

UTILIDAD DEL ANTIGENO ESPECIFICO DE LA PROSTATA (PSA) EN EL DIAGNOSTICO DE CARCINOMA PROSTATICO.

Zamora Palma A. *
Terrés Speziale A.M. **

* Médico Residente de Patología Clínica. HABC
** Jefe del Laboratorio de Patología Clínica. HABC

The American British Cowdray Hospital.
Laboratorio de Patología Clínica.
Sur 136 esq. Observatorio. C.P. 1120

Este trabajo obtuvo el 2º lugar en el Concurso de
Investigación Clínica en el Hospital ABC, 1992.

Palabras clave: Antígeno Prostático Específico. Carcinoma
Prostático. Diagnóstico Oncológico.

Fecha de aceptación: Septiembre de 1992.

RESUMEN.

MARCO TEORICO: El adenocarcinoma prostático es uno de los problemas oncológicos más frecuentes. El antígeno específico de la próstata (PSA) es una proteasa que ha sido detectada en la sangre de individuos sanos, pacientes con hiperplasia y pacientes con carcinoma de la próstata. Estudios histológicos han corroborado su presencia en tejido neoplásico.

OBJETIVO: Evaluar la utilidad de todas las determinaciones de PSA que se han realizado en el Laboratorio de Patología Clínica a cinco meses de haber introducido esta metodología (Noviembre 1991 – Marzo 1992). Revisar los estudios histopatológicos de todos los pacientes que se sometieron a prostatectomía durante el mismo lapso. Correlación de los resultados del antígeno vs la biopsia.

TIPO DE ESTUDIO: Clínico, retrospectivo, transversal, comparativo y observacional.

RESULTADOS: Se han realizado determinaciones de PSA a 165 pacientes. El promedio de edad fue de 64 años con un rango de 44 a 90. El 62 % de las determinaciones se encontraron dentro de límites normales. Durante el mismo período se estudiaron 84 especímenes quirúrgicos mediante histología. Sólo 14 tuvieron determinaciones de PSA. De estas últimas el 50 % se diagnosticó como adenocarcinoma. Se pudo establecer que el PSA tiene una sensibilidad del 71 %, especificidad del 63 %, valor predictivo positivo de 8 % y valor predictivo negativo de 98 %.

CONCLUSION: PSA es un marcador tumoral útil particularmente por su valor predictivo negativo de 98 % lo que permite recomendar su uso en las clínicas de Medicina Preventiva y Evaluación de la Salud. Asimismo resulta conveniente que todos los pacientes que se sometan a una prostatectomía tengan cuando menos una determinación basal preoperatoria.

SUMMARY:

Adenocarcinoma of the prostatic gland is one of the most frequent problems in oncology. Prostatic Specific Antigen (PSA) is a protease that has been detected in the blood of healthy individuals, benign prostatic hyperplasia and carcinoma. Histologic studies have demonstrated its presence in neoplastic tissue.

OBJECTIVE: To evaluate all the results of PSA determinations that have been carried out in the Clinical Pathology Laboratory during five months (November 1991 – March 1992). Review the histopathological studies of all the patients that were submitted for prostatectomy during the same term. Correlate results: PSA vs Biopsy.

STUDY DESIGN: Clinical, retrospective, transversal, comparative and observational.

RESULTS: PSA determinations have been carried out in 165 patients. Mean age was 64 with range of 44–90 years. 62 % of the tests were within normal limits. Meanwhile 84 biopsies were submitted for histology. Only 14 had a previous PSA determination, 50 % were diagnosed as adenocarcinoma. We established that PSA has: sensitivity 71 %, specificity 63 %, positive predictive value 8 % and negative predictive value 98 %.

CONCLUSIONS: PSA is a useful tumoral marker mainly for the NPV = 98 % which supports the recommendation of using it in the Preventive Medicine and Health Evaluation Clinics. Additionally it is convenient that all the candidates for prostatectomy have at least a basal preoperative determination.

INTRODUCCION

El carcinoma de la próstata representa uno de los problemas oncológicos más frecuentes. Según las estadísticas ocupa el primer lugar en frecuencia entre las neoplasias del sistema genitourinario del sexo masculino, ocupa el segundo lugar dentro del total de neoplasias del varón, a partir de los 55 años es la tercera causa de muerte (sólo precedida por el pulmonar y el de colon) ⁽¹⁾. En México ocupa el segundo lugar ⁽²⁾. El antígeno específico de la próstata (PSA) fue descrito por Wang et al. en 1979 ⁽³⁾. Se trata de una glicoproteína con peso molecular de 35,000 que se presenta en el citoplasma de las células epiteliales acinares y ductales del tejido prostático normal, hiperplásico o neoplásico. Actualmente se ha determinado su secuencia de aminoácidos y su gen ha sido clonado. Gracias al desarrollo de un inmunoensayo (Kuriyama) ha sido posible detectar este antígeno en la sangre de individuos sanos, con hiperplasia o con carcinoma ⁽⁴⁾. Las células de la uretra prostática y cromafines también muestran fuerte positividad cuando se utiliza la inmunoperoxidasa ⁽⁵⁾.

En pacientes con carcinoma poco diferenciado la expresión tisular permanece constante pero puede estar aumentada, contrariamente a lo que se observa en suero en donde los niveles se relacionan en forma directamente proporcional con el grado de diferenciación. Los niveles séricos de PSA correlacionan estrechamente con las manifestaciones clínicas, en individuos con próstata de características normales los niveles de PSA se encuentran por abajo de 4 ng/ml. La hiperplasia u otro fenómeno inflamatorio inespecífico se encuentran con niveles de 4 a 10 ng/ml. Con 10 a 50 ng/ml se puede encontrar carcinoma local o con metástasis regionales mientras que los niveles superiores a los 50 ng/ml se encuentran en las metástasis a distancia. No hay que olvidar que pacientes con carcinoma poco diferenciado tienen niveles bajos de PSA lo que dificulta la interpretación de los resultados. CUADRO 1.

En los últimos años se han realizado una gran cantidad de estudios para valorar la utilidad del PSA en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Ca de Próstata ^(6, 7, 8, 9 y 10). Actualmente se le considera como el mejor método para seguimiento y control de los pacientes con carcinoma de próstata ya operado. Su utilidad en la detección de cáncer en la población abierta es polémica y discutible sobre todo si se considera que existen factores benignos que lo elevan (tacto rectal y prostatitis) ^(11, 12).

OBJETIVOS:

- 1.- Evaluar la utilidad de la determinación de PSA.
- 2.- Correlacionar los niveles de PSA séricos con la histopatología.

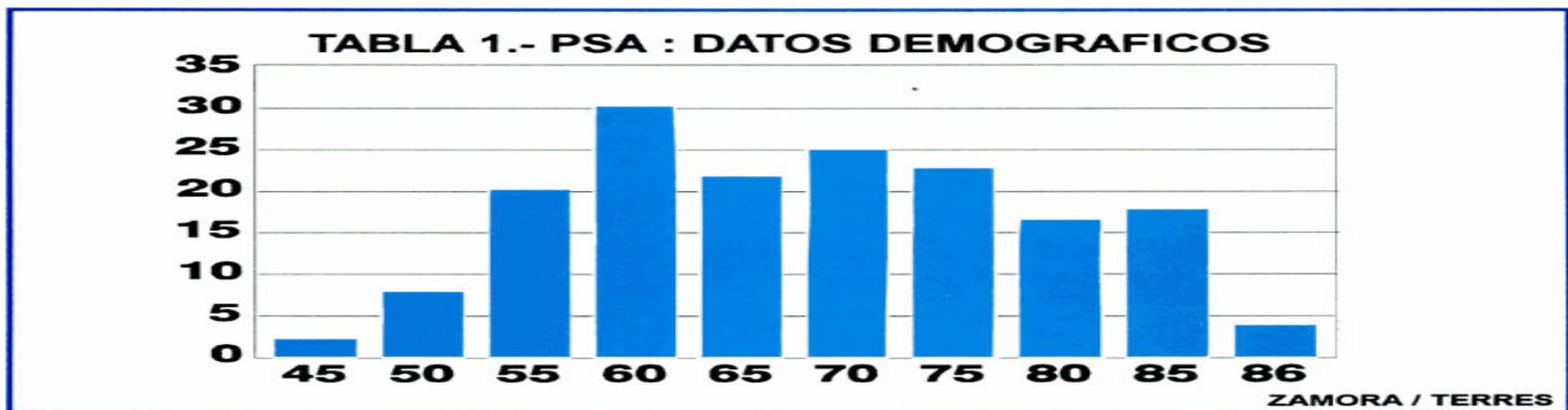
PACIENTES Y METODOS:

Tipo de Estudio: Clínico, retrospectivo, transversal, comparativo, observacional.

En el mes de noviembre de 1991, el Laboratorio de Patología Clínica introdujo en el HABC la determinación de PSA. El método utilizado es el IMX - PSA - ABBOTT (MEIA = Microparticle Enzyme Immunoassay) con los siguientes niveles de calibración: 0, 2, 10, 30, 60, 100 ng/ml. Todos los puntos de calibración y las muestras se montan por duplicado, cada corrida lleva 3 niveles de control: alto = 45 ng/ml, medio = 15 ng/ml y bajo 4 ng/ml. Cuando se encuentra un valor > 100 ng/ml se procede a hacer una serie de diluciones hasta obtener el valor correcto.

Se revisaron los archivos del Laboratorio de Inmunología durante el periodo comprendido entre el 1º de noviembre de 1991 y el 31 de marzo de 1992 y se seleccionaron todos los resultados de PSA. Del mismo modo se revisaron

CUADRO 1: CORRELACION DE PSA CON HISTOLOGIA DE PROSTATA			
ESTADIO	TAMAÑO TUMOR	ng/ml	PSA ELEVADO
NORMAL		4	3 %
HIPERPLASIA		4 - 10	21 %
INFLAMACION		4 - 10	25 %
IN SITU (A, B)	1.8 cc	4 - 10	18 %
INVASION (C)	3.0 cc	10	62 %
METASTASIS	10.0 cc	50	72 %



los archivos del Laboratorio de Patología de donde se seleccionaron todos los reportes histopatológicos de próstata. Se investigó la edad de todos los pacientes estudiados.

La información se ordenó por metodología estadística descriptiva porcentual, tablas y gráficas de barras. Para establecer las diferencias intergrupales se hizo un análisis ordinal de chi cuadrada (χ^2) aceptando una diferencia estadística cuando las diferencias tuvieron una $p < 0.05$. Finalmente, para conocer la eficiencia del PSA en el diagnóstico se realizó un Teorema de Bayes en el que se estableció la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo así como los índices de

falsos positivos y negativos. Toda la información se procesó en una computadora Apple IIe utilizando el paquete estadístico de la Universidad de Minesotta.

RESULTADOS:

1.- **DATOS DEMOGRAFICOS:** En el período de cinco meses se estudiaron 165 pacientes a los que se les determinó PSA sérico. El promedio de edad fue de 64 años con un rango de 44 a 90 (TABLA 1).

2.- **PSA:** El promedio de los resultados fue de 12.76 ng/ml con una desviación estandar de 36.8 ng/ml. Para

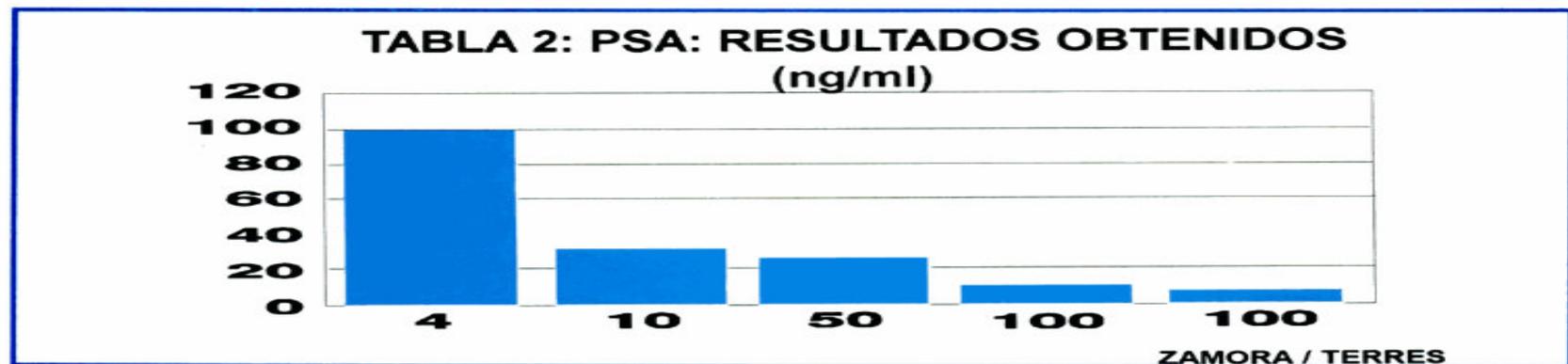


TABLA 3: HISTOPATOLOGIA DE PROSTATA

DIAGNOSTICO	NUMERO DE CASOS	% DE CASOS
CARCINOMA	7	50
HIPERPLASIA	7	50
CA+HP	3	22
HP+INFLAMACION	1	7
CA+HP+INF	1	7

ZAMORA / TERRES

finés estadísticos los valores de PSA se dividieron en 5 categorías (TABLA 2). Un total de 102 pacientes (62 %) tuvieron cifras de < 4 ng/ml, mientras que 63 (38 %) de las determinaciones se encontraron elevadas.

3.- HISTOPATOLOGIA: Durante el mismo período se estudiaron 84 especímenes quirúrgicos producto de prostatectomía, resección transuretral y biopsia (TABLA 3). En 14 de los casos se solicitó determinación de niveles de PSA. De éstos últimos, 7 casos (50 %) se diagnosticaron como adenocarcinoma (5 moderadamente diferenciados y 2 bien diferenciados) mientras que los otros 7 se diagnosticaron como hiperplasia. En 3 casos (22 %) se encontró una combinación de carcinoma e hiperplasia, 1 de los casos mostró hiperplasia con prostatitis. En 1 paciente se diagnosticó carcinoma con hiperplasia y prostatitis.

4.- CORRELACIONES: A los pacientes a quienes se les determinó PSA se dividieron en 3 grupos:

- Pacientes sin Hiperplasia y Sin Carcinoma
- Pacientes con Hiperplasia
- Pacientes con Carcinoma

Los resultados del análisis estadístico con X² se muestran en las tablas 4 y 5. En los pacientes con hiperplasia predominan niveles de PSA de 4 a 10 ng/ml (p < 0.001) mientras que los pacientes con Carcinoma presentaron cifras de más de 100 ng/ml (p < 0.001).

5.- TEOREMA DE BAYES:

Finalmente se compararon los niveles de PSA de los 7 pacientes con carcinoma contra los niveles encontrados en 158 pacientes sin neoplasia (TABLA 7). Se encontró una eficiencia global del 64 % destacando un valor predictivo negativo del 98 %.

DISCUSION:

Resulta evidente la gran utilidad del PSA para el diagnóstico de exclusión de carcinoma de próstata debido a que tiene un valor predictivo negativo del 98 %, lo que significa que un individuo está libre de neoplasia en presencia de un resultado normal o negativo. El VPN establecido en este trabajo es similar al reportado previamente por la Clínica Mayo (VPN = 97 %) ⁽¹³⁾.

Al considerar la sensibilidad (71 %) y la especificidad (63 %) de esta prueba encontramos que cifras semejantes han sido publicadas por el Hospital John Hopkins (S = 78 %, E = 68 %) ⁽⁴⁾.

Es importante recordar que el Antígeno Específico de la

TABLA 4: PSA VS HISTOPATOLOGIA HIPERPLASIA

PSA	S/HP	C/HP	VE	CHI.1	GL	P
< 4	60%	43%	51%	3	1	S
10	16	43	29	7	1	<0.001
50	14	14	14	0	1	NS
100	4	0	2	8	1	<0.005
>100	2	0	1	2	1	NS
ACUMULATIVO				20	4	<0.005

ZAMORA / TERRES

TABLA 5: PSA VS HISTOPATOLOGIA CARCINOMA

PSA	S/CA	C/CA	VE	CHI.2	GL	P
<4	63%	29%	46%	12	1	<0.005
10	17	14	15	.3	1	NS
50	13	29	21	6	1	<0.025
100	0	0	0	0	1	NS
>100	0	29	15	29	1	<0.001
ACUMULATIVO				48	4	<0.001
ZAMORA / TERRES						

Próstata NO ES el Antígeno Específico del Carcinoma de la Próstata; existe un alto número de falsos positivos (44 %) que obliga a seguir un protocolo bien establecido para confirmar o descartar la posibilidad de neoplasia (9, 10, 12, 15).

PROTOCOLO DE ESTUDIO:

1.- Marcadores Tumorales: Los autores que utilizan PSA para detección de Cáncer recomiendan utilizar PSA en combinación con Fosfatasa Acida Prostática PAP ya que en conjunto alcanzan la máxima eficiencia. El PSA es más sensible (detección) mientras que PAP es

más específico (confirmación). Las muestras sanguíneas deben obtenerse antes del tacto rectal ya que el masaje prostático causa elevación de ambos marcadores. La mayoría de los pacientes con PSA moderadamente elevado no tienen cáncer.

2.- Tacto Rectal: Está indicado en todos los individuos de más de 40 años independientemente de los marcadores.

3.- Biopsia Prostática Guiada por Ultrasonido: Indicada si los resultados de los marcadores o del tacto rectal son sospechosos.

4.- Fosfatasa Alcalina y Gama Glutamil

TABLA 6: PSA VS HISTOPATOLOGIA CARCINOMA VS HIPERPLASIA

PSA	CA	HP	VE	CHI.2	GL	P
<4	29%	43%	36%	3	1	NS
10	14	43	29	15	1	<0.005
50	29	14	22	5	1	<0.025
100	0	0	0	0	1	NS
>100	29	0	15	29	1	<0.001
ACUMULATIVO				52	4	<0.001
ZAMORA / TERRES						

TABLA 7: TEOREMA DE BAYES PSA Y NEOPLASIA

SENSIBILIDAD	=	(S)	=	71%
ESPECIFICIDAD	=	(E)	=	63%
VALOR PREDICTIVO +	=	(VPP)	=	8%
VALOR PREDICTIVO -	=	(VPN)	=	98%
INDICE DE FALSOS +	=	(IFP)	=	44%
INDICE DE FALSOS +	=	(IFN)	=	2%
EFICIENCIA	=	(E)	=	64%

ZAMORA / TERRES

Transpeptidasa: Indicadas en pacientes con PSA mayores de 50 ng/ml, útiles para evaluar metástasis óseas (FA) o hepáticas (GGT).

5.- Rastreo Oseo: Indicado si se encuentra elevación de FA.

LA MAXIMA UTILIDAD DEL PSA ES PARA EL SEGUIMIENTO POSTQUIRURGICO: La vida media del marcador es de 48 +/- 24 hrs.; después de una prostatectomía los niveles de PSA deben descender hasta normalizarse en un plazo aproximado de tres días. La persistencia de niveles elevados predice recaída en 6 meses. La elevación de PSA es simultánea a la reaparición del tumor ^(15, 16).

Las concentraciones del PSA pueden variar con los diversos métodos disponibles ya que emplean enzimas y anticuerpos monoclonales diferentes. Los resultados obtenidos no son fácilmente intercambiables entre los laboratorios, de ahí que sea recomendable que el paciente sea estudiado por un solo laboratorio, con un solo método a lo largo de todo su tratamiento. En el caso de los pacientes con inmunoterapia a base de anticuerpos monoclonales se pueden observar resultados equívocos tanto falsos positivos como negativos.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Sagalowsky AJ, Wilson DJ: CARCINOMA OF THE PROSTATE. In: Harrison's: Principles of Internal Medicine 10 th Ed. NY USA Mc Graw Hill Co. 1991 p. 795.

2.- Pérez Tamayo R: PATOLOGIA GENERAL DE LA NEOPLASIA. En: Principios de Patología 3a. Ed. México DF. Ed. Panamericana 1989. p 390.

3.- Ahm Liss: CLINICAL USE OF PSA IN PATIENTS WITH PROSTATIC

4.- Ballentine CH: LONGITUDINAL EVALUATION OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVELS IN MEN WITH AND WITHOUT PROSTATE DISEASE. JAMA 1992: 267, 2215 - 2220.

5.- Mostofi FK: PROSTATIC CARCINOMA: PROBLEMS IN THE INTERPRETATION OF BIOPSIES. Hum Pathol 1992: 23, 223-241.

6.- Alan W.: PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN THE STAGING OF LOCALIZED PROSTATE CANCER: INFLUENCE OF THE TUMOR DIFFERENTIATION, TUMOR VOLUME AND BENIGN HIPERPLASIA. J UROL 1990: 143, 747- 752.

7.- JE Pontes: PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF DISAPPEARANCE RATE OF BIOLOGIC MARKERS FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY. Urology 1990: 5, 415- 419.

8.- Hapianen RK: PROSTATE TUMOR MARKERS AND DIFFERENTIATION GRADE IN PROSTATIC CANCER. Br J Urol 1990: 66: 635- 638.

9.- Timothy DM: PROSTATE CANCER SCREENING IN YOUNGER MEN: PSA AND PUBLIC AWARENESS. Urology 1991: 3, 216- 219.

10.- William JC: MEASUREMENT OF PSA IN SERUM AS SCREENING TEST FOR PROSTATIC CANCER. NEJM 1991: 324, 1156- 1161.

11.- Crawford ED: THE EFFECT OF DIGITAL RECTAL EXAMINATION ON PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVELS. JAMA 1992: 267, 227- 228.

12.- YG Jay: DIGITAL RECTAL EXAMINATION ASSOCIATED ALTERATIONS IN SERUM PSA. Am J Clin Path 1992: 97, 266- 267.

13.- Chybowskí FM, et al: PREDICTING BONSE SCAN FINDINGS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED, UNTREATED PROSTATE CANCER. PSA IS SUPERIOR TO ALL OTHER CLINICAL PARAMETERS. J Urol 1991: 145, 313-318.

14.- Josep EO: PSA. IMPROVING ITS ABILITY TO DIAGNOSE EARLY PROSTATE CANCER. JAMA 1992: 267, 2236- 2238.

15.- Martin EG: EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS OF PSA USING THE LNCaP TUMOR MODEL. Br J Urol 1992: 147: 386a.

16.- RM William: PSA VALUES AFTER RADICAL RETROPUBLIC PROSTATECTOMY FOR ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE. J Urol 1991: 145, 319- 323.