

Artículo original

Original article

COCIENTE PSA LIBRE/PSA TOTAL. Su significación y utilidad diagnóstica en el cáncer de próstata***PSA FREE/PSA TOTAL QUOTIENT. Its significance and usefulness in the diagnosis of prostate cancer**

Dres. Casal, J. M.; González, O.; Deparci, A.; Ale, R.; Krenz, R.; Garcik, A.; Grippo, L.

RESUMEN: *El PSA es un importante marcador organoespecífico.***Objetivos:** *Frente a la dificultad diagnóstica entre cáncer de próstata y HPB con dosajes de PSA sérico entre 4 y 20 ng/ml, investigamos la utilidad diagnóstica del cociente PSA libre/PSA total (CLT) en 119 pacientes.***Material y métodos:** *Fueron seleccionados 119 pacientes en el período comprendido entre julio de 1996 y junio de 1998. El PSA_t fue menor de 20 ng/ml en todos los casos y se realizó en todos ellos examen digital rectal (EDR) y ecografía transrectal (ETR). Se efectuó biopsia prostática por mapeo y/o ecodirigida diagnosticándose en 34 pacientes cáncer de próstata y en 85 HPB.**Los análisis de PSA_t y PSA_l fueron realizados por el método IRMA (DPCinc, USA).***Resultados:** *La comparación entre ambos grupos no mostró una diferencia significativa para PSA_t (p = 0,056). Sí, en cambio, para PSA_l (p = 0,01) y para CLT (p < 0,001).**El CLT fue menor de 16% para todos los pacientes con CA. La curva ROC (receiver operating characteristic) muestra para dicho valor de CLT una sensibilidad del 96% y especificidad del 52%.***Conclusiones:** *En la actualidad el CLT es el marcador bioquímico más útil para el diagnóstico precoz del CA prostático (sensibilidad 96%).**El hallazgo de CLT > 16% es sugestivo de HPB y evitaría la realización innecesaria de biopsias prostáticas (especificidad).*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, N° 2, Pág. 77, 1999)

Palabras clave: Cáncer de próstata; PSA total; PSA libre; Cociente PSA libre/PSA total; Especificidad; Sensibilidad.

SUMMARY: *PSA is an important organ-specific indicator.***Objective:** *In view of the diagnostic difficulty of cancer of the prostate versus BPH where blood PSA levels are between 4 and 20 ng/ml, the diagnostic usefulness of the PSA free/PSA total quotient (TFQ) is investigated in 119 patients.***Material and methods:** *119 patients were selected in the period between July 1996 and June 1998. In all cases the PSA_t was less than 20 ng/ml, and a digital rectal examination (DRE) and a transrectal ultrasonic (TRUS) was performed. An ultrasonic guided, sextant prostate biopsy was conducted, diagnosing prostate cancer in 34 of the patients and BPH in 85.*

** Trabajo galardonado con el premio "Congreso Argentino de Urología 1998"**Servicio de Urología, Hospital Francés**La Rioja 951, Buenos Aires, Argentina. Telefax: 4932-6210*

Analysis of PSA_t and PSA_f was by IRMA method (DPCinc, USA).

Results: Comparison between both groups did not show a significant difference for PSA_t ($p = 0.056$). There was however a difference for PSA_f ($p = 0.01$) and for TFQ ($p < 0.001$). TFQ was less than 16% for all patients with cancer. The ROC graph (receiver operating characteristic) shows a 96% sensitivity and 52% specification of the afore mentioned TFQ.

Conclusions: At the moment TFQ is the most useful biochemical marker for the early diagnosis of prostate cancer (96% sensitivity).

A TFQ > 16% is suggestive of BPH and could avoid unnecessary prostate biopsies.

TFQ is a more specific diagnostic method.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, Nº 2, Pag. 77, 1999)

Key words: Prostate cancer; Total PSA; Free PSA; Free PSA to total PSA ratio; Specificity; Sensibility.

INTRODUCCION

Para la detección precoz del cáncer de próstata se intentaron diversos recursos (clínicos, bioquímicos, imágenes, laboratorio, etc.) que se fueron modificando y perfeccionando en los últimos años⁽¹⁾.

El primer marcador tumoral sérico utilizado en Urología (1939) fue la fosfatasa ácida prostática⁽¹⁾. Estudios posteriores han demostrado una baja sensibilidad y especificidad para los estadios subclínicos del cáncer prostático.

Sin lugar a dudas el instrumento de estudio llamado a revolucionar el diagnóstico precoz, seguimiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata es el antígeno prostático específico (PSA), a partir de su descubrimiento en 1979⁽²⁾.

El PSA es una serinoproteasa perteneciente a la familia de las kalikreínas. Es una glicoproteína de cadena simple (peso molecular = 3.300 daltons) constituida por 237 aminoácidos y cuatro residuos hidrocarbonados⁽³⁾.

Su acción catalítica específica está asociada con el clivaje de una proteína, la semenogelina, que es la principal proteína del coágulo seminal, dando como resultado final la licuefacción del semen.

El PSA en la sangre circula en parte libre y en parte unido a diferentes inhibidores de proteasas [α 1-antitripsina (ACT), α 2-macroglobulina (AMG)]⁽⁴⁻⁶⁾.

La mayor parte del PSA producido por la glándula prostática es secretada al líquido seminal, donde alcanza una concentración aproximada de 2 mg/ml (un millón de veces superior a la concentración de PSA en suero).

Una pequeña fracción de ese PSA, pasando por el espacio extracelular, difunde hacia la sangre.

Durante ese lento pasaje el PSA es susceptible de una parcial degradación proteolítica, dando como producto final una molécula inactiva que no se une a inhibidores de la proteasa (ACT y AMG).

Estas formas inactivas junto al PSA enzimáticamente activo aún no complejo constituyen el PSA libre.

En la sangre el PSA intacto se une fundamentalmente a la ACT y al AMG^(3,6,7).

Este último es rápidamente removido de la circulación (2-5 minutos); el complejo PSA-ACT tiene una vida promedio de 2-3 días y es la forma inmunorreactiva preponderante en el suero.

Cuando la membrana basal está intacta, la difusión de PSA es lenta y tienen lugar los procesos anteriormente mencionados.

En la glándula hiperplásica los pasos de difusión y metabolismo están parcialmente conservados.

En los procesos tumorales malignos, en cambio, se modifican los procesos de secreción, debido fundamentalmente a la pérdida de la polarización celular y a la desorganización de la arquitectura glandular.

Ello provoca la secreción directa de PSA activo a la circulación, favoreciendo de esta manera una mayor formación de complejos.

Este mecanismo explicaría el aumento de PSA circulante, así como también el mayor porcentaje de PSA unido a ACT en los procesos tumorales.

OBJETIVOS

Determinar la utilidad diagnóstica del cociente PSA libre/PSA total (CLT) en pacientes con dosajes de PSA sérico entre 4 y 20 ng/ml, frente a la dificultad diagnóstica diferencial entre cáncer de próstata y HPB, en estos casos.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo es el resultado de la experiencia realizada en el Servicio de Urología del Hospital Francés de Buenos Aires, en el cual se analiza una población masculina de 119 pacientes vírgenes de todo tratamiento urológico en el lapso comprendido entre ju-

nio de 1996 y junio de 1998. Las edades oscilaron entre 53 y 80 años con una media de 62.

Los criterios de inclusión fueron _____

a) Pacientes que consultaron al Servicio de Urología por presentar síntomas urinarios bajos.

b) Pacientes asintomáticos, que concurrieron al Servicio de Urología para realizar el examen urológico (mal llamado preventivo) que se preconiza en el hombre alrededor de los 50 años de edad.

Dentro de esta población se seleccionaron aquellos pacientes cuyo primer dosaje de PSA fluctuó entre 4 y 20 ng/ml, tomando como estándar superior normal a 4 ng/ml.

Los criterios de exclusión fueron _____

a) Pacientes cuyo dosaje inicial de PSA fue superior a 20 ng/ml.

b) Pacientes en los cuales el tacto rectal inducía a la sospecha de la existencia de cáncer de próstata.

c) Pacientes cuya ecografía transrectal fue patológica.

Se realizó examen físico urológico y ecografía transrectal en todos los casos. Se determinó el dosaje de PSA libre y se estableció el cociente PSA libre/PSA total y en todos los casos se efectuó biopsia prostática⁽⁸⁾.

El protocolo de la biopsia prostática se estableció de acuerdo con el siguiente criterio:

Biopsia por mapeo con la toma de 6 muestras como mínimo de tejido prostático, con aguja tipo Tru-Cut N° 14⁽⁹⁾.

Dado que el PSA sérico se encuentra en forma libre y unido a ACT y AMG, es necesario contar con métodos específicos para la medición diferenciada de PSA libre.

Los análisis de PSA-t y PSA-l se realizaron en suero, mediante el método IRMA (DPC Inc., USA); este último se obtuvo por centrifugación postretracción del coágulo a temperatura ambiente^(10,11).

Los sueros fueron conservados congelados a -20°C hasta su procesamiento con períodos de almacenamiento variables entre 1 y 4 semanas.

La extracción de sangre se efectuó por venopuntura con el paciente en ayunas y habiéndose respetado las siguientes indicaciones: abstinencia sexual 48 horas previas y cumplidos al menos 7 días posteriores al tacto rectal o ecografía transrectal y 15 días posteriores a instrumentación urológica.

DISCUSION

El PSA es el marcador bioquímico más útil, en la actualidad, para el estudio de las enfermedades de la próstata.

El PSA fue aislado en 1979 y en la última década ha crecido su difusión hasta convertirse en el más utilizado de los marcadores tumorales.

En lo referente a la patología prostática, por su mayor sensibilidad ha desplazado a la fosfatasa ácida prostática.

En forma global se consideran normales los valores de PSA inferiores a 4,0 ng/ml; sin embargo, el aumento de tamaño de la próstata con la edad se refleja en concentraciones séricas de PSA progresivamente crecientes (Tabla 1).

Edad (años)	40-49	50-59	60-69	70-79
PSA (ng/ml)	< 2,5	< 3,5	< 4,5	< 6,5

Tabla 1

Estudios realizados a pacientes con hiperplasia benigna prostática (HPB) y cáncer prostático (CaP) muestran que en ambas patologías es común hallar valores elevados de PSA (> 4 ng/ml), con lo cual el PSA debe ser considerado un marcador "organoespecífico" y no "tumorespecífico".

En la Tabla 2 se informa la distribución de los valores de PSA total descriptos en pacientes con HPB y cáncer de próstata.

PSA (ng/ml)	< 4,0	4,0-10	> 10
HPB	65%	28%	7%
CaP	37%	33%	30%

Tabla 2

La distribución de valores en el CaP indicada en la Tabla 2 corresponde a pacientes estudiados en el estadio inicial. Con la progresión de la enfermedad se esperan valores más elevados de PSA.

RESULTADOS

Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia prostática.

En 34 pacientes (26,35%) se certificó histológicamente la presencia de cáncer de próstata. El grado de Gleason osciló entre 4 y 7. En ninguno de ellos se pudo evidenciar localización extraprostática de la enfermedad. Esto sin duda es índice de la precocidad del diagnóstico (Tablas 3 y 4).

No se han detectado metástasis óseas con valores de PSA inferiores a 20 ng/ml, y por el contrario, cuando el

	Media aritmética \pm DS	Valor de p
PSA libre		
CaP	0,71 \pm 0,256	
HPB	1,23 \pm 0,904	< 0,01
PSA total		
CaP	9,821 \pm 3,018	
HPB	8,34 \pm 4,04	< 0,056
Cociente PSA libre/PSA total		
CaP	7,77 \pm 3,285	
HPB	14,7 \pm 6,648	< 0,001

CA de próstata (n = 34) - HPB (n = 85)

Tabla 3. Valores de PSA total, PSA libre, y cociente PSA libre/PSA total en CaP y HPB

	Valor de corte	Area bajo la curva \pm ES	Eficiencia diagnóstica
PSA libre	0,86	0,721 \pm 0,051	65%
PSA total	8,40	0,723 \pm 0,054	69%
Cociente PSA libre/PSA total	7,9	0,876 \pm 0,036	81%

Tabla 4. Curva ROC (receiver operating characteristic curve) de PSA total, PSA libre y cociente PSA libre/PSA total

PSA es superior a 100 ng/ml existe una probabilidad del 95% de que haya metástasis óseas.

Se ha propuesto con criterio de *screening* realizar PSA y tacto rectal (TR) a todos los varones mayores de 50 años y continuar el estudio (ecografía transrectal [ETR] con o sin biopsia) cuando el PSA es superior a 4,0 ng/ml o el TR es anormal. Con este criterio, *Catalonia*⁽¹²⁾ comunicó que sobre 1.653 individuos estudiados halló 112 con PSA superior a 4 ng/ml y de ellos, *a posteriori* en 37 diagnosticó CaP.

Con el objeto de mejorar la eficiencia diagnóstica del PSA con respecto al CaP se han propuesto diferentes estrategias⁽⁵⁾:

1) *Densidad del PSA (PSA-D)*: se lo define como el cociente entre el PSA sérico dividido por el volumen de la glándula prostática: PSA (ng/ml)/volumen prostático (ml).

Si bien existen discrepancias, se considera que valores de PSA-D superiores a 0,15 estarían relacionados con patología tumoral.

2) *Velocidad de PSA*: se lo define como la variación de los valores de PSA con el tiempo. En estudios retrospectivos se ha visto que en HPB el PSA se incrementa en forma lineal a través del tiempo; en cambio, en CaP, si bien puede presentar incrementos lineales en algún momento, los mismos crecen en forma exponencial.

Se considera que un incremento de PSA mayor a 0,75 ng/ml por año probablemente sea de origen tumoral.

3) *Cociente PSA libre/PSA total (CLT)*: se ha informado que, comparativamente, la fracción libre de PSA es mayor en la HPB que en CaP (Tabla 5), y más aún, *Oesterling*⁽¹³⁾ ha referido que el cociente (CLT) es el indicador bioquímico más precoz para diferenciar CaP de HPB.

	Normal	HPB	CaP
% CLT (X \pm sd)	27 \pm 16	20 \pm 11	13 \pm 12

Tabla 5

Este hallazgo es fundamental para el diagnóstico precoz del CaP y permite reducir el número de biopsias que se realizan con dicho fin. En este aspecto, ante un TR normal y un PSA inferior a 10 ng/ml, se considera que los valores de CLT superiores al 20% podrían corresponder a HPB y descartarían la presencia de CaP.

El CLT ha superado en eficiencia diagnóstica a la densidad de PSA y a la velocidad de PSA^(14,15).

CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata sigue siendo un gran desafío de la práctica médica urológica.

El hallazgo de un marcador sérico que permita determinar:

- Presencia y magnitud de un tumor maligno*
- Evaluar su progresión en el curso del tiempo*
- Verificar el éxito o fracaso del tratamiento*

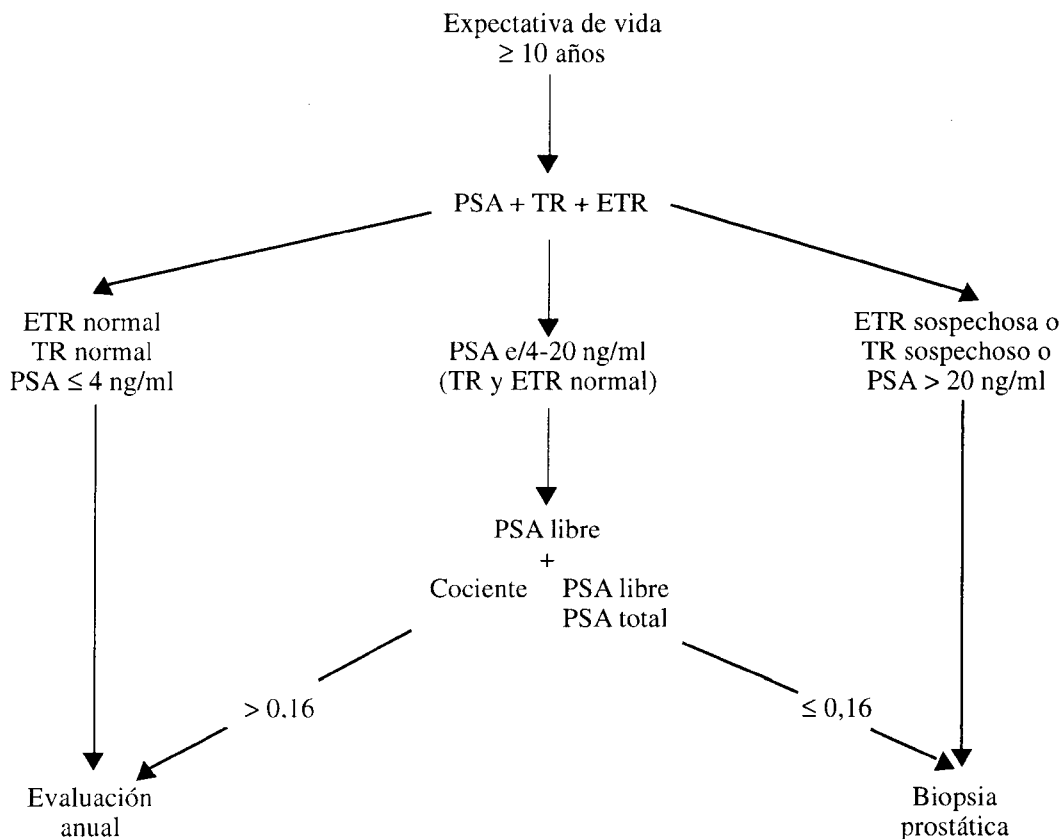
representa un trascendente objetivo científico ante la presencia de una neoplasia maligna de cualquier tipo.

En la actualidad el CLT es el marcador bioquímico más útil para el diagnóstico precoz del CaP (sensibilidad 96%)⁽¹⁶⁾.

El hallazgo de CL > 16% es sugestivo de ausencia de patología maligna, y evitaría la realización innecesaria de biopsia prostática (especificidad).

Proponemos el siguiente algoritmo para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata:

Algoritmo de diagnóstico precoz de cáncer de próstata



Sin duda, nuevas perspectivas se han abierto en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata y por ello la suma de estos objetivos y realidades permitirá en un futuro no muy lejano lograr la curación de los pacientes portadores de esta patología.

BIBLIOGRAFIA

1. Murphy, L. J. T.: The History of Urology. Charles C. Thomas Publisher, 1972.
2. Stenman, H.: Prostate specific antigen. Clinical use and staging: an overview. *Br. J. Urol.*, 79 (Suppl. 1): 53-60, 1997.
3. Lija, H.: Prostate specific antigen: Molecular forms and the human kalikrein gene family. *Br. J. Urol.*, 79 (Suppl. 1): 44-48, 1997.
4. Zhang, W.; Leinonen, J.; Kalkkinen, N. y col.: Purification and characterization of different molecular forms of PSA in human seminal fluid. *Clin. Chem.*, 41 (11): 1567-1573, 1995.
5. Zhou, A. M.; Prakash, C.; Tewary, P. C.; Bluestein, B. Y. y col.: Multiple forms of PSA in serum. *Clin. Chem.*, 39 (12): 2483-2491, 1993.
6. Lija, H.: Prostate specific antigen: Molecular forms and the human kalikrein gene family. *Br. J. Urol.*, 79 (Suppl. 1): 44-48, 1997.
7. Chen, Z.; Prestigiacomo, A. y Stamey, T.: Purification and characterization of prostate specific antigen (PSA) complexed to α 1-antichymotrypsin: Potential reference material for international standardization of PSA immunoassay. *Clin. Chem.*, 41 (9): 1273-1282, 1995.
8. Hudson, M. A.; Migliore, P.; Weinberg, A.; Hedrick, T.; Wargo, N. y Scardino, P. T.: Use of digital rectal examen, transrectal ultrasonography and serum PSA in prostate cancer screening. *J. Urol.*, 145: 381A, 1991.
9. Keetch, D. W.; Catalona, W. J. y Smith, D. S.: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J. Urol.*, 151: 1571-1572, 1994.
10. Armbruster, D. A.: Prostate specific antigen: Biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin. Chem.*, 39 (2): 181-195, 1993.
11. Prakash, T y Bluestein, B.: Multiple forms of prostate specific antigen and influences of immunoassay design on their measurement in patient serum. *Clin. Ligand Assay*, 18: 3, 1995.

12. Catalona, W. J.; Smith, S. D.; Ratliff, T. L. y Basler, J. W.: Detection of organ-confined prostate cancer in increased through prostate-specific antigen based screening. *JAMA*, 270: 948-954, 1993.
13. Oesterling, J. E.; Jacobsen, S. J.; Klee, G. G.; Pettersson, K.; Pironen, T.; Abrahamsson, P. A. y col.: Free complexed and total serum prostate specific antigen: The establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol.*, 154: 1090-1095, 1995.
14. Nixon, R. G. y Brawer, M. K.: Enhancing the specificity of PSA density, PSA velocity and age-specific reference ranges. *Br. J. Urol.*, 79 (Suppl. 1): 61-67, 1997.
15. Oesterling, J. E.; Chute, C. G.; Jacobsen, S. J.; Guess, H. A.; Panser, L. A.; Johnson, C. L. y col.: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity in a community) based cohort of men. *J. Urol.*, 149 (Suppl.): 412-A, 1993.
16. Oesterling, J. E.: Prostate specific antigen: A critical assessment of the most usefull tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 145: 907-923, 1991.