

PSA Total y Porcentaje de PSA Libre

*Carlos A. Javier Zepeda**

El marcador tumoral que ha recibido la mayor atención pública en los últimos años es el antígeno prostático específico (PSA). PSA es virtualmente específico del tejido prostático pero no debe considerarse específico de cáncer prostático. Las elevaciones de PSA mayores de 4 ug/L se ven en cerca del 40% de los hombres con cáncer prostático temprano y en 70% de los hombres con cáncer prostático mas avanzado, pero también se observan en 20% de los hombres con hiperplasia prostática benigna.

El marcador PSA fue originalmente aprobado en los EUA para monitoreo de la terapia de pacientes con cáncer de próstata. En los hombres cuyo tumor había respondido exitosamente al tratamiento, la concentración de PSA alcanzaba niveles muy bajos o indetectables. Después de la remoción quirúrgica de la próstata, la concentración de PSA disminuye con una media vida de 3.2 + ó - 0.6 días. Después de radioterapia la caída es mucho más lenta y la media vida del marcador varía entre 2 y 6 meses (Oncology 1991;5:107-126). Una elevación subsecuente, aún a niveles bajos, sugiere recurrencia. En un estudio de 16 pacientes, una elevación a 0.4 ug/L demostró enfermedad recurrente. En otro estudio, utilizando un método de medición muy sensitivo, con un nivel de detección hasta 0.025 ug/L, un aumento a 0.04 ug/L estaba asociado con recurrencia (Clinical Chemistry 1996;42:675-684). El problema con el uso de métodos supersensitivos es que permiten detectar muy pequeñas cantidades de PSA que pueden tener origen extraprostático, lo que

podría contribuir a crear un gran número de resultados falsos positivos (J. Urology 1989; 141:873-879).

Además de su utilidad en el monitoreo, los valores preoperatorios de PSA pueden ser un importante marcador pronóstico y de mucha utilidad para influenciar decisiones clínicas, como la necesidad de efectuar estudios radiográficos y tomográficos de los huesos. Por ejemplo, en estudios realizados, sólo 3 de 561 pacientes con PSA menor de 10 ug/L y sólo 1 de 467 pacientes con PSA menor de 8 ug/L tenían un "scanning óseo" anormal (J.Urology 1984;152:1358-1368).

Más recientemente, la oficina de Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en los EUA aprobó el uso de PSA para tamizaje ("screening") de personas. Esta aplicación de la medición de PSA para buscar cáncer de próstata está sustentada en una gran cantidad de información que sugiere que 60 a 70% de Los hombres con valores de PSA mayores de 10 ug/L tendrán una biopsia positiva por cáncer de próstata. El problema de iniciar programas de tamizaje en gran escala en la población general es su costo y en hecho de que en las autopsias, la gran mayoría de los hombres de edad avanzada tendrán focos de carcinoma prostático, aún cuando de éstos, sólo 2 a 3% tendrán cáncer de próstata clínicamente significativo. Todavía no existe un marcador que nos permita establecer cuales de éstos tumores serán clínicamente significativos (Urologic Clinics of N. A. 1990;17:719-737).

El argumento más convincente de la utilidad del PSA en el tamizaje de personas para la detección de cáncer de próstata es un estudio retrospectivo de sueros obtenidos

* Patólogo Clínico, Laboratorios Médicos, Tegucigalpa.
Dirigir correspondencia a: Laboratorios Médicos, Apartado Postal 1453, Tegucigalpa.

en un período de 20 años en una institución geriátrica. En los hombres que tenían cáncer de próstata demostrable había un incremento lineal relacionado con la edad a través del tiempo. En hombres con hiperplasia prostática, también había un incremento lineal pero la curva era más baja. En los pacientes que desarrollaron cáncer, la elevación de PSA era manifiesta muchos años antes de que el tumor fuera clínicamente evidente (Cancer Research 1992; 52:3323-3328).

Actualmente conocemos muchas cosas acerca de la fisiología y la patología del PSA: Existe una variación fisiológica de concentración de PSA cuando se toman muestras de suero en secuencia en un período corto de tiempo. Se sugirió que un cambio significativo entre muestras sucesivas es más ó menos 30%. El finasteride (Propecia, Proscar, Prostatasax) puede reducir las concentraciones de PSA hasta 50% sin ningún efecto sobre el tumor (J. Urology 1996;155:3-9). Los hombres con baja concentración endógena de testosterona también pueden tener baja concentración de PSA y se pueden encontrar valores normales aún cuando estos hombres tengan cáncer prostático. Los valores de PSA tienen relación con la edad, los hombres jóvenes tienen valores en la parte baja del rango normal, los más viejos en el extremo alto del rango normal. A la edad de 70 años se puede considerar normal hasta 6.5 ug/L. El ejercicio puede afectar la concentración de PSA, un ejercicio aeróbico de 30 minutos antes de obtener la muestra puede duplicar el valor preexistente. Desde hace mucho tiempo se conoce que la palpación de la próstata aumenta la concentración de PSA en el suero temporalmente.

Con toda la información que se había generado hasta fines del siglo XX, aun quedaba la pregunta de cómo las mediciones de la concentración de PSA si se podían utilizar más efectivamente en el diagnóstico y manejo de los hombres con cáncer de próstata y cómo ésta medición puede ser más útil para diferenciar el cáncer, del crecimiento de la próstata. Los estudios recientes demuestran que el PSA existe en el suero en tres formas moleculares principales: 1) Formando un complejo con alfa 1 antitripsina. 2) Formando un complejo con alfa 2 macroglobulina y 3) En forma libre (PSA libre). El PSA total que se mide en el suero es la combinación de las fracciones 1 y 3, la fracción 2 no es ordinariamente medible porque no es inmunoreactiva (*el método para la medición de PSA es un enzoinmunoanálisis*).

Tratando de contestar a la pregunta antes planteada, se ha utilizado la relación entre la concentración de PSA libre y total, es decir, qué porcentaje del total representa la fracción libre. Por razones aún desconocidas, los pacientes con cáncer de próstata tienden a tener un porcentaje menor de PSA libre que los hombres con crecimiento de la próstata. Desde hace algunos años varios investigadores han propuesto diferentes valores del **Porcentaje de PSA libre** para separar a los pacientes con probable cáncer, de los pacientes con crecimiento benigno de la próstata, y al respecto ha existido controversia sobre cual de éstos es el más adecuado para tomarlo como punto de corte.

Los primeros estudios produjeron resultados conflictivos y las recomendaciones eran diversas (J. Urology 1997;159:5-12). Sin embargo, se adoptó un criterio general: Que el cálculo del **Porcentaje de PSA libre** mejoraba la especificidad del examen de PSA para la detección de cáncer. En vista de las divergencias existentes, se llevó a cabo un estudio prospectivo multicéntrico grande (JAMA 1998;279:1542-1547) en hombres con PSA total entre 4 y 10 ug/L para desarrollar lineamientos clínicos y determinar el punto de corte más adecuado para el uso del Porcentaje de PSA libre. Este estudio fue la base para que la FDA aprobara este examen para uso clínico.

El Porcentaje de PSA libre puede usarse de dos maneras: 1) como punto de corte para todos los pacientes y 2) para evaluar el riesgo individual y recomendar la biopsia en un paciente determinado.

Usado como punto de corte en la población: El estudio multicéntrico antes citado mostró que usando un punto de corte de **25% ó menor** se puede detectar 95% de los pacientes con cáncer y evitar la biopsia en 20% de los hombres con enfermedad benigna. **Es importante mencionar que esto se refiere a pacientes que tienen valores de PSA total entre 4 y 10 ug/L.** Este punto de corte de 25% opera muy bien sin importar la edad, el tamaño de la próstata o la concentración de PSA entre 4 y 10 ug/L. Valores menores de 25% permiten detectar 98% de los cánceres de próstata en hombres entre 50 y 59 años, 94% en hombres entre 60 y 69 años y 90% en hombres entre 70 y 75 años. Los pacientes que tuvieron valores por arriba del punto de corte y que resultaron con cáncer, son aquellos de edades más avanzadas que a menudo no son muy afectados o no son tratados por cáncer de próstata y

estos tumores eran menos agresivos y más pequeños. De este estudio también se deriva la información de que la mayoría de los hombres con valores de PSA total entre 4 y 10 ug/L tienen enfermedad benigna.

Usado en el paciente individual: El mismo estudio antes citado demostró que la probabilidad de cáncer de próstata en un hombre varía entre 8%, cuando el **Porcentaje de PSA libre** es mayor de 25%, hasta 56% cuando es menor de 10%. En aquellos pacientes que en forma repetida muestran un Porcentaje de PSA libre menor que el punto de corte, está indicado insistir en la búsqueda del tumor mediante estudio de la biopsia. Debe recordarse que aproximadamente 20% de los cánceres no son diagnosticados con la primera biopsia (J. Urology 1994;151:1571-1574), haciéndose necesario nuevos intentos.

El Porcentaje de PSA libre también tiene valor en la determinación del pronóstico de la enfermedad. Los valores altos se asocian con enfermedad menos agresiva, 7% de los pacientes con **Porcentaje de PSA libre** mayor de 15% tenían el tumor confinado a la glándula y de grado favorable, pero este valor no puede usarse como un criterio

absoluto para determinar la terapia. Se ha sugerido que el **Porcentaje de PSA libre** es el marcador más temprano de comportamiento de estos tumores, prediciendo hasta con 10 años de anticipación la agresividad del tumor antes del diagnóstico (Urology 1997;49:379-384).

Para que el resultado del Porcentaje de PSA libre tenga validez clínica, los análisis de PSA total y PSA libre deben efectuarse a partir de la misma muestra de suero, con el mismo método y con reactivos del mismo fabricante. Se han encontrado importantes variaciones cuando no se siguen las reglas (Clinical Chemistry 1996; 42 Suppl.:268).

REFERENCIAS

1. Schwartz MK. Tumor Markers. Cap 26 en: Clinical Laboratory Medicine, 2 ed. 2002 .KD McClatchey ,editor. Philadelphia, Lippincott-Williams&Wilkins, p 492-493.
2. Southwick PC. The role of free PSA in the detection of prostate cancer. Laboratory Medicine 2001;32:259-263.

NADA ES MÁS DULCE Y HALAGÜEÑO
QUE INSTRUIR Y FORMAR LOS ESPÍRITUS.

CICERÓN