº 4)

Valores predictivos positivos, porcentaje de enfermedad significativa²⁷ y porcentaje de cánceres no buscados²⁸ estratificados por distintos niveles de PSA en pacientes con PSA total menor de 4 ngr/ml Enfermedad significativa: tumor mayor de 0,5 ml o menor no órganoconfinado o con patrón de Gleason primario de 4 ó 5. Cánceres no buscados: tumores menores de 0,5 cc y/o cáncer en otra localización al sospechado por ecografía transrectal o tacto rectal.

PSA (ng/ml)	VPP TR(+)	Enfermedad Significativa (%)	Cánceres no buscados (%)
0,0-1,0	2,2	0,0	100
1,0-2,0	8,5	26,3	36
2,0-2,9	13,4	60,0	40
3,0-3,9	25,4	67,5	20

VPP TR(+): Valores predictivo positivo de un tacto rectal sospechoso de cáncer.

Gráfico 4.

Estos resultados traducen que numerosos hombres recibieron diagnósticos y tratamiento para cánceres que no hubieran sido encontrados jamás sin los exámenes de detección (PSA) y, por lo tanto, fueron expuestos a posibles daños de pruebas diagnosticas y tratamientos innecesarios, como la cirugía y la radioterapia. Sin embargo, todavía es posible que con un seguimiento más largo, se pueda ver un pequeño beneficio de detectar estos cánceres "excesivamente" temprano. Por lo tanto, el seguimiento de los participantes de PLCO (USA) continuará hasta que todos hayan tenido un seguimiento de 13 años por lo menos. Por otro lado el Estudio Aleatorizado Europeo de Exámenes de Detección de Cáncer de Próstata, ERSPC, reportó que hubo 20% menos muertes por cáncer de próstata gracias a los análisis de PSA realizados en cribados poblacionales.

Riesgo de Cáncer de Próstata en relación a bajos niveles de PSA

PSA (ng/mL)	Riesgo de Cáncer Prostático	Riesgo Score Gleason > 7 PCa
0-0.5	6.6%	0.8%
0.6-1	10.1%	1.0%
1.1-2	17.0%	2.0%
2.1-3	23.9%	4.6%
3.1-4	26.9%	6.7%

PCa: cáncer de próstata

Los resultados demuestran claramente la ocurrencia de cáncer de próstata agresivo, incluso a niveles muy bajos de PSA, lo que impide un óptimo valor de PSA para la detección de umbral no palpable, pero clínicamente significativo, el cáncer de próstata.

El uso de nomogramas puede ayudar a reducir el número de biopsias prostáticas innecesarias (11)

Varias modificaciones de valor de PSA sérico se han descrito, lo que

puede mejorar la especificidad del PSA en la detección precoz del cáncer de próstata. Ellos son: la densidad del PSA, la densidad de PSA de la zona de transición, rangos específicos por edad y las formas moleculares de PSA

¿ El psa tiene limitaciones ?

Recordemos que una de las limitantes del actual PSA, es que no diferencia el cáncer prostático letal, del cáncer prostático indolente e insignificante. Al respecto se están destinando millones de dólares anuales para dicha investigación, con la esperanza de encontrar un marcador tumoral mas específico. De hecho no sabemos que cáncer prostático por muy bajo sea el PSA anormal, sea de carácter agresivo histopatológica y clínicamente y eso es perjudicial para el pronóstico del paciente.

Existe el denominado Test PSA Falso Positivo que ocurre cuando el nivel de PSA está elevado pero no existe cáncer prostático. Esto es sumamente frecuente y lleva no sólo a pruebas diagnosticas innecesarias sino que muchas veces tienen riesgos potenciales y significativos

costos financieros y crean ansiedad y duda para el paciente y su entorno afectivo y producen daño anatómico y bioquímico a la glándula que repercutirán en los resultados posteriores del PSA.⁽¹²⁾ La mayoría de hombres con un PSA elevado no tendrán cáncer de próstata. Sólo 25 a 35% de hombres que se someten a biopsias prostáticas debido a un PSA elevado tienen actualmente cáncer de próstata.⁽¹³⁾

Existe también el denominado Test PSA Falsos Negativos que ocurre cuando niveles de PSA en rango normal esconden un cáncer prostático presente. Es usual el lento crecimiento de muchos casos de cánceres prostáticos y pasarán décadas antes que se haga clínicamente evidente. La sensibilidad del PSA puede indicar la presencia de cáncer prostático antes que la enfermedad progrese significativamente y alrededor de 7 a 9 años antes que el tacto prostático lo detecte.

En la III Reunión Científica AEFA donde se habló del 'Papel del laboratorio clínico en el uso eficiente de los marcadores tumorales', escenificada en Madrid, el 22 octubre 2011 y moderado por el doctor Xavier Filella, Director del 'European Symposium on Clinical Laboratory and Diagnostic Industry in vitro: Standardization and Tumor Markers', refería que el empleo del PSA en el cribado poblacional del cáncer de próstata sigue siendo, una cuestión muy debatida. De hecho, el mismo empleo del PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata plantea dudas tanto sobre su sensibilidad como sobre su especificidad. Por un lado, sabemos que una concentración inferior a 4 ng/ml no descarta la existencia de cáncer de próstata. Así, según la European Association of Urology (EAU) la biopsia es positiva en el 23,9% de los pacientes con PSA entre 2,1 y 3 ng/mL y en el 26,9% de pacientes con PSA entre 3,1 y 4 ng/mL. Por otro lado, existe un importante número de falsos positivos por encima del límite de referencia de 4 ng/mL, particularmente en enfermos con hiperplasia benigna de próstata y en enfermos con Prostatitis, de alta incidencia ambos en las consultas hospitalarias y privadas. En nuestra experiencia, el 53% de los pacientes con hiperplasia prostática benigna presentan un PSA superior a 4 ng/mL y en el 12% de estos pacientes es superior a 10 ng/mL. Por ello, han sido descritas numerosas estrategias para aumentar la especificidad del PSA: Velocidad de PSA, Rangos específicos por edad, Formas moleculares de PSA: Relación PSA libre y PSA total, PSA_{dZT}, 2 ProPSA, PCA3.

En la misma reunión se propuso introducir el empleo de las subformas de PSA, particularmente del -2 ProPSA, en el diagnóstico del cáncer de próstata. Igualmente, diversas publicaciones sugieren la utilidad de PCA3, particularmente para decidir si hay que seguir realizando biopsias en pacientes con PSA elevado y una(s) biopsia negativa previa. El empleo de varios marcadores tumorales (tPSA, fPSA, proPSA, PCA3) en el diagnóstico del cáncer de próstata será, probablemente, cada vez más frecuente. En el trabajo⁽¹⁴⁾, el Dr. William Catalona, uno de los grandes investigadores de cáncer de próstata en los Estados Unidos y líder de opinión mundial, señala que ha habido una reducción del 75% en la tasa de cáncer de próstata avanzado al momento del diagnóstico, y una reducción del 40% en la mortalidad por cáncer ajustada por edad de la próstata en los Estados Unidos, gracias al PSA. Refiere que el PSA es la mejor prueba de detección para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Por ahora no existe ni hay otra manera de identificar el cáncer de próstata en etapas curables.

Mulcahy, en su trabajo⁽¹⁵⁾ confirma que 'El cribado del cáncer prostático por PSA no puede diferenciar entre cáncer prostático indolente y letal. Y revela que en los Estados Unidos de Norteamérica, la prueba de PSA ha provocado el exceso de tratamiento en masa de los hombres. Un millón de hombres han sido sobre-tratados para el cáncer de próstata con el advenimiento del cribado con PSA a mediados de 1980. Y de eso se trata éste trabajo de ver de qué manera lograr ser más cauto en la indicación de biopsia y de que otros argumentos podemos hacer uso para complementar el PSA total.

La interpretación del PSA Test, por un urólogo siempre debe hacerse en conjunción con otros factores, que contribuyen al riesgo de cáncer de próstata como la salud general, historia familiar, edad, co- morbilidades, la tasa de cambio de PSA en el tiempo (PSA velocidad), y el examen físico.⁽¹⁶⁾ En Norteamérica, la AUA (American Urological Association), y la ACS (American Cancer Society) recomendaron en opiniones de expertos el cribado poblacional con PSA en hombres con al menos 10 años de expectativa de vida. El 'US Preventive Services Task Forces' sugirió recientemente que el cribado con PSA debe detenerse a los 75 años. Los investigadores hallaron que, entre los hombres con 70 años o más, con baja expectativa de vida a 5 años, el 30,7% fueron sin embargo evaluados por el PSA y se calcula que alrededor de 770.000 pacientes cada año en norteamérica son biopsiados prostáticamente y tratados innecesariamente.

¿Qué otros métodos de detectar el cáncer de próstata están en estudio?

¿Qué otros métodos de detectar el cáncer de próstata están en estudio?

- 1.-Características de los microARN
- 2.-Cambios génicos, que no son mutaciones
- 3.-Fusiones de genes
- 4.-PCA3
- 5.-Detección diferencial de metabolitos
- 6.-Imágenes proteicas
- 7.-Características de las proteínas en la sangre

En referencia a la hiperplasia prostática benigna y el PSA, tenemos que en 1968 las zonas anatomo-topográficas ideadas por McNeal⁽¹⁷⁾ (Gráfico N°5) patólogo del Servicio del doctor Stamey en Stanford University, cambiaron el enfoque de pacientes con enfermedades prostáticas por su extraordinaria correlación con la ecosonografía prostática endorectal y con las biopsias guiadas.

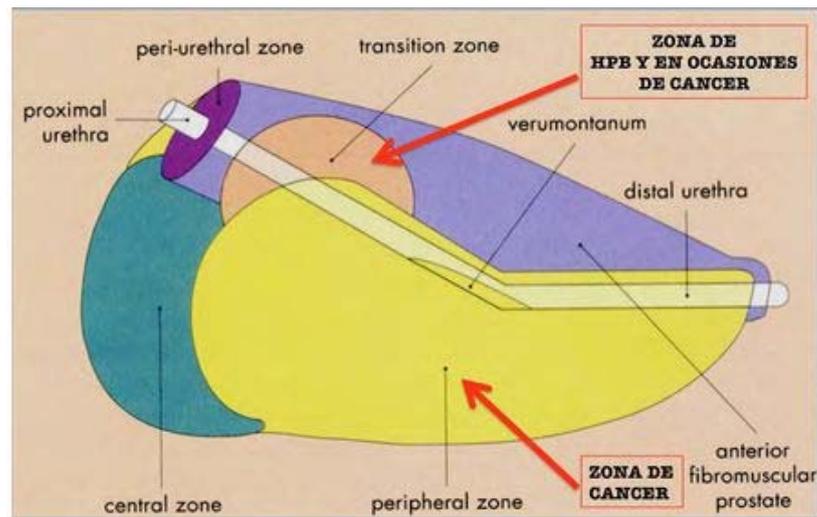


Gráfico 5.

Esto en conjunto con el auge de la ecosonografía prostática endorectal y con el auge a partir de los años 80 del PSA, transformaría positivamente el pronóstico de los pacientes con cáncer al hacer que se diagnosticara más precozmente y se llegara a tratamientos curativos que hace 30 años atrás era usualmente imposible de llevar a cabo. El diseño de la anatomía topográfica de McNeal es útil en casos de hiperplasia prostática benigna, ya que valora el volumen prostático de manera precisa tanto globalmente como en su zona de transición, lo que permite a su vez al urólogo determinar ciertos índices ecográficos- oncológicos que ayudan a la decisión de si biopsiar o no a un paciente con PSA total alto. Dicho diseño es útil también para valorar los factores de riesgo en hiperplasia prostática benigna y además ayuda a encontrar patologías coincidentes. Y todo influirá de manera determinante en el tipo de terapia que se le dará al paciente.

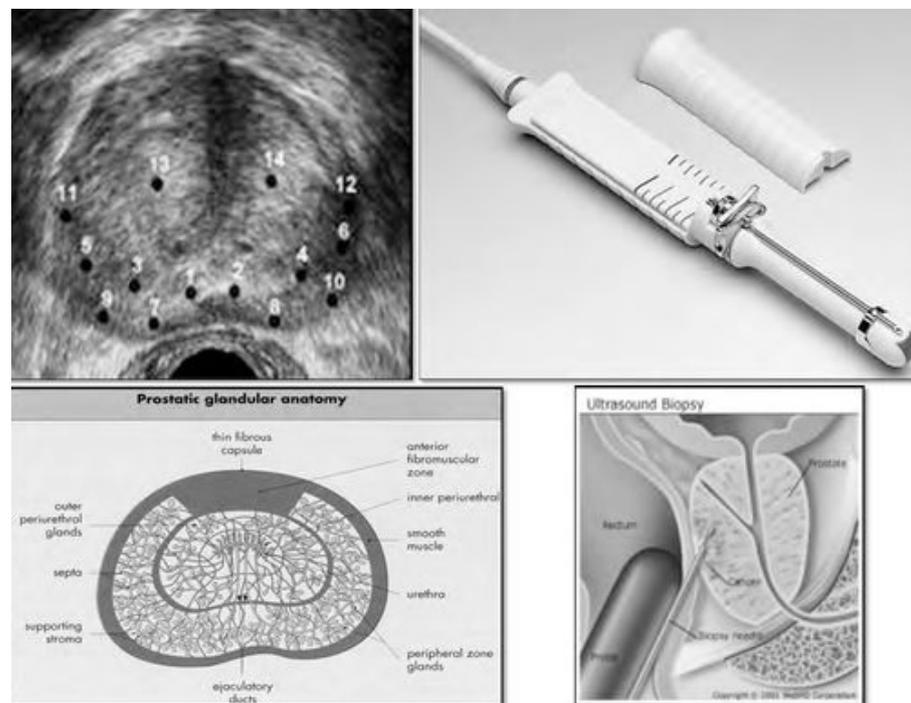


Gráfico 6.

En el gráfico N° 6 vemos como se observa la próstata en un estudio ecográfico endorectal y los puntos en los cuales se toman las biopsias con el aparato que se vé arriba y a la derecha. Abajo y a la izquierda vemos la compleja zona glandular en la próstata, zona de producción del PSA y en la última gráfica abajo y a la derecha, el momento en que se introduce la aguja para la toma de biopsia prostática dirigida por ecosonografía endorectal.

Si llevamos equivocadamente un paciente a la practica de biopsias prostáticas dirigidas por ecosonografía y aleatorias, en número usualmente superior a 12 biopsias (12, 16, 20, o inclusive más de 40) en casos de biopsias por saturación estaremos creando un cuadro clínico muy complicado, ya que posteriormente no sabremos en caso de negatividad de la biopsia, si las elevaciones del psa o sus fracciones se deben a la presencia de un adc prostático o a la iatrogenia creada por nosotros al someter a la glándula prostática a una sesión extensa de biopsias prostáticas. El resultado final de esto, puede ser una caja de pandora, ya que el daño estructural que se causa con las biopsias prostáticas, no sabremos en cuanto tiempo esté reparado para valorar los resultados futuros del psa con confiabilidad. ⁽¹²⁾

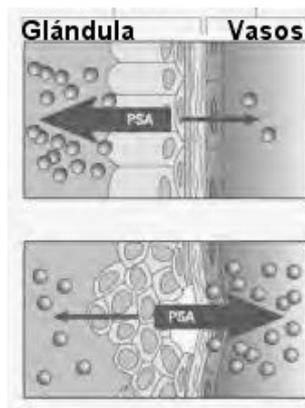


Gráfico 7

En el gráfico N° 7 arriba vemos en la parte superior células prostáticas en una próstata normal con un patrón ajustado. Sólo una ínfima cantidad de PSA sale a la circulación sanguínea. Abajo vemos el caso de una cáncer prostático donde el patrón celular está alterado, desorganizado y hay inclusive ruptura de vasos sanguíneos con lo cual habrá una mayor cantidad de PSA en la circulación sanguínea.

¿Cuáles son los resultados usuales de anatomía patológica en una pesquisa de cáncer próstático?

Cuando hacemos una sesión de biopsias prostáticas en más del 95% de las veces el resultado es éste que vemos a continuación en el gráfico N°8, es decir glándulas hiperplásicas, glándula atroficas, leve infiltrado inflamatorio estromal inespecifico, con grados diversos de prostatitis crónica.

SOLICITADA POR:	DR. POTENCIANI JULIO CESAR
HISTORIA MEDICA:	(C.I.N°) 6.151.883
FECHA DE INGRESO:	17/04/2012
FECHA DE SALIDA:	24/04/2012

MATERIAL RECIBIDO: Próstata

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA: Se recibe, fijado en formal, el siguiente material:
 1- Lado derecho: Veinte (20) fragmentos cilíndricos de tejido blanco, blando, el mayor mide 2 x 0,1 cm.
 2- Lado izquierdo: Diecisiete (17) fragmentos cilíndricos de tejido blanco, blando, el mayor mide 1,8 x 0,1 cm.
 Se incluyen en su totalidad para estudio histológico.

DIAGNÓSTICO:

1- PRÓSTATA, LADO DERECHO, BIOPSIA POR PUNCIÓN:

- GLÁNDULAS HIPERPLÁSICAS.
- GLÁNDULAS ATROFICAS.
- LEVE INFILTRADO INFLAMATORIO ESTROMAL INESPECÍFICO.
- NO SE OBSERVA NEOPLASIA.

2- PRÓSTATA, LADO IZQUIERDO, BIOPSIA POR PUNCIÓN:

- GLÁNDULAS HIPERPLÁSICAS.
- GLÁNDULAS ATROFICAS.
- LEVE INFILTRADO INFLAMATORIO ESTROMAL INESPECÍFICO.
- NO SE OBSERVA NEOPLASIA.

26 ABR. 2012

Gráfico 8.

Este ejemplo mostrado en la figura N° 8 tiene 70 años, PSA total de 13.78 ng/ml, una relación PSA L/T de 1%, un tacto prostático absolutamente normal, e historia de varios años con alteraciones del PSA, es decir por arriba de 2.5 según la escuela urológica americana y por arriba de 3 según la escuela urológica europea. Se hicieron 37 biopsias por saturación (bajo anestesia). No se encontró adenocarcinoma prostático. Este ejemplo es muy frecuente en la practica diaria, donde los médicos nos vemos en la situación de realizar biopsias prostáticas y los resultados, una y muchas veces son los mismos, ausencia de adenocarcinoma prostático. Es por esto que decimos que nos falta todavía mucho camino por recorrer, muchas investigaciones por terminar, y que aun no hemos llegado al marcador perfecto para el cáncer de próstata. Y éste caso se le hicieron biopsias aleatorias las áreas externas tanto de la zona de transición como de la zona periférica, por no tener un área precisa de sospecha de presencia tumoral en la ecografía prostática endorectal. Este ejemplo mostrado es bastante llamativo por cuanto su PSA repetido varias veces dá cifras elevadas 13.78 ng/ml y en cierta manera es el soporte más que válido para indicar biopsias prostáticas, pero en la practica, el ejemplo más frecuente son elevaciones discretas entre 2.5 y 4 del PSA, o entre 4 y 10 ng/ml, lo que compromete al urólogo en tratar de descartar otras patologías asociadas que lleven a ése paciente a estar fuera de las zonas de referencia del PSA. Y es por esto que se han implementado Modelos de Decisión (Nomogramas) que ayudan al urólogo, y que toman en cuenta numerosos factores entre ellos, el PSA total, la relación PSA libre/total, el PSA velocidad, el PSA densidad y el PSA densidad de la Zona de Transición que deben implementarse obligatoriamente, así como los antecedentes personales del paciente, la presencia o no de historia familiar de cáncer por línea paterna, la presencia o no de hiperplasia prostática benigna, la presencia o no de síndrome de prostatitis, la raza del paciente y el tipo de alimentación que lleva que cada día tiene más importancia. Con todos éstos elementos es que se decide luego de un protocolo de tratamiento por 45 a 60 días con antibióticos, antisépticos urinarios, relajantes musculares estromales y Fitofármacos, a repetir el PSA total, libre y la relación L/T y si todavía está alterado y fuera de rango a realizar la consabida sesión de biopsias. Y más aun, existe una nueva práctica que yo la recomiendo mucho que es la siguiente: si tenemos un paciente con hiperplasia prostática por arriba de 40 gramos y actualmente se está considerando por arriba de 30 gramos, darle al paciente 6 meses de un inhibidor 5-alfa reductasa (finasteride o dutasteride) y si al cabo de 6 meses tenemos la reducción de un 50% o más de las cifras de PSA total, darle al paciente el beneficio de la duda y seguir tratándolo porque en más de un 80% de los casos no se tratará de un adenocarcinoma prostático sino de una mezcla de hiperplasia y prostatitis asociada. Con todas éstas recomendaciones últimas estaremos haciendo profilaxia de biopsias prostáticas innecesarias que dañarán la salud urinaria y mental del paciente, de su familia y su entorno y por supuesto del médico que realiza el procedimiento.

Hablando de la hiperplasia prostática benigna, no debemos olvidarnos que es una aberración de crecimiento al igual que el cáncer prostático. Las principales hipótesis que la sostienen en su

etiopatogénia son: el rol primordial que juega la DHT (dihidrotestosterona), el desbalance estrógenos/testosterona, la acción de factores de crecimiento como EGF Epidermal growth factor, FGF Fibroblastic growth factor, IGF Insulin-like growth factor, TGF α Transforming growth y de factores inhibidores como el TGF- β , la interacción estroma-epitelio, la reducción de la apoptosis o muerte celular programada y el papel de las células madres. En el gráfico N° 9 que mostramos a continuación veremos los factores regulatorios de crecimiento (GRF) que rigen tanto a la hiperplasia como al cáncer de próstata y su balance mantendrá a la próstata en un tamaño normal, pero apenas ocurra un desbalance de todos éstos factores se producirá un crecimiento aberrante de la glándula que podrá seguir caminos benigno o irse hacia el cáncer de próstata por la acción de toda una serie de factores que veremos más adelante.

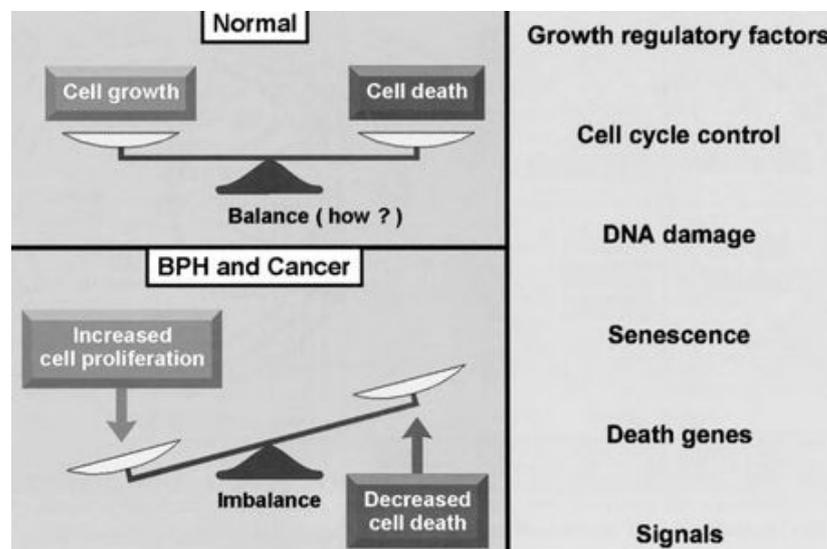


Gráfico 9.

El déficit del balance regulatorio del crecimiento puede llevar a hiperplasia celular con la consecuente inestabilidad genética y subversión de los procesos normales del 'freno' de crecimiento. Mas aun, los proto-oncogenes que se tornan disfuncionales a través de mutaciones puntuales, borramiento, amplificación u otros cambios que alteran la estructura o influencia de la expresión de estos genes reguladores del crecimiento, pueden inducir carcinogenesis. ⁽¹²⁾ No debemos olvidar que los mismos factores de crecimiento imputados al cáncer de próstata están presentes también en la hiperplasia prostática benigna. En el gráfico N°10 a continuación veremos los cambios en las vías de los factores de crecimiento en la progresión del cáncer de próstata. Los andrógenos inducen la producción autocrina de factores de crecimiento local secretados por células epiteliales prostáticas normales y neoplásicas los andrógenos inducen la producción paracrina por las células de soporte estromal de andromedinas paracrinas (egf, fgf, y otros factores de crecimiento local). ⁽¹²⁾

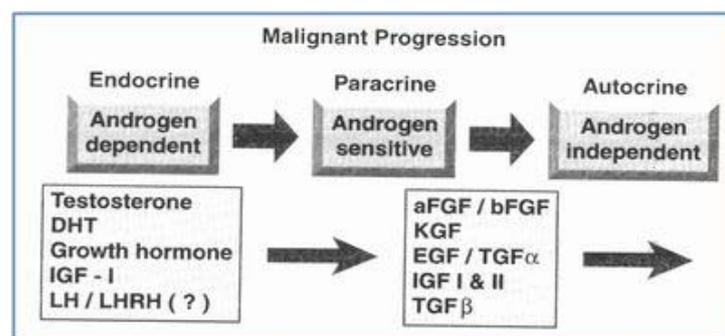


Gráfico 10.

En la historia natural de la hiperplasia prostática, descrita magistralmente por Kirby⁽¹⁸⁾ a través del gráfico N°11 veremos como todo comienza a los 30 años (al igual que con el cáncer) y que el curso de los siguientes 20 años por la acción de factores de regulatorios de crecimiento y de cambios en el sistema endocrino se convertirá de una hiperplasia micronodular a los 30 años en un crecimiento nodular y obstrucción clínica de la salida vesical a los 50 años, por supuesto en una gama muy amplia de afectación de paciente a paciente.

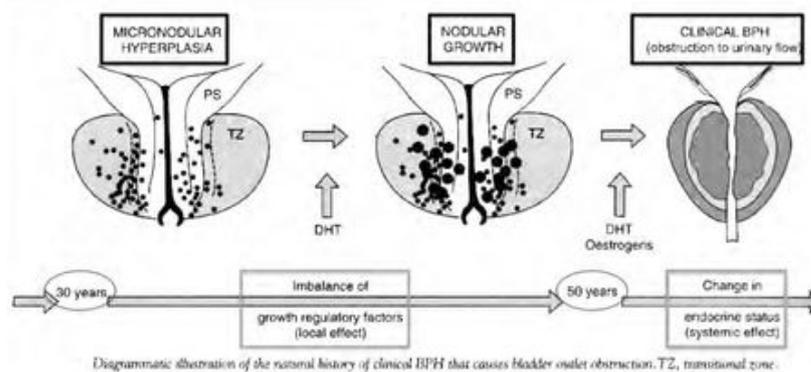


Gráfico 11.

Pues bien hemos hecho un montaje con la historia natural del cáncer de próstata para mostrar las similitudes de ambas entidades, tomando como base la patogénesis molecular del cáncer de próstata explicada por Nelson y De Marzo en el año 2003 en el *New England Journal of Medicine*⁽¹⁹⁾. En éste trabajo que sería un punto clave en la interacción de factores regulatorios de crecimiento y que nos abriría la mente para saber que fácil es que un hombre por múltiples circunstancias cambie su realidad de hiperplasia prostática y prostatitis por una de adenocarcinoma prostático. Cito textualmente un párrafo de éste magnífico trabajo que es trascendental en el mundo urológico: "La inflamación crónica o recurrente probablemente tiene un rol en el desarrollo de muchos tipos de cancer incluyendo el cancer de próstata. La prostatitis sintomática ocurre en el 9% de hombres entre 40 y 79 años y la mitad de ellos tendrán más de 1 episodio de prostatitis a los 80 años. La prevalencia de la prostatitis asintomática no es conocida y en la mayoría de los casos el agente infeccioso no podrá ser identificado, sin embargo un aumento del riesgo de cancer prostático ha sido asociado con infecciones de transmisión sexual sin importar el agente sugiriendo que la inflamación más que la infección inicia la carcinogenesis prostática. La célula inflamada elabora oxidantes microbicidas que pueden causar daño celular o daño genómico. La disminución del riesgo de cancer prostático al tomar antioxidantes y aines es posible. Dos de los genes identificados susceptibles a cancer prostático como el *ras* y el *msr1* codifican proteínas con función crítica en la respuesta al hésped a las infecciones".⁽¹⁹⁾ Abajo en el gráfica N°12 vemos la historia natural del cáncer prostático, vista como la carcinogénesis usual y la iniciación de un cáncer de próstata se origina desde los 30 años para llegar finalmente en década de los cincuenta a manifestarse ya clínicamente⁽²⁰⁾

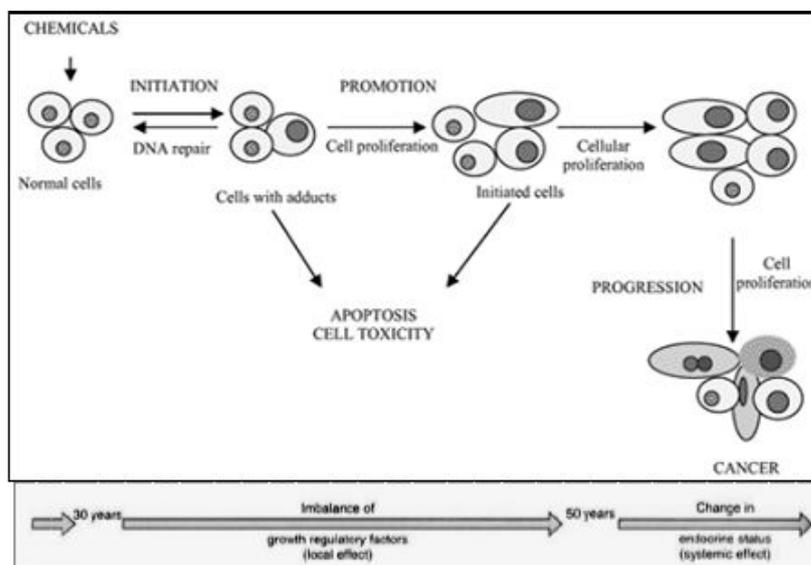


Gráfico 12.

De manera más clara se explica la evolución a cáncer por los mismos autores un año más tarde en un suplemento del *European Journal of Urology*⁽²¹⁾ en el gráfico N° 13, basándose en el factor inflamatorio de la célula prostática. Esto tiene una importancia capital en nuestro ensayo, ya que lo más frecuente que encontramos en las biopsias prostáticas es prostatitis con hiperplasia y ésta hipótesis de la génesis del cáncer prostático partiendo de la inflamación podría originar un cambio de actitud del hombre en cuanto a sus hábitos y del médico en cuanto a enfrentar las inflamaciones prostáticas con más decisión y más preocupación por lo que podría originar en el tiempo.

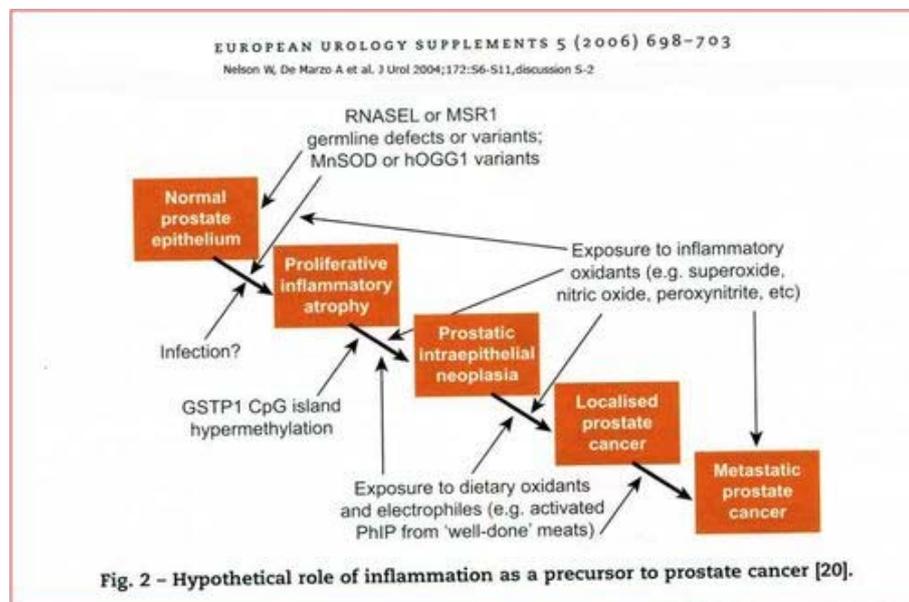


Gráfico 13

Aun cuando sabemos que el PSA es un claro indicador de cáncer prostático, también se ha convertido en un pronosticador de volumen prostático y por eso el PSA tiene y tendrá utilidad en las decisiones terapéuticas en pacientes con hiperplasia prostática benigna. Y abajo lo vemos en el gráfico N° 14. Un paciente con una hiperplasia prostática de 40 gramos, 60 gramos u 80 gramos producirá PSA en incremento y no es un cáncer prostático, por lo cual aunado al proceso inflamatorio arriba mencionado en el gráfico N° 13, tendremos dos factores de incremento del PSA que en la practica son muy frecuentes. Este es el factor primordial del cuidado que debemos tener en pacientes con elevaciones del antígeno prostático específico.

“Injuria epitelial crónica producida por los productos de degradación de toxinas inflamatorias, actúan sobre los aspectos genéticos y patológicos, en cuanto a cambios del genoma somático y del fenotipo característico de las células cancerosas prostáticas, y es producido en casos de prostatitis.”⁽²²⁾

PSA ES UN ‘PRONOSTICADOR’ DE VOLUMEN PROSTATICO

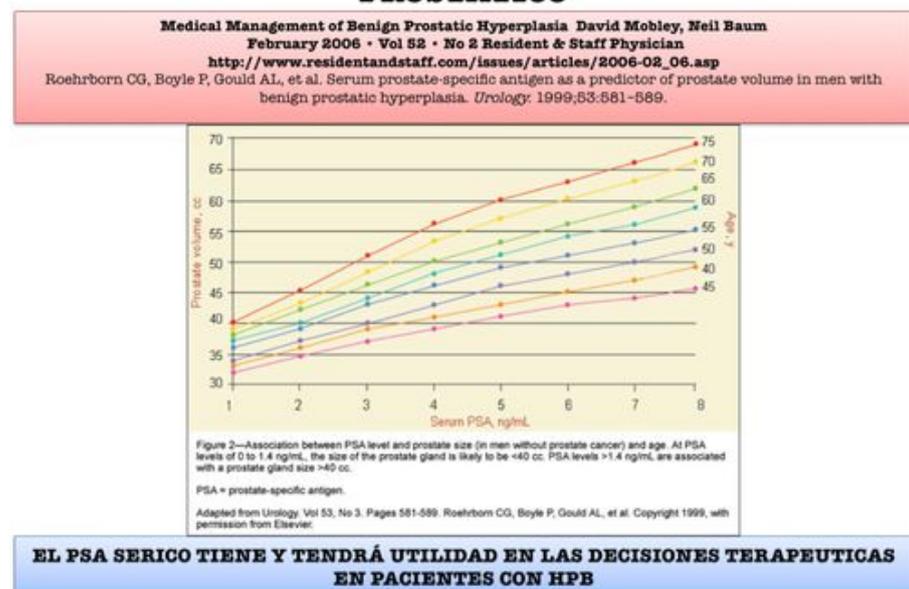


Gráfico 14.

1. PSA y volumen prostático total están fuertemente correlacionados y ambos avanzan con la edad.
2. Ambos predicen riesgo de progresión de hpb y de complicaciones relacionadas con la hpb
3. PSA predice el futuro crecimiento prostático por lo tanto el test de psa representa una herramienta clínica poderosa para identificar a los hombres con próstata aumentada de

volumen debido a hpb y a aquellos que están en alto riesgo de progresión. (23-25)

Esto lo veremos en el gráfico N° 15 abajo, de manera clara.

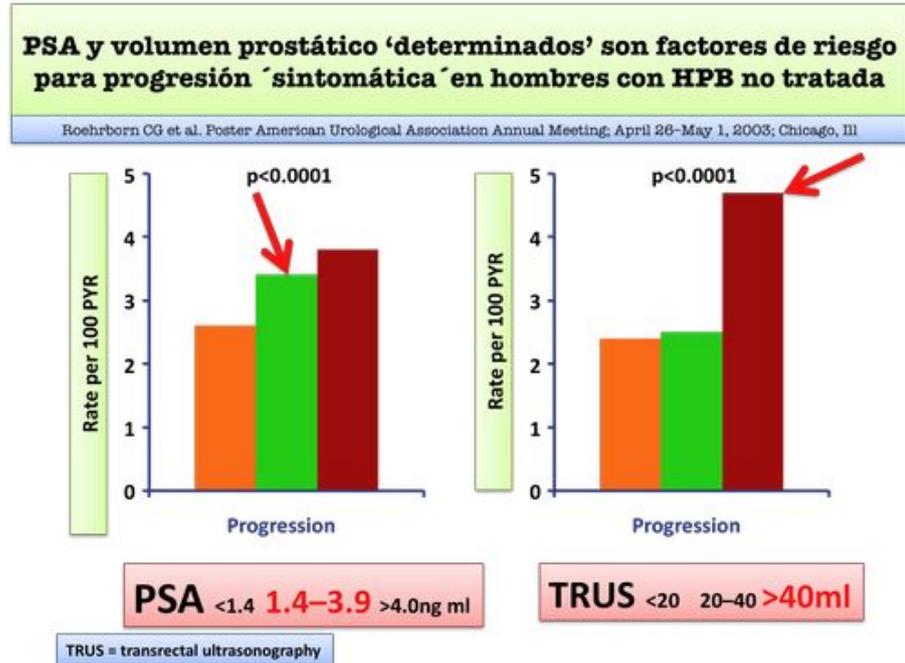


Gráfico 15.

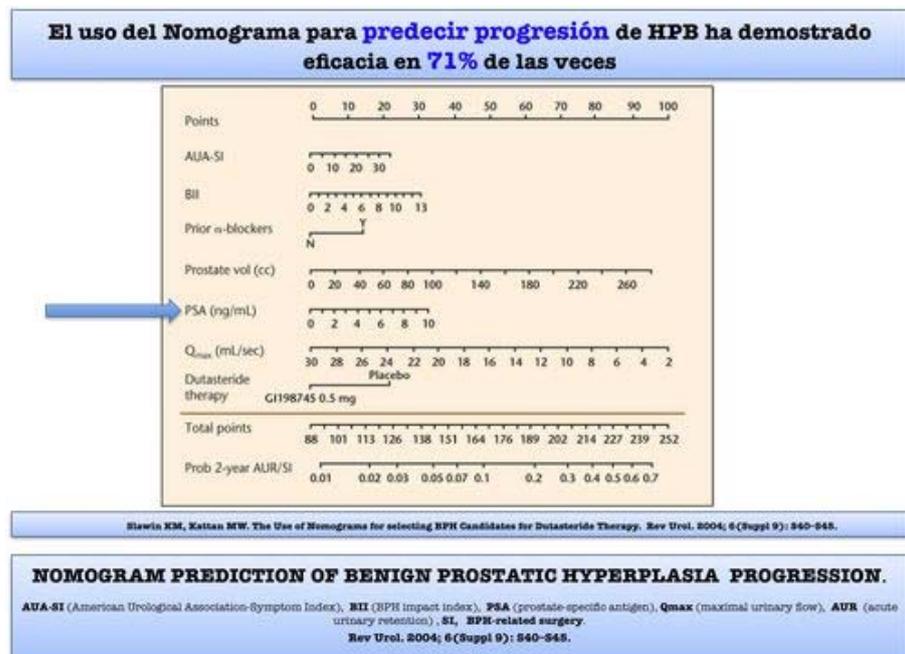


Gráfico 16

En el gráfico N° 16, arriba vemos como entre los factores que se introducen para conformar los nomogramas para predecir progresión de la hiperplasia prostática benigna está el nivel de PSA total, señalado con una flecha azul.

El PSA es un pronosticador poderoso de volumen prostático y de riesgo de progresión de la hiperplasia prostática benigna y así vemos con en 4 excelentes trabajos de investigación se precisa las siguientes características en relación al PSA:

- 1) PSA de >1.6ng/mL predice un volumen prostático de >40mL,
- 2) PSA de >1.4ng/mL predice un aumento de riesgo de progresión de hiperplasia prostática benigna. (RAO o cirugía relacionada)
- 3) Cuando el PSA se utiliza en en combinación con el Tacto Prostático aumentará la precisión predictiva para el PSA.

4) El PSA puede ser utilizado para identificar los candidatos para intervención con la terapia apropiada y reducir de ése modo el riesgo aumentado de progresión de la hiperplasia prostática benigna y mejorar la QOL (calidad de vida)(26-29)

En el gráfico N° 17 abajo vemos la capacidad de PSA para predecir la retención aguda de orina y de cirugía relacionada con la hiperplasia prostática benigna se ha establecido en varios estudios, uno de los cuales fue presentado en la reunión de 2003 de la American Urological Association (AUA).

Los datos de tres estudios idénticamente diseñados, doble ciego, controlados con placebo, de 2 años, de grupos paralelos ensayos fueron analizados para determinar el efecto de la línea base PSA en varios parámetros relacionados con la hiperplasia prostática benigna.

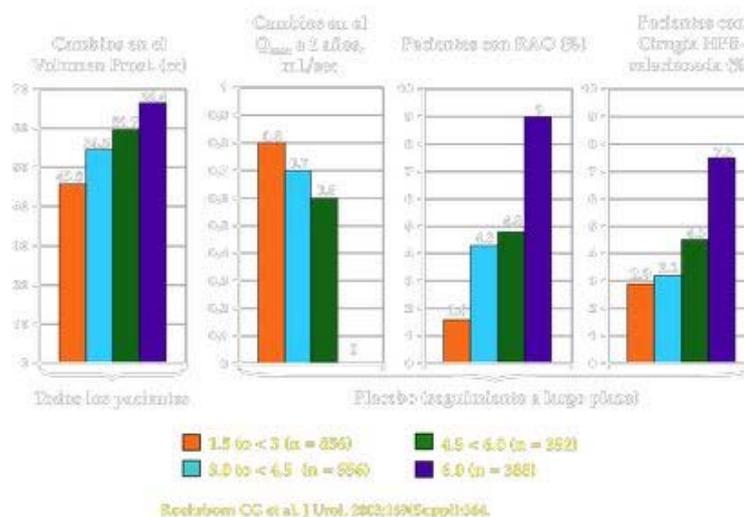
Los resultados muestran que la línea base PSA predijo significativamente el volumen de referencia de la próstata y Q.max (flujo pico) al inicio del estudio, los cambios en el volumen prostático y Q.max (flujo pico) después de 2 años, y los porcentajes de pacientes que experimentan retención aguda de orina y de cirugía relacionada con la hiperplasia prostática benigna en el estudio de 2 años período⁽³⁰⁾

Consideradas en conjunto, los datos de PSA sugieren que los pacientes cuyo PSA superior a 1,5 ng / ml se encuentran en riesgo de progresión de la enfermedad.

Estos pacientes pueden ser buenos candidatos para la intervención temprana con tratamiento con inhibidores de 5 α -reductasa, que se ha demostrado para prevenir la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de la cirugía relacionada con la hiperplasia prostática benigna.

Por otro lado, los pacientes con síntomas urinarios y de PSA por debajo de un 1.5 ng / ml es probable que no tengan enfermedad que evoluciona rápidamente. Para estos pacientes, el tratamiento sintomático puede ser el más proceda.⁽³¹⁾

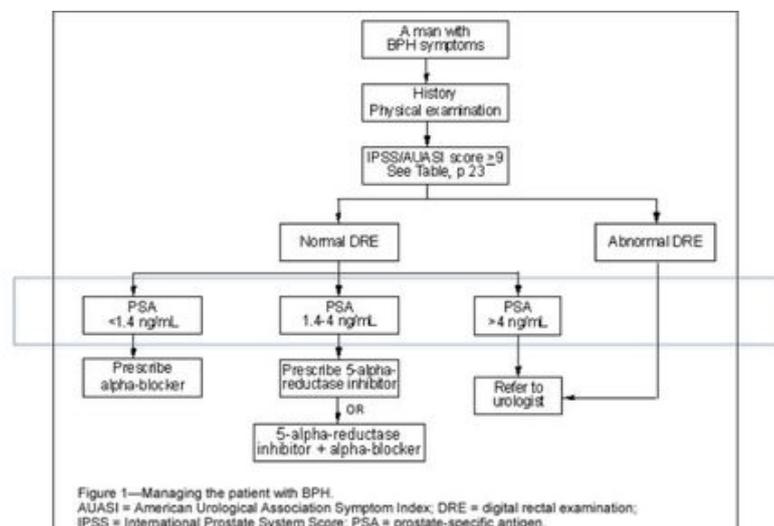
PSA PREDICE VOLUMEN PROSTATICO, CAMBIOS EN LA UROFLUJOMETRIA, RETENCION AGUDA DE ORINA Y CIRUGIA HPB-RELACIONADA



Gráfico

17.

La importancia del PSA en la toma de decisiones para el manejo de la hiperplasia prostática benigna



Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia David Mobley, Neil Baum
 February 2006 • Vol 52 • No 2 Resident & Staff Physician
http://www.residentandstaff.com/issues/articles/2006-02_06.asp

Gráfico 18.

En el gráfico N°18 arriba vemos como un hombre con hiperplasia prostática sintomática luego del examen físico y de la determinación de los cuestionarios de síntomas prostáticos viene de acuerdo al PSA total la dirección que toma el paciente hacia uno u otro tratamiento.

No olvidarnos que el rango del PSA total debe ser:

0-2.5 (AUA)

0-3.0 (EAU)

% PSA libre o relación PSA L/T

>25% orienta hacia hiperplasia prostática benigna

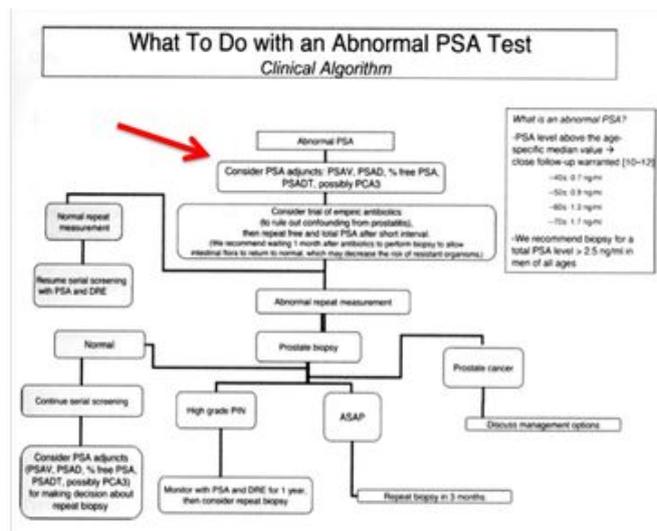
<15% orienta hacia cáncer de próstata

El porcentaje (%) de PSA libre o relación PSA L/T, ha sido utilizado para mejorar la sensibilidad en la detección del cáncer de próstata cuando el rango de PSA esta por debajo de 4 ng/ml y aumentar la especificidad en la detección del cáncer prostático cuando el PSA está en la 'zona gris' (4.1 a 10 ng/ml). Catalona (32) demuestra que la probabilidad de cáncer prostático en hombres con PSA L/T por debajo de 10 es de un 56% en comparación con solo 8% de hombres con cáncer por arriba de 25% de PSA L/T.

¿Qué hacer con un test de psa anormal? Algoritmo clínico ⁽³³⁾

¿QUÉ HACER CON UN TEST DE PSA ANORMAL? ALGORITMO CLINICO

Loeb S, Catalona WJ. The Oncologist Vol 13 N° 3, 299-305 March 2008



Gráfico

19.

En el gráfico N°19 arriba, vemos inclusive uno de los modelos de decisión que existen para manejar las anomalías del PSA y sus fracciones.

Cuando tengamos un paciente con psa total alto (entre 4 y 10 ng/ml) y tenga a su vez una relación psa l/t, por arriba del 25% y sepamos por tacto y ecosonografía prostática que tenemos una glándula prostática de mas De 40 gramos, podríamos utilizar 5-ari's (5-alfa reductasa inhibidores) para discernir si podríamos estar en presencia de una enfermedad tumoral benigna o maligna. Con 5-ari's el psa se debe multiplicar por 2 = psa real, este ajuste no afecta a la sensibilidad y especificidad del psa como marcador tumoral, por lo que mantiene su capacidad diagnóstica. De no reducirse el psa el 50% de su valor basal.... Mantener este paciente con evaluaciones cercanas e inclusive con la posible practica de biopsias prostáticas en caso de superar 2.5 ng/dl (eau) o 3 ng/dl (eau). Cualquier aumento sostenido de la concentración de psa durante el tratamiento con 5-ari's debe evaluarse cuidadosamente, incluyendo suspender el tratamiento e investigar más profundamente la posible presencia de un cáncer prostático. Las concentraciones séricas de psa vuelen a la normalidad 6 meses después del tratamiento. La cinética del psa bajo la acción de fármacos 5-ari's no enmascara el cáncer de próstata, todo lo contrario ayuda a su diagnostico ⁽¹²⁾

Cuando hablamos de prostatitis, debemos pensar que tanto el segmento epitelial como el estromal están inflamados por lo cual la medición de PSA en éstas circunstancias está contraindicado, es decir todo hombre que tenga síntomas urinarios bajos irritativos u obstructivos no deberá realizarse PSA.

El tiempo que tarda la próstata en volver a la normalidad bioquímica después de una prostatitis es variable de paciente en paciente, pero nunca menos de 3 a 6 meses.

Es por eso que el tacto rectal prostático es indispensable en las evaluaciones de los pacientes por arriba de 40 años, porque no sólo se trata de medir el PSA, sino también de estar conscientes de la presencia o no de inflamación de dicha glándula, ver Gráfico N° 20 abajo.

En el estudio 'Hiperplasia prostática benigna y prostatitis: prevalencia de eyaculación dolorosa en hombres con hiperplasia prostática clínica-sintomática'(34) , de los hombres sexualmente activos con síntomas urinarios bajos sugestivos de hiperplasia prostática benigna alrededor del 20% (en nuestra casuística es todavía más alto, 35%) se quejan de síntomas de dolor en la eyaculación como si fueran síntomas de prostatitis y estos difieren de los que solo tiene síntomas urinarios bajos.

Los hombres con hiperplasia prostática benigna más eyaculación dolorosa, tienen síntomas urinarios bajos mas severos y tienen mayor incidencia de disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación....Y estos hombres tendrán en un alto porcentaje (más del 70%) alteraciones del PSA...sin ser un cáncer prostático.

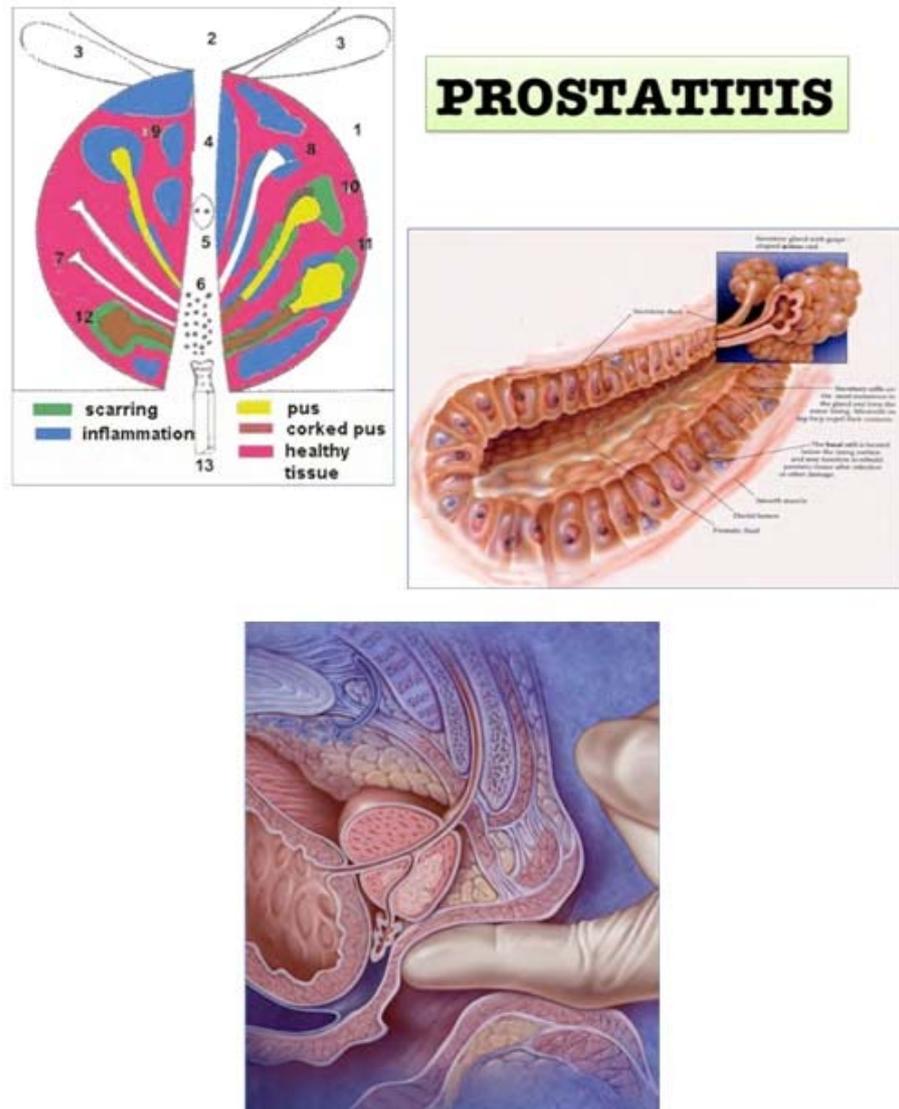


Gráfico 20.

¿Que es el estroma reactivo?

El estroma reactivo es un concepto importante en la progresión del cáncer prostático. Existe una expresión elevada de interleukina 8 correlacionada con estroma reactivo miofibroblástico en hiperplasia prostática benigna. Es un concepto nuevo en patología prostática. ⁽³⁵⁾ El adenocarcinoma de próstata poseen elevadas tasas de mortalidad en el mundo y se han estudiado poco los cambios del estroma prostático; sin embargo modelos de carcinogénesis prostática han demostrado recientemente mediante inmunohistoquímica y ultraestructura, la presencia de un estroma reactivo que promueve la tumorigénesis y angiogénesis. En el trabajo analizado se muestran las características morfométricas ultraestructurales de la microvasculatura de próstata normal, hiperplásica y tumoral de glándulas prostáticas humanas. Los resultados evidenciaron incremento de la microvasculatura y alteraciones ultraestructurales tales como incremento de la membrana basal, disminución de caveolas y alteraciones mitocondriales en células endoteliales. El engrosamiento de la membrana basal fue más pronunciado en el adenocarcinoma que en la hiperplasia prostática lo que pudo ser corroborado cuantitativamente ello permitió establecer la existencia de cambios ultraestructurales con diferencias morfométricas estadísticamente significativas, lo que sugiere la relevancia del análisis estadístico en estudios ultraestructurales en el desarrollo de procesos cancerígenos. El microambiente del estroma en el cáncer de próstata humano se ve alterada en comparación con el estroma normal y presenta características de un estroma reparación de la herida. Reactivo estroma está compuesto de miofibroblastos y fibroblastos estimulados para expresar los componentes de la matriz extracelular. Reactiva estroma parece estar iniciado durante el PIN y evolucionar con la progresión del cáncer de desplazar efectivamente el estroma fibromuscular normal. Estos y otros estudios sugieren que el TGF-beta1 es un regulador candidato del estroma reactivo durante la progresión del cáncer de próstata ⁽³⁵⁾

Conclusiones y recomendaciones

1. Al tener PSA fuera de los rangos normales, dar antibioticoterapia por 30 a 90 días con relajantes musculares lisos del estroma prostático (alfa-1 bloqueantes adrenérgicos, Fitoterápicos y dieta exenta de irritantes urinarios y medir de nuevo el PSA total, libre y relación L/T.....si éstos están fuera de rangos con un paciente sin antecedentes recientes de prostatitis.....proceder a biopsias prostáticas aleatorias dirigidas por ecografía prostática endorectal

2. Si la nueva medición de PSA da un valor disminuido de PSA total pero todavía fuera de rango, pero la relación L/T es normal (por arriba del 25%) dar una nueva oportunidad al paciente, extendiéndole el tratamiento por 6 meses.

3. Si la nueva medición de PSA da un valor disminuido de PSA total, pero sin entrar en rango y conociendo que tiene una hiperplasia prostática benigna (próstata por arriba de 40 gramos) con una relación de PSA L/T normal.....dar 5-ARI's (Finasteride o Dutasteride) por 6 meses y confirmaremos con la disminución del 50% o más del PSA total y la normalidad de su Relación PSA L/T por arriba del 25%, que se trata de una hiperplasia prostática benigna y no de un cáncer prostático.

4. Ser antes que nada, cautos en la interpretación del PSA y en la indicación de Biopsia Prostática, valorar muchos parámetros antes de realizarla, ya que su práctica de manera fácil llevará a muchos problemas al paciente a su entorno y a su médico tratante.

5. La decisión de utilizar PSA para la detección de cáncer de próstata debe ser individualizada. Los hombres deben ser informados de los riesgos conocidos y los posibles beneficios de la detección temprana. No todos los hombres son candidatos apropiados para los esfuerzos de detección de esta enfermedad. Proyección en los hombres con menos de una esperanza de vida de 10 años, ya sea por edad o por otra enfermedad, no se recomienda.

6. Marcador PCA3. A diferencia de los marcadores séricos comentados anteriormente, el marcador de ARNm no codificador específico de la próstata, PCA3, se mide en el sedimento de orina obtenido después de un masaje prostático. Las principales ventajas del PCA3 sobre el PSA son su sensibilidad y especificidad algo mayores. La concentración de PCA3 presenta aumentos leves, pero significativos, de biopsias positivas, pero no se ve afectada por el volumen prostático ni la prostatitis. Hay datos contradictorios acerca de si los valores de PCA3 están relacionados con la agresividad del tumor. Aunque el PCA3 podría tener utilidad para identificar cáncer prostático en los varones con biopsias inicialmente negativas a pesar de un PSA elevado, la determinación de PCA3 sigue siendo experimental. En un futuro próximo es posible que varias pruebas diagnósticas moleculares pasen del laboratorio al contexto clínico, por ejemplo, detección de genes de fusión TMPRSS2-erg específicos del cáncer prostático en el sedimento de orina obtenido después de un masaje prostático. Hasta ahora, ninguno de los bio-marcadores señalados se utiliza habitualmente para asesorar a pacientes concretos sobre la necesidad de practicar una biopsia de próstata para descartar un cáncer prostático

7. Cociente de PSA libre/total (PSA L/T). El cociente de PSA libre/total (PSA L/T) es el concepto más investigado y utilizado en la práctica clínica para diferenciar entre hiperplasia prostática benigna y cáncer prostático. Este cociente se utiliza para estratificar el riesgo de cáncer prostático en los varones con una concentración total de PSA entre 4 y 10 ng/ml y biopsia(s) prostáticas negativo. En un estudio prospectivo multicéntrico se identificó cáncer prostático en la biopsia en el 56 % de los varones con un PSA L/T < 0,10, pero sólo en el 8% de aquellos con un PSA L/T > 0,25. No obstante, este concepto debe emplearse con precaución porque diversos factores pre-analíticos y clínicos podrían influir en el PSA L/T. Por ejemplo, el PSA libre es inestable a 4 °C y a temperatura ambiente. Además, las características del análisis pueden variar y una hiperplasia prostática benigna concomitante en una próstata grande puede originar un 'efecto de dilución'. Además, el PSA L/T no resulta clínicamente útil en caso de un valor sérico total de PSA > 10 ng/ml y en el seguimiento de los pacientes con cáncer prostático conocido. ⁽³⁶⁾

8. Se ha estimado que hasta un 75 por ciento de los hombres elegibles en los EE.UU. han sufrido al menos un total de prueba de PSA. Sin embargo, un enfoque de consenso para el total de la prueba de PSA no se ha alcanzado, incluyendo quién debe ser probado, cuando para probar (y repetir la prueba), y cuál es el límite total de más efectivos de PSA clínica (por ej. 2,5; 4,0 ; 10 ng/ml). Varias asociaciones profesionales por ejemplo la American Urological Association, la American Cancer Society, dan directrices y apoyo total de detección del PSA en hombres asintomáticos de 50 años de edad o más, y en hombres más jóvenes en alto riesgo las poblaciones ⁽³⁷⁻³⁹⁾

9. Ajustando para el volumen de la próstata o el volumen total zona de transición puede mejorar la especificidad del PSA. Desde próstatas más grandes producen mayores cantidades de PSA,

el ajuste del valor normal para el tamaño de la preestado (= la densidad del PSA / volumen de la glándula) puede reducir el número de biopsias realizadas. Además, en comparación con el PSA total, PSA densidad de la zona de transición (TZPSAD) puede haber aumentado especificidad para el cáncer de próstata cuando la sensibilidad se mantiene constante. Cuando la sensibilidad es muy variada, TZPSAD de 0,37 ng / ml pueden identificar el cáncer de próstata mejor que PSA libre / total en los hombres con los niveles totales de PSA entre 4,0 y 10,0 ng / ml. Históricamente, sin embargo, la disminución en biopsias utilizando la densidad de PSA se ha asociado con una disminución en la detección del cáncer. Además, el uso de cualquiera de la densidad de PSA o TZPSAD requiere el uso de la ecografía transrectal, lo cual es costoso y puede no tener reproductibilidad, especialmente para TZPSAD. Los cuatro métodos- ajustada por edad, PSA libre / total de cociente PSA, PSA complejo y PSA / TZPSAD densidad - se pueden utilizar para mejorar la sensibilidad (detección de más casos de cáncer) y / o especificidad (evitar biopsias innecesarias) de las pruebas de PSA. ¿En qué medida estos métodos van a aportar, depende en gran medida los puntos de corte utilizados y el subconjunto de los niveles de PSA a los que se aplican⁽³⁹⁾

Referencias

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Mänttinen ML, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A, for the ERSPC Investigators. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-1328,
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC and for the PLCO Project Team. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2012; 104(2): 125-132,
3. Editorial *BJU International* 2011; 108(11): 1679–1938, E315–E317,
4. Crawford ED, Moul JM, Rove KO, Pettaway CA, Lamerato LE, Hughes A.: Prostate-specific antigen 1.5–4.0 ng/mL: a diagnostic challenge and danger zone. *BJU International* 2011; 108(11):1743–1749
5. Loeb S, Catalona WJ. What to do with abnormal PSA Test. *The Oncologist* 2008; 13 N° 3, 299-305
6. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*. 2001; 58:411–416,
7. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of Prostate-Specific Antigen. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 28 (2): 383-91
8. Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica (CNI) 2012 <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/marcadores-de-tumores> (consultado Mayo 18, 2012)
9. Vis AN, Schöder FH, Van der Kwast TH. Characteristics of prostate cancer in different prostate-specific antigen ranges. In: Kurth KH, Mickisch GH, Schröder FH, Editores. *Renal, bladder, prostate and testicular cancer, an update*. New York: The Parthenon Publishing Group Inc; 97-111, 2000
10. Vis AN, Kranse R, Roobol M, Van der Kwast TH, Schröder FH. Serendipity in detecting disease in low prostate-specific antigen ranges. *BJU Int* 2002; 89(4):384-389,
11. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008; 180(1):150-4,
12. Potenziani Bigelli JC. Conferencia 'Perla Médica' Estatus del PSA Enfoque 2012 dada el 3 de Mayo 2012. Academia Nacional de Medicina
13. Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: The Washington University experience. *Cancer* 1997; 80(9):1853–1856,

14. Roxanne Nelson. 'PSA Testing Continues to Polarize Medical Community' Medscape Medical News Oncology Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21:391-394, 395-397
15. Nick Mulcahy 'PSA Test Is Imperfect Screening Tool: What to Do?' Medscape Today News 1 de octubre del 2009
16. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement 2009 Update. <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-eports/psa09.pdf> (consultado Mayo 18, 2012)
17. McNeal J. Regional Morphology and pathology of the prostate. American Journal of Clinical Pathology 1968; 49, 347-357,
18. Kirby R, Christmas T. Benign Prostatic Hyperplasia. Gower Medical Publishing 1993
19. Nelson W, De Marzo A, Isaacs W. Prostate Cancer. Mechanisms of Disease. NEJM 2003; 349:366-381,
20. Oliveira Paula A, Aura Colaço, Raquel Chaves, Henrique Guedes-Pinto, Luis F. De-La-Cruz P, Carlos Lopes. Chemical carcinogenesis. An. Acad. Bras. Ciênc. 2007; 79(4): 593-616,
21. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. European Urology Supplements 2006; 5:698-703,
22. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, Issacs WB, Nelson WG. Pathological and Molecular Mechanisms of Prostate Carcinogenesis: Implications for diagnosis, detection, prevention and treatment.. Journal of Cellular Biochemistry 2004; 91:459-477,
23. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, Melman A, Bracken RB, deVere White R, Taylor A, Wang D, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term outcome in symptoms and flow rate: results of a 4- year, randomized trial comparing finasteride vs placebo. PLESS Study Group. Urology. 1999; 54:662-669,
24. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G. The long-term outcome of medical therapy for BPH. Eur Urol. 2007; 51(6):1522-33,
25. AUA Practice Guidelines Committee. J Urol 2003; 170: 530-54,
26. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines) Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU BPH Guidelines. Eur Urol 2004; 46:547-54,
27. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1999; 53:581-589,
28. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, Castellanos R, Coffield S, Saltzman B, Resnick M, Cook TJ, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology 1999; 53:473-80,
29. Jepsen JV, Bruskevitz RC. In: Lepor H (ed). Prostatic Diseases. WB Saunders, 127-142, 2000
30. Roehrborn CG, Sherwood JB, McConnell JD, Vazquez DJ, Lin VK. Heterogeneity of 5 alpha-reductase gene expression in benign prostatic hyperplasia J Urol. 2003; 169(2):575-9,
31. Partin AW, Freedland SJ. Detecting Prostate Cancer with Molecular Markers: uPM3. Rev Urol 2005; 7(4):236-8,
32. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998; 20;279(19):1542-7,
33. Loeb S, Catalona WJ. What to do with an abnormal PSA test. The Oncologist 2008; 13(3), 299-305,
34. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G; ALF-ONE Study Group Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. BJU

International 2005; 95(4): 571-574,

35. Tuxhorn JA, GE Ayala, MJ Smith, VC Smith, Dang TD, RD Rowley. Estroma reactivo en el cáncer de próstata humano: la inducción del fenotipo miofibroblastos y la remodelación de la matriz extracelular. Clin Cancer Res. 2002; 8 (9) :2912-23,

36. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni Guía clínica sobre el cáncer de próstata.. European Association of Urology 2010 http://www.aeu.es/UserFiles/01GUIA_CLINICA_SOBRE_EL_CANCER_DE_PROSTATA.pdf (consultado Mayo 18, 2012)

37. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K, DeSantis C, Smith RA; American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin. 2010; 60(2):70-98,

38. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Prostate Cancer Early Detection, Version 1. 2011. https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (consultado Mayo 18, 2012)

39. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. American Urological Association. <http://www.auanet.org/content/media/psa09.pdf>. (consultado Mayo 18, 2012)

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.