

Valores del antígeno prostático específico en la patología prostática. Isla de la Juventud. Enero 2013 a Mayo 2014

Prostate specific antigen values in prostate pathology. Isla de la Juventud. January 2013 to May 2014

Dr. David Rolando Pérez Cruz¹, Lic. Madelyn Martínez Castro², Dr. José Moisés Águila Figueroa³

¹ *Especialista de 1^{er} Grado en Laboratorio Clínico. Máster en Investigación de Aterosclerosis. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Héroes del Baire". Isla de la Juventud.*

² *Licenciada en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Prof. Asistente. Centro Municipal de Higiene y Epidemiología. Isla de la Juventud.*

³ *Especialista de 2^{do} Grado de Anatomía patológica. Prof. Auxiliar. Hospital General Docente "Héroes del Baire". Isla de la Juventud.*

RESUMEN

El antígeno prostático específico es de importancia sobre todo en la evaluación del tratamiento del adenocarcinoma y es de interés precisar el comportamiento de sus valores en la Isla de la Juventud. Con el objetivo de identificar el comportamiento de los valores de las fracciones total y libre del antígeno prostático específico, en relación a la patología prostática y la edad del paciente, en la Isla de la Juventud en el período 2013 – 2014, se realiza un estudio descriptivo, de corte transversal, a partir de los resultados histopatológicos y de las fracciones del antígeno prostático, a partir de los 74 pacientes con patología de próstata, durante el período establecido. La patología prostática hipertrófica fue la más representativa en el período analizado (60.8%) seguido del adenocarcinoma (21.6%); el grupo etario más afectado fue entre 70-74 años, representando el 28.3%. los valores de antígeno prostático específico fueron variables en relación al diagnóstico histopatológico. Los valores séricos del antígeno prostático se comportan de modo indistinto en el adenocarcinoma y en la hiperplasia glandular.

Palabras clave: antígeno prostático específico, hipertrofia prostática, adenocarcinoma

SUMMARY

Prostate-specific antigen is especially important in evaluating the treatment of adenocarcinoma and is of interest to specify the behavior of its values in the Isle of Youth. With the objective of identifying the behavior of the values of the total and free PSA fractions in relation to prostate disease and the patient's age, on the Isle of Youth in the period 2013 - 2014, a study was done descriptive, cross-sectional, based on the histopathological findings and PSA fractions, from 74 patients with prostate pathology, for the period specified. Hypertrophic prostate pathology was the most representative in the analyzed period (60.8%) followed by adenocarcinoma (21.6%); the most affected age group was between 70-74 years, accounting for 28.3%. the PSA values were variable in relation to the histopathological diagnosis. Serum PSA values behave interchangeably in adenocarcinoma and glandular hyperplasia.

Keywords: prostate specific antigen, prostatic hypertrophy, adenocarcinoma

INTRODUCCIÓN

El antígeno prostático específico (PSA) es una proteína enzimática que actúa como anticoagulante para mantener el semen líquido. En condiciones normales sólo pequeñas cantidades escapan a la sangre.

En sangre, la actividad proteolítica del PSA se ve inhibida por la formación de complejos irreversibles con inhibidores prostáticos como la alfa-1-antiquimotripsina, la alfa-2 macroglobulina y otras proteínas de la fase aguda. Junto a estos complejos, un 30 % del PSA se encuentra libre en sangre, una forma proteolíticamente inactiva.¹

La elevación de los niveles sanguíneos del PSA puede indicar la presencia de una prostatitis, hiperplasia prostática benigna (HPB) o carcinoma de próstata (CP).

El PSA es considerado como un marcador tumoral asociado a enfermedades malignas de la próstata, por lo cual se ha utilizado no sólo para el diagnóstico, sino también para la vigilancia y seguimiento del tratamiento en pacientes con tumores secretores de PSA.

Desde su introducción al uso clínico en el año 1988, el PSA ha sido el marcador tumoral más ampliamente usado en la práctica clínica, con un importante impacto en la historia natural de la enfermedad, al cambiar el momento del diagnóstico del cáncer de próstata, a cuando este es apenas detectable bioquímicamente.²

La utilización generalizada del PSA produjo a corto plazo una migración del estadio clínico en el que se diagnosticaba el cáncer de próstata a fases más precoces. Se incrementó significativamente la proporción de pacientes diagnosticados en estadios localizados y se redujo drásticamente el diagnóstico de enfermedad diseminada.³ Los estudios de pesquisa de cáncer de próstata han generado numerosos debates entre la comunidad científica, principalmente sobre el impacto que pueden tener en la disminución de la mortalidad por esta neoplasia; sin embargo, es un tumor bien localizado y por tanto, la persona afectada tiene mayor posibilidad de ser curada.⁴

El trauma de la próstata, como en casos de retención urinaria o después de un tacto rectal, citoscopía, coloscopía, biopsia transuretral, tratamiento por láser o ergonometría, puede aumentar las concentraciones de PSA en duración y magnitud.⁵

Numerosos estudios documentan que el porcentaje de PSA libre es significativamente inferior en pacientes con cáncer de próstata que en aquellos con enfermedades benignas o controles normales. El cociente entre el PSA libre y el PSA total ha demostrado mejorar la sensibilidad y especificidad analíticas para pacientes con resultados de PSA libre dentro del intervalo entre 4-10 $\mu\text{g/L}$, es decir sin resultados unívocos.⁶

Los valores de PSA se incrementan con la edad, por lo que debe tenerse esta variable en cuenta para su adecuada interpretación. Como alternativa, se puede emplear un valor de corte único para hombres de todas las edades. Un valor de corte del 25 % permite la detección del 92,5 % de los carcinomas prostáticos y evita efectuar biopsias innecesarias en el 20,3 % de los hombres sin cáncer de próstata. Con un valor de corte del 30 % se detecta virtualmente el 99 % de los carcinomas de próstata, sin embargo, la biopsia sólo pudo ahorrarse al 8,9 % de los hombres sin cáncer de próstata.⁷

La probabilidad de encontrar CP frente a valores de PSA total dentro del intervalo indeterminado (4-10 $\mu\text{g/L}$) aumenta con la edad y cuanto menor sea el cociente PSA libre/PSA total.

La biopsia de los nódulos de las áreas sospechosas y de zonas al azar permite detectar el cáncer en sólo la mitad de los pacientes que presentan la próstata indurada. La biopsia también ayuda a determinar si el cáncer es o no multifocal. En más del 30% de los pacientes, la biopsia con aguja no puede descubrir el cáncer, teniendo que recurrir a la repetición posterior de las mismas.⁸

El CP se desarrolla más frecuentemente en individuos mayores de 50 años y es el segundo tipo de cáncer más común en hombres.⁹

En nuestro país los tumores constituyen la principal causa de muerte y dentro de estos, los de próstata ocupan el segundo lugar de modo general, sobre todo en mayores de 60 años. En nuestro municipio para el diagnóstico del CP se sigue la pauta establecida, a través de la adecuada combinación del tacto rectal, el ultrasonido transrectal, la determinación de las fracciones del PSA y la biopsia prostática.¹⁰

No está preciso el comportamiento de los valores de PSA en relación con la patología prostática en nuestro municipio, tomando como determinante la biopsia glandular en el diagnóstico, por lo que nos surge la interrogante de cuál es el modo de expresarse los valores del PSA total y libre en relación al diagnóstico citohistológico.

OBJETIVOS

- Determinar el comportamiento histopatológico de la patología prostática en cuanto al diagnóstico y la edad del paciente, en la Isla de la Juventud en el período de enero 2013 a mayo 2014.
- Identificar el comportamiento de los valores de las fracciones total y libre del antígeno prostático específico, en relación a la hiperplasia benigna, el adenocarcinoma y la inflamación de la glándula prostática de acorde al diagnóstico histopatológico.

MATERIAL Y MÉTODO

- Se efectuó un estudio descriptivo, de corte transversal, con el fin de determinar el comportamiento de la patología prostática y los valores de las fracciones total y libre del PSA durante el período comprendido de enero 2013 a mayo 2014. en la Isla de la Juventud.

El **universo** estuvo constituido por los 74 pacientes a los cuales se les realizó biopsia por punción con aguja hueca (core biopsia) y se les extrajo un cilindro de tejido, aproximado de 1 cm de longitud y de 2 mm de ancho que se analizó en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Docente “Héroes del Baire”, a través de microscopía óptica, previo procesamiento del tejido.

A todos los pacientes se les realizó extracción de sangre en tubo seco para obtención del suero y posterior determinación de la concentración de las fracciones de PSA a través de método analítico inmunoenzimático heterogéneo tipo sándwich UMELISA de Tecnosuma.¹¹

Fuente de información: registros de informe de biopsia de anatomía patológica y registros de informes de resultado del PSA del laboratorio Tecnosuma.

Las variables empleadas fueron: edad del paciente, diagnóstico histopatológico, concentración de PSA total y concentración de PSA libre.

Para cumplimentar el objetivo primero:

Variable	Clasificación	Escala	Descripción
Diagnóstico histopatológico	Cualitativa nominal politómica	Prostatitis, hiperplasia fibroadenomatosa, adenocarcinoma	Morfología celular microscópica
Edad	Cuantitativa discreta	60-64, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80.	Según años cumplidos.

Para cumplimentar el objetivo segundo:

Antígeno prostático específico total	Cuantitativa continua	<3,7 µg/L: normal 3,7-10 µg/L: dudoso >10 µg/L: positivo	De acorde a concentración
Antígeno prostático específico libre	Cuantitativa continua	≤25%: valor de riesgo > 25%: normal	Relación: (PSA libre / PSA total) x 100

Procesamiento de datos: a través de Microsoft Excel 2013 se recopiló la información y se determinaron las frecuencias y por cientos de las variables estudiadas. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

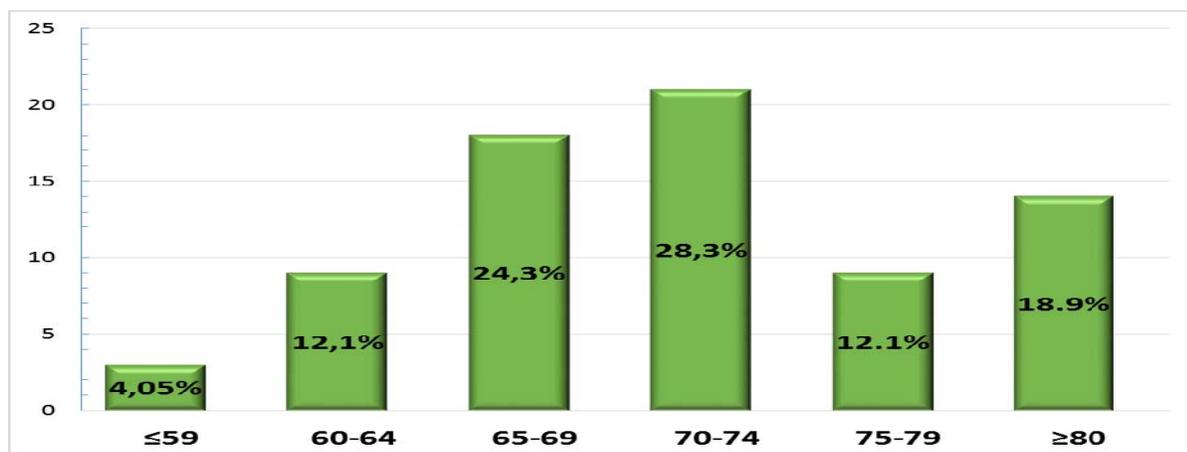
RESULTADOS

Tabla No. 1. Distribución de pacientes según el diagnóstico patológico por biopsia. Isla de la Juventud. Enero 2013 a Mayo 2014

Diagnóstico	No.	%
Normal	2	2.7
Prostatitis	2	2.7
Hiperplasia fibroadenomatosa	45	60.8
Adenocarcinoma	16	21.6
No útil	9	12.2
Total	74	100.0

Fuente: registro de informe de biopsia

Gráfico No. 1. Distribución de pacientes biopsados, según grupos etarios. Isla de la Juventud. Enero 2013 a Mayo 2014



Fuente: registro de informe de biopsias.

Tabla No. 2. Distribución de pacientes según edad y diagnóstico histopatológico. Isla de la Juventud. Enero 2013 a Mayo 2014

Diagnóstico	Edad						Total	
	≤59	60-64	65-69	70-74	75-79	≥80	No.	%
Normal	-	-	1	-	-	1	2	2.7
Prostatitis	1	-	-	-	1	-	2	2.7
Hiperplasia fibroadenomatosa	2	8	13	11	5	6	45	60.8
Adenocarcinoma	0	0	3	7	2	4	16	21.6
No útil	0	1	1	3	1	3	9	12.2
TOTAL	3	9	18	21	9	14	74	100

Fuente: registro de informe de biopsia.

Tabla No. 3. Distribución de pacientes según diagnóstico histopatológico y valores del PSA. Isla de la Juventud. Enero 2013 a Mayo 2014

Diagnóstico	PSA TOTAL*			PSA LIBRE**		
	MÍN	MÁX	MEDIA	MIN	MÁX	MEDIA
Normal	3.29	3.29	3.29	-	-	-
Prostatitis	24,58	24,58	24,58	-	-	-
Hiperplasia fibroadenomatosa	0.56	42.21	24.42	5.6	63.6	16.31
Adenocarcinoma	3.83	80	17.23	4.1	18.11	13.82
No útil	0.24	23.83	10.88	54.23	12.1	22.56

*Valores dados en ug/L; **valores en %.

Fuente: registro de informe de biopsia y de resultados del PSA.

DISCUSIÓN

El crecimiento de la glándula prostática va acompañado de aumento de los valores de PSA (**Tabla No. 1**), no es constitutivo en todos los casos de patología específica. Es bien sabido que esta glándula aumenta de tamaño con la edad e incluso los niveles séricos del antígeno prostático. Para tener un criterio más aceptado de existencia de posibilidad de patología, se deben interpretar los valores séricos obtenidos, de acorde a la edad del paciente y no de modo que se tenga un mismo valor de corte para cualquier grupo etario; de este modo un valor 4 ug/L, que es patológico para un paciente de 50 años, es normal para un paciente de 70 años. Esto se hace con el motivo de aumentar la sensibilidad diagnóstica, pero obviamente disminuye la especificidad diagnóstica del proceder, lo cual conlleva a que individuos de avanzada edad y próstatas aumentadas de tamaño tengan resultados histopatológicos normales.¹²⁻¹⁵

La patología prostática generalmente comienza a partir de los 30 años, es muy raro que se manifieste antes de los 40. A los 60 años, aproximadamente, más del 50% de los hombres padece HBP, sin embargo entre los 70 y 80 años hasta el 90% presenta alguno de sus síntomas.¹⁶ Según estudios de Martínez et al, en Granma, la mayor morbilidad de urología, la aportan los pacientes de 65 años y más (49,1%)¹⁷ que en nuestro caso estuvo representado por la mayor proporción (52.6%), (**Gráfico No. 1**). Según otras casuísticas la edad promedio de afecciones prostáticas, que cursan con niveles de PSA elevados y requieren adenectomía prostática, es 71 años.¹⁸

El diagnóstico predominante fue la HPB (60.8%) (**Tabla No. 2**), siendo las edades más afectas entre 65- 74 años. Más de la mitad de la población masculina de EE.UU. entre los 60 y 70 y el 90% entre los 70 y 90 años tienen síntomas de HBP y los niveles de PSA tienden a incrementar con la edad.^{14, 19}

El cáncer de próstata es la neoplasia más común diagnosticada en los hombres, representa el 29% de los casos entre 30-40 años y el 64% entre las edades de 60-70 años.²⁰ En nuestro estudio 62% representó a los pacientes con cáncer en el grupo etario de 60-74 años, en concordancia con los resultados anteriores. (**Tabla No. 2**)

En relación a las concentraciones séricas del PSA (**Tabla No. 3**); numerosos factores, bien determinados, se deben tener en cuenta.²¹ Los valores máximos de este marcador se observaron en la HPB (42.21 ug/L); este mayor incremento está relacionado no sólo con el volumen prostático, sino que la mayor producción del mismo se lleva a cabo en la zona de transición de la glándula, que ocupa la posición más central y es donde asienta la HPB, a diferencia del adenocarcinoma, que se presenta aproximadamente 70% de los casos, en la zona periférica de la glándula y es precisamente donde se produce la menor parte del PSA.²² De igual modo obtuvimos valores de PSA libre prácticamente semejantes, tanto para HBP como para el adenocarcinoma, por lo que es evidente que los valores de estos no son definitorios de la existencia o no de patología maligna de próstata. Así se observaron casos de adenocarcinoma con valores de PSA total y libre normales, todo lo cual concuerda con distintos estudios científicos realizados en otros ámbitos.^{23, 24}

CONCLUSIONES

La hiperplasia de próstata fue la patología más frecuente en la población estudiada seguida del adenocarcinoma. El grupo de edad más afectado por la patología prostática de modo general, fue el de 70-74 años. La hiperplasia prostática predominó en el grupo de 65-69 años, seguido del de 70-74 años, mientras que el adenocarcinoma lo fue en este último. La concentración media de PSA total fue mayor en la Hiperplasia prostática en relación al adenocarcinoma, por lo que dicho valor por sí solo, no es útil para discriminar entre ambas patologías, ni con la prostatitis. La concentración de PSA libre estimada se comportó indistintamente en las patologías estudiadas, por lo que su valor, por sí solo, carece de valor predictivo en el diagnóstico de afecciones prostáticas malignas.

RECOMENDACIONES

- Incluir en el estudio otras variables de interés como son el resultado del tacto rectal y el ultrasonido transrectal
- Precisar de todos los valores de la concentración de PSA sérico, desde el diagnóstico hasta durante y posterior al tratamiento farmacológico y/o quirúrgico de la patología prostática
- Realizar estudios de asociación de variables para obtener un mejor conocimiento de la relación entre las mismas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Clinical usefulness of free and complexed PSA. Clin Lab Invest Suppl 2010; 221: 32-34.
2. T. Polascik, J. Oesterling, A. Partin. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned, and where are we going. J Urol [revista en la Internet]. 1999; [citado 20 Marzo 2014] 162: 293-306. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411025>
3. European Association of Urology. EAU Clinical Guidelines 2012 [Internet]. The Netherlands: EAU [citado el 22 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.uroweb.org/guidelines/eau-clinical-guidelines/>
4. Fernández M, Zarronandía A, Krebs A, Díaz C, Domenech A, Figueroa A, et al. Programa continuo de detección precoz de cáncer de próstata: Análisis crítico a dos años de su implementación. Rev Chil Urol [revista en la Internet]. 2009 [citado 22 Marzo 2014]; 74(1):20-5. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=562704&indexSearch=ID>
5. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuney CL, Soriano TF. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. Urology 2009; 47: 518-524.
6. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med [revista en la Internet]. 2012 Jul 17 [citado 12 Febrero 2014]; 157 (2): 120-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801674>

7. Fowler JE Jr, Sanders J, Bigler SA, Rigdon J, Kilambi NK, Land SA. Percent free prostate specific antigen and cancer detection in black and white men with total prostate specific antigen 2.5 to 9.9 ng./ml. J Urol [revista en la internet]. 2000 May [citado 12 Febrero 2014]; 163 (5):1467-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751859>
8. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of free psa, psa density, and age specific cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology [revista en la internet]. 2000 Aug 1 [citado 21 Noviembre 2013]; 56 (2): 255-60. Diponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925089>
9. Thiel RP, Oesterling JE, Wojno KJ, Partin AW, Chan DW, Carter HB, et al. A multicenter comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen. Urology 2009; 48 (6A): 45- 50.
10. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urology 2012; 151 (5): 1283-1290.
11. TecnoSuma Internacional (Página principal en Internet). [citado 18 de agosto 2013]. Disponible en: <http://www.tecnosuma.com/productos.html>.
12. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. Apr 22-29 1992; 267(16):2215-20.
13. Haythorn MR, Ablin RJ. Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer. Biomark Med. Aug 2011; 5 (4):515-26.
14. Chetner MP, Donnelly BJ, Hagen NA, Ross D, Ruether JD, et al. Furthering the prostate cancer screening debate (prostate cancer specific mortality and associated risks). Can Urol Assoc J. Dec 2011; 5 (6):416-21.
15. Gorday W, Sadrzadeh H, de Koning L, Naugler C. Association of sociodemographic factors and prostate-specific antigen (PSA) testing. Clin Biochem. Aug 14 2014.
16. Ulmert D, Serio AM, O'Brien MF y cols. Longterm prediction of prostate cancer: prostate-specific antigen (PSA) velocity is predictive but does not improve the predictive accuracy of a single PSA measurement 15 years or more before cancer diagnosis in a large, representative, unscreened population. J Clin Oncol. 2008; 26 (6): 823-4.
17. Martínez LR, Arias OA, Garlobo GG. Morbilidad en Consulta externa de urología. Rev Cubana Cir. 2002; 41: 1.
18. Martín JA; López, MA et al. Prostate adenomectomy in patients with high PSA. Rev. Arg. de Urol. Vol. 75 (4) 2010: 218-224.

19. Hu JC, Williams SB, Carter SC, Eggener SE, Prasad S, Chamie K, et al. Population-based assessment of prostate-specific antigen testing for prostate cancer in the elderly. *Urol Oncol*. Jul 10 2014.
20. William GN, Ballentine HC, Theodore LD et al. Prostate cancer. *Abeloff's Clinical Oncology*, fifth edition. Elsevier Inc. 2014; 84: 1463.
21. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273 (4):289–94.
22. Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10 (8):580–93.
23. Fang J, Metter EJ, Landis P, et al. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 2001; 58 (3):411–6.
24. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011; 117 (6):1210–9.