

El PSA huérfano

En el año 2010, el New York Times¹, publicó un artículo sobre el *screening* (pesquisa) del cáncer de próstata (CP) utilizando el PSA (antígeno prostático específico). Según el autor de este artículo: “el PSA no es útil, su utilización llevaría a un desastre en la salud pública y no existen ventajas en detectar CP en forma precoz”. El artículo fue escrito por el Dr. Albin², descubridor del PSA, quien reniega de su uso, tal cual como es utilizado actualmente. Por lo tanto, ya que el “padre” del PSA no lo quiere; proponemos que lo “adoptemos” en la comunidad médica.

El PSA es órgano específico, pero no es cáncer específico. Aumenta en el CP, pero también en el adenoma y la prostatitis, entre otras causas. Sin embargo, el PSA es el marcador bioquímico que más se asemeja a un marcador tumoral ideal.

El PSA fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 1986 para el seguimiento del CP luego de una prostatectomía radical; ya en 1988 era utilizado como *screening*, aunque recién en 1994 fue aprobado por la FDA para este fin, junto al tacto rectal.

Los detractores del uso del PSA utilizan los datos de dos estudios relevantes sobre el *screening* de CP, uno europeo³ y otro americano⁴.

En el estudio americano (iniciado en 1993 por Andriole y col.) se biopsia a los pacientes con un PSA ≥ 4 ng/ml; y en el europeo (iniciado en 1994 por Schröder y col.), se biopsia a los pacientes con PSA ≥ 3 y con PSA ≥ 4 ng/ml, según los centros de salud.

Los resultados de estos dos grandes estudios multicéntricos fueron publicados en los últimos años, pero las indicaciones de biopsia prostática y el tipo de biopsia realizado eran los utilizados a principios de los 90. Es por ello que podemos cuestionar sus resultados, ya que las indicaciones de biopsia prostática han cambiado luego de 20 años, así como el tipo de biopsia (ya no se realiza más por sextantes, sino 12 tomas o más).

Actualmente, para la indicación de biopsia prostática se utilizan: índice % (PSA libre/PSA total) $\times 100$, la densidad de PSA (PSA ajustado al volumen prostático), PSA *velocity* (velocidad de aumento del PSA en función del tiempo) y en algunos casos el PCA3 (gen 3 del CP), análisis genético en orina realizado en pocos centros de la Argentina. Por ello, no hay un PSA estándar para todos los individuos, sino que el PSA será evaluado en cada paciente y en el seguimiento intra-individuo. Tomando en cuenta estos recaudos se reduce marcadamente la cantidad de biopsias innecesarias.

El concepto de sobrediagnóstico de CP es el motivo por el cual los detractores sostienen no utilizar la determinación de PSA como *screening*; nosotros estamos en desacuerdo con la denominación “sobrediagnóstico” de CP. Se debería clasificar como CP subclínico. Respecto al CP subclínico, tenemos tumores que nunca comprometerán la vida del paciente (indolentes) y tumores subclínicos de alto riesgo que sí presentarán complicaciones en la vida del paciente y son pasibles de tratamiento local curativo. En los años 90, todos los pacientes con cáncer subclínico e indolente eran sometidos a tratamientos radicales con fines curativos con alta incidencia de complicaciones, producto de la inexperiencia en observación o vigilancia activa de esta enfermedad. Ahora, casi 20 años después, estos casos de CP subclínico e indolente se incluyen en protocolos de vigilancia activa u observación, reservando el tratamiento solo para los de mayor riesgo de progresión.

Con respecto a los pacientes que requieren tratamiento activo del CP, hoy tenemos menos complicaciones que 20 años atrás. Hemos pasado de la radioterapia convencional a la tridimensional conformada, luego a la intensidad modulada (IMRT) y próximamente, a la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) o *Cyber Knife*, minimizando los efectos adversos y aumentando las dosis de radiación.

El otro pilar del tratamiento con fines curativos es la prostatectomía radical que se realiza en forma reglada en todos los servicios de urología de la Argentina con menores complicaciones que las primeras prostatectomías radicales de los años 90; también se realiza por laparoscopia o robótica.

El *screening* con PSA es la única forma de diagnosticar el CP de alto riesgo, cuando éste es curable, ya que generalmente el diagnóstico exclusivo por tacto rectal resulta ser tardío.

El control del PSA tiene otras aplicaciones proveedoras de información:

a) Los mayores de 50 años con adenoma de próstata y PSA > 1.5 ng/ml, tienen un riesgo 8 veces mayor de progresar a una retención aguda de orina, por lo que se les debe indicar tratamiento⁵.

b) La velocidad de incremento de PSA mayor a dos puntos/año, es un marcador de CP de alto riesgo (la velocidad de incremento normal debe ser < 0.75 ng/ml/año)^{6,7}.

c) Los mayores de 65 años con un valor de PSA < 1 ng/ml, tienen muy bajo riesgo de CP en los próximos 10 años de vida⁸.

La *American Association Clinical Chemistry* (2000) propuso la solicitud de PSA en los controles médicos anuales como parte de los cinco indicadores de salud e incluido

en las determinaciones de rutina. El Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del CP (2008) sugiere que se debe "realizar un PSA a todo paciente mayor de 50 años que concurre a la consulta".

En la Fig. 1 se observa que mientras aumenta la incidencia de CP disminuye su mortalidad. Esto no es atribuible solo al control del PSA, sino también al tratamiento con finasteride, dutasteride o a las estatinas⁹. Además, se observa que con el comienzo de la implementación del dosaje de PSA hay un aumento de la detección de CP ("epidemia" de CP). Luego de un descenso, comienza nuevamente el incremento y, simultáneamente, la mortalidad desciende. En comparación con otros tumores, el CP es el único que presenta esta curva demográfica particular, asociado a la existencia del PSA como marcador bioquímico sérico.

En un trabajo aleatorio reciente con 12 años de seguimiento en pacientes con CP de bajo riesgo, no se encontraron diferencias en la supervivencia entre los sometidos a observación *versus* prostatectomía radical¹⁰. Debemos reservar la terapéutica para los pacientes con cánceres de alto riesgo o con posibilidades de progresión (PSA > 10 ng/ml).

De esta forma tenemos un PSA "indefenso" ante los "errores" cometidos en el pasado, ya sea sobretamientos o biopsias sin ajustar el PSA a otros parámetros importantes, tales como índice, velocidad y densidad.

Para finalizar, tomamos las palabras del Dr. Agrest: "Los médicos hemos convencido a la población que el diagnóstico precoz y la medicina preventiva constituyen un objetivo fundamental para la salud"¹¹. Esto no deja de ser cierto, si se aceptan las excepciones. Se podrá decir que el diagnóstico temprano utilizando a este PSA "huérfano", no implica necesariamente la indicación masiva de tratamiento en el cáncer de próstata.

Diego Barreiro¹, Silvana Roveto², Norberto Lafos¹

¹Departamento de Urología, ²Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, UBA, Buenos Aires, Argentina
e-mail: diegomartinbarreiro@hotmail.com

1. Albin R. The great prostate mistake. New York Times. En: <http://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html>; consultado en julio/2012.
2. Albin R, Bronson P, Soanes W, Witebsky E. Tissue and species specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970; 104: 1329-39.
3. Schröder F, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 125-32.
5. Marberger M, Andersen J, Nickel J, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention: combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 2000; 38: 563-8.
6. Patel D, Presti J, McNeal J, et al. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6157-62
7. Sóletormos G, Semjonow A, Sibley P, et al. Biological variation of total prostate specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 1342-51.
8. Carter B, Landis P, Metter J, Fleisher L, Pearson J. Prostate-Specific Antigen Testing of Older Men. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1733-7.
9. Garnick MB. The great prostate cancer debate. *Sci Am* 2012; 306: 38-43.
10. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203-13.
11. Agrest A. Cáncer de próstata. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 458-60.