

El antígeno prostático específico (PSA): Biología y utilidad en el despistaje del cáncer de próstata

Prostate-specific antigen: Biology and utility in the prostate cancer screening

Joseph Pinto¹, Carlos Vallejos¹.

RESUMEN

El uso del antígeno prostático específico (PSA) para el despistaje del cáncer de próstata ha polarizado a la comunidad médica. Mientras una fuerte evidencia sugiere que la inclusión de programas de tamizaje basados en el dosaje de PSA no modifican las tasas de mortalidad específica por esta enfermedad y al contrario, conllevan a complicaciones, sobretatamiento y altas tasas de falsos positivos, otro grupo de expertos sugiere que el dosaje de PSA es una herramienta eficaz para la detección precoz del cáncer de próstata (como por consecuencia reduce la mortalidad) y que su empleo en estos programas de despistaje está ampliamente justificado. En este artículo revisamos la biología del PSA, los resultados de los principales estudios clínicos randomizados, así como la percepción de los pacientes y especialistas.

Palabras clave: *PSA; Cáncer de Próstata; Despistaje del Cáncer; Sobretatamiento; Sobrediagnóstico.*

ABSTRACT

The use of prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer screening has polarized the medical community. While strong evidence suggests that the inclusion of screening programs based on the dosage of PSA do not modify the specific mortality rates from this disease and conversely, they lead to complications, overtreatment and high rates of false positives, another group of experts suggests that the dosage of PSA is an effective tool for early detection of prostate cancer (and therefore reduction in mortality) and its use in screening programs is widely justified. This article reviews the biology of PSA, the results of major randomized clinical trials and the perception of patients and specialists.

Key words: *PSA; Prostate Cancer; Cancer Screening; Overtreatment; Overdiagnosis.*

Afiliación:

1, División de Investigación, Oncosalud.

Autor para correspondencia:

Joseph Pinto
Oncosalud
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41 – Perú
Email: jpinto@oncosalud.pe

Aceptado para publicación el 23 de Julio de 2012

INTRODUCCIÓN

El gen del antígeno prostático específico (PSA, del inglés *Prostate-Specific Antigen*) se encuentra localizado en el cromosoma 19. El gen del PSA es un miembro de la familia del gen kallkreina humana, codifica una proteína de tipo serina proteasa que presenta regulación androgénica¹ y es producida en niveles altos en las células epiteliales de la próstata.² La función biológica del PSA consiste en licuar el coágulo seminal.³ Aunque inicialmente se pensaba que la expresión del PSA ocurría exclusivamente en el epitelio prostático, se ha detectado bajas tasas de expresión en el endometrio, tejido

mamario normal, tumores de mama y otros tejidos.^{4,5,6}

Los niveles séricos del PSA están influenciados por la expresión genética y en este sentido, se ha identificado que los polimorfismos en el promotor de este gen, especialmente el haplotipo -5412 C/-5429 G, produce niveles más elevados de PSA sérico.⁷ Aún no se conoce el rol de estos polimorfismos en el riesgo de cáncer de próstata.

Estudios de secuenciación de genomas de varios tumores de próstata han determinado que estos presentan una mediana de más de 3800 mutaciones

somáticas putativas (un estimado de 0,9 mutaciones por cada millón de bases, una tasa de mutaciones similares a las encontradas en melanomas y cánceres de pulmón de células no pequeñas.⁸ Los cánceres de próstata avanzados (incluyendo los tumores independientes de andrógeno) producen PSA aún en presencia de bloqueo androgénico⁹, debido a que el receptor del andrógeno puede activarse por la proteína quinasa A y por niveles incrementados de AMP cíclico.¹⁰ Este fenómeno es particularmente importante porque debido a ello, el PSA no pierde su utilidad para monitorear la enfermedad avanzada o tratada con terapia anti hormonal.

El PSA se encuentra en la sangre en forma libre (la mayor parte) o formando complejos con otras proteínas (1-2% del PSA total), entre las que se encuentran la α 1-anti quimiotripsina, la α 1-inhibidor de proteasas y la α 2 microglobulina.¹¹

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata constituye la segunda neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en varones con alrededor de 900 mil nuevos casos cada año en todo el mundo, observándose que las tres cuartas partes de fallecidos por esta enfermedad, son de países desarrollados. La incidencia del cáncer de próstata puede variar ampliamente según el país. Las tasas de incidencia más altas ocurren en Australia y Nueva Zelanda (104,2 nuevos casos por cada 100 mil varones), mientras que en Asia central y el sur de Asia, la incidencia es de 4,1 nuevos casos por 100 mil varones. En el año 2030, se estima que ocurrirán más de 1'600 000 nuevos casos.¹²

En el Perú, alrededor de 4100 nuevos casos se diagnostican cada año, mientras se espera que en el año 2030, más de 4400 varones sean diagnosticados. El cáncer de próstata le cuesta la vida cada año a más de 1600 peruanos.¹² Un trabajo realizado por **Alarcón y Agreda (2004)**, describió que el 9,8% de pacientes son diagnosticados en estadio clínico II, el 29,4% en estadio clínico III y el 60,7% en estadio clínico IV¹³, mientras que **Pow Sang et al (2009)**, describen 76% de cánceres de próstata en estadio IV durante los periodos 1981 – 1985, en tanto que en el periodo 2001-2006, la frecuencia de los casos en estadios metastásicos fue del 44%.¹⁴

EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA ANTES DE LA ERA DEL PSA

Es evidente y ha sido extensamente descrito que desde la introducción del PSA, los números de casos de cáncer de próstata diagnosticados se han incrementado. Mientras que este incremento producido por los cambios en los métodos de tamizaje en muchos cánceres, como el cáncer de cuello uterino, colon, mama o cáncer de pulmón, es considerado como un avance en la detección temprana de la

enfermedad, en el cáncer de próstata es considerado como un sobrediagnóstico.

En el año 1986, antes del primer reporte del PSA como marcador sérico para el cáncer de próstata, la incidencia de esta neoplasia era de 119 nuevos casos por cada 100 000 varones en los Estados Unidos. A partir de ese año, la incidencia del cáncer de próstata presentó un incremento anual del 10% hasta llegar a un pico en 1992 con 237,2 nuevos casos por cada 100 000 varones.¹⁵

En el Perú, la incidencia de cáncer de próstata durante los años de 1994-1997 fue de 28,8 y en el 2008 de 25,1.^{12,16} A diferencia de los países más desarrollados, en el Perú, la frecuencia de tumores en estadios avanzados es mayor y, adicionalmente, es difícil estimar cual ha sido el impacto del PSA desde su introducción, ya que mucha de la población masculina no lo usa para la detección temprana, debido a una precaria cultura de prevención.

La sobrevida del cáncer de próstata a los 15 años, en una cohorte prospectiva de pacientes diagnosticados entre 1977 y 1984, fue del 57% para pacientes con enfermedad localmente avanzada y el 6% en aquellos que presentaron enfermedad metastásica.¹⁷ Actualmente, los avances en la terapia han permitido mejorar significativamente los tiempos de sobrevida.

EL PSA Y LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Desde que comenzó el uso de las pruebas serológicas para medir los niveles de PSA, se comenzó a evidenciar una fuerte asociación entre niveles de > 4 ng/mL con una mayor probabilidad de tener un cáncer de próstata, aun cuando el examen dígito rectal resulta negativo.^{18, 19, 20} En un estudio prospectivo donde se enrolaron 312 individuos (de los cuales 40 desarrollaron cáncer de próstata) y 389 casos de cáncer de próstata no palpable tratado quirúrgicamente, se pudo observar que niveles de PSA pre tratamiento por debajo de 4 ng/mL pronosticaban tumores pequeños (en el 69% de los casos) y con mucha probabilidad de curación (en el 94% de los casos), definido en este estudio por tumores confinados al órgano o con penetración capsular con un puntaje de Gleason <7 y márgenes negativos. Asimismo, en un estudio realizado por **Carter et al. (1997)**, se describió que un incremento en los niveles pre tratamiento de PSA estaban asociados a una menor probabilidad de curación (una proporción de 36,9% de tumores con mucha probabilidad de curación para niveles de PSA entre 4.1-5,0 ng/mL, mientras que la probabilidad de tener tumores no curables en casos con PSA >5 ng/mL fue del 30%). Los autores sugirieron que los niveles de PSA entre 4 – 5 ng/mL podrían ser rangos aceptables para detectar casos curables.²¹

Tabla 1.- Resultados de Estudios randomizados que evaluaron la influencia del tamizaje del PSA en la mortalidad específica por cáncer de próstata.

Autor	Brazo	Población	N	Intervención	Seguimiento	Resultados	P
Sandblom <i>et al.</i> (2004)	Tamizaje	Suecia	1494	Cada tres años. EDR inicialmente (1987) y PSA a partir de 1993	15 años	Mortalidad en pacientes diagnosticados con CP por CP: 32,2% vs 23,5%	No significativo (valor P no descrito)
	Control		7532				
Labrie <i>et al.</i> (2004)	Tamizaje	Canadá	7348	Dosaje de PSA anual y EDR en la primera visita	11 años	Incidencia anual de muerte por CP de 19,8/100 000 en el brazo de tamizaje y 52,3/100 000 en el brazo control	<0,0002
	Control		14 231				
Van Leeuwen <i>et al.</i> (2010)	Tamizaje	Holanda	11 970	Dosaje de PSA y examen dígito rectal (EDR) cada 4 años, con biopsia prostática si el PSA esta incrementado o un EDR anormal	8,5 años	Mortalidad por CP o intervenciones debido al CP de 0,29% en el grupo de tamizaje y 0,45% en el grupo control	0,008
	Control	Irlanda del Norte	13 3287				
Zhu <i>et al.</i> (2011)	Tamizaje	Holanda	19 950	Dosaje de PSA cada 4 años, con biopsia prostática si el PSA esta incrementado	11 años	Mortalidad en pacientes por cáncer de próstata: 25,9% vs 28,5%	0,9
	Control		21 139				
Schroder <i>et al.</i> (2012)	Tamizaje	Holanda, Suecia, Bélgica y Finlandia, Suiza, Italia, España y Francia	72 891	Dosaje de PSA cada 4 años (cada 2 años en Suecia) con biopsia prostática si el PSA esta incrementado	11 años	Incidencia de muerte de 0,39/1000 en el brazo de tamizaje y de 0,5/1000 en el brazo control	0,001
	Control		89 352				
Andriole <i>et al.</i> (2012)	Tamizaje	Estados Unidos	38 343	Dosaje de PSA anual por 6 años y EDR anual por 4 años, con biopsia si hay algún hallazgo.	7 años	Incidencia de muerte por CP de 2,0/1000 en el brazo de tamizaje y de 1,7/1000 en el brazo control	No significativo (valor P no descrito)
	Control		38 350				
Lujan <i>et al.</i> (2012)	Tamizaje	España	2416	Dosaje de PSA cada 4 años, con biopsia prostática si el PSA esta incrementado	15 años	Sobrevida específica por cáncer de próstata: 99,74% vs 99,81%	0,544
	Control		1862				

Abreviaturas: EDR, examen dígito rectal; CP, cáncer de próstata.

Los niveles de PSA pueden variar de acuerdo a la etnicidad y se ha descrito que estos niveles son más altos en individuos de raza negra. El estudio realizado por **Morgan et al. (1996)**, en 3475 individuos sanos y 1783 con cáncer de próstata estimó que la media de niveles de PSA en individuos afro descendientes sanos es de 1,48 ng/mL y de 7,46 ng/mL en pacientes con cáncer de próstata. Estos valores fueron significativamente más bajos en individuos de raza blanca, con 1,33 ng/mL en individuos sanos y 6,28 ng/mL en portadores de cáncer de próstata.²² A pesar de estas diferencias, un estudio realizado por **Catalona et al. (2000)**, mostró que con un punto de corte del 25% en el PSA libre se tiene una sensibilidad del 95% en ambas razas.²³

Una reciente publicación del *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* indicó que el tamizaje de cáncer de próstata redujo significativamente el desarrollo de enfermedad metastásica, observándose que en la población intervenida, luego de una mediana de seguimiento de 12 años, la presencia de casos metastásicos fue 40% menor que en el grupo de control.²⁴

¿EL TAMIZAJE BASADO EN DOSAJE DE PSA DISMINUYE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA?

En octubre del 2011, se publicó en la revista científica *Annals of Medicine* un artículo liderado por el doctor Roger Chou, en una iniciativa de la *U.S. Preventive Services Task Force*, donde se realizó una revisión sistemática de la evidencia del empleo del dosaje de PSA en el tamizaje del cáncer de próstata. Este artículo concluía que los programas de screening basados en PSA resultaron en una pequeña o ninguna reducción de la mortalidad por cáncer de próstata y más bien, el tamizaje estaba asociado con daños relacionados a las evaluaciones subsecuentes y tratamientos que podrían ser innecesarios.²⁵ En el año 2012, en la misma revista médica, la *U.S. Preventive Services Task Force*, en forma concluyente, recomendó no usar en los programas de tamizaje para el cáncer de próstata, métodos basados en el dosaje de PSA.²⁶

A pesar de los estudios iniciales que mostraron la ventaja de los programas de tamizajes basados en PSA para disminuir la mortalidad específica para cáncer de próstata, recientes publicaciones de los resultados de los grandes estudios clínicos, tanto norteamericanos como europeos, produjeron resultados contrastantes.

Un estudio realizado en Quebec que enroló 46 486 varones entre 45 – 80 años de edad y publicado en el 2004 demostró un significativo aporte del tamizaje con dosaje de PSA y el examen dígito rectal en la reducción de la mortalidad específica por cáncer de próstata (RR=0,385; P=0,0025)²⁷; ese mismo año, un estudio realizado en Suecia y que incluyó

10 520 participantes, no encontró correlación entre el tamizaje y la disminución de la mortalidad específica por esta enfermedad, luego de un seguimiento de 15 años; pero existieron diferencias con respecto al estadio del tumor al diagnóstico (tumores localizados en el 56,5% y 26,7%, en el grupo de tamizaje y control, respectivamente).²⁸

Otro estudio negativo fue el de **Andriole y Col (2012)**, realizado en 10 centros de prevención de Estados Unidos y que incluyó 76 865 individuos, no logró identificar ventajas, en términos de disminución de mortalidad específica por cáncer de próstata (MECP), en el dosaje anual de PSA (por 6 años) con el examen dígito rectal anual (por 4 años) comparado al cuidado estándar. Los resultados a 13 años de seguimiento estimaron tasas de mortalidad acumulada por cáncer de próstata de 3,7 muertes por cada 1000 varones vs 3,4 por cada 1000 en los brazos de intervención y control, respectivamente (RR = 1,09, IC 95%= 0.87 - 1,36). Cuando se realizó un sub análisis de estos pacientes (con un seguimiento de 10 años), se observó que existía una disminución en el riesgo de MECP en el grupo de varones del brazo de intervención que no tenían o presentaban una mínima comorbilidad (22 vs 38 muertes; Hazard Ratio Ajustado [AHR], 0,56; 95% CI, 0,33-0,95; P=0,03).²⁹ Esta diferencia se perdió en el seguimiento a los 13 años. Este estudio, a los 6 años de seguimiento, reportó una contaminación del brazo control del 52% (individuos que fueron sometidos a exámenes de PSA) y una tasa de inasistencia del 15% en el brazo de intervención.³⁰

En contraste con los estudios norteamericanos, los datos del ERSPC que enroló a 182 160 pacientes (con edades entre 50 – 74 años), mostró diferencias significativas en términos de mortalidad específica por cáncer de próstata. Los pacientes fueron randomizados a observación o dosaje de PSA cada 4 años (cada 2 años en Suecia) con biopsia prostática si el PSA estaba incrementado. Luego de una mediana de seguimiento de 11 años, la incidencia de muerte por cáncer de próstata fue de 0,39/1000 en el brazo de tamizaje y de 0,5/1000 en el grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (P=0,001).³² A pesar que los datos multinacionales mostraron diferencias a favor del tamizaje, en el análisis publicado regionalmente, se encuentran conclusiones contradictorias.

El brazo español del estudio ERSPC, recientemente reportó que el tamizaje no brindó beneficios en términos de sobrevida específica por cáncer de próstata (99,74% y 99,81% para los brazos de tamizaje y control, respectivamente; P=0,544).³³ El brazo holandés reportó también, luego de un seguimiento de 11 años, que no existieron diferencias en términos de mortalidad específica por cáncer de próstata en el grupo de pacientes que desarrollaron esta neoplasia (25,9% vs 28,5% en

Tabla 2. Efecto de las edades de enrolamiento en la mortalidad por cáncer de próstata en los estudios randomizados.

Autor	Brazo	Edad de enrolamiento (años)	Edad al diagnóstico (años)	Efecto del estrato etario en la mortalidad por CP
Sandblom <i>et al.</i> (2004)	Screening	50-69	Media	No descrito
	Control		68,1	
Labrie <i>et al.</i> (2004)	Screening	45-80	No descrito	El efecto del tamizaje es consistentemente significativo en cada estrato de edad (5 años por estrato; P=0.004)
	Control			
Van Leeuwen <i>et al.</i> (2010)	Screening	55-74	Mediana*	No descrito.
	Control			
Zhu <i>et al.</i> (2011)	Screening	55-74	Mediana	No descrito.
	Control			
Schröder <i>et al.</i> (2012)	Screening	55-74	No descrito	El ratio de muerte por CP fue solo significativo entre las edades de 65 - 69 años.
	Control			
Andriole <i>et al.</i> (2012)	Screening	55-74	No descrito	No hay interacción estadística entre la edad y la mortalidad por CP (RR=1,19 para el grupo 55-64 años y RR= 1,02 para el grupo 65-74 años, para individuos entre el grupo control vs tamizaje, respectivamente; P=0.81).
	Control			

*. Diferencia estadísticamente significativa.

pacientes tamizados y del grupo control, respectivamente; P=0,9), a pesar de que un año antes, se reportaron diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de próstata luego de 8,5 años de seguimiento (0,29% en el grupo de tamizaje vs 0,45% en el grupo control, respectivamente; P=0,008). En este estudio el grupo de tamizaje estaba constituido por 11 970 individuos del grupo holandés del ERSPC, mientras que el brazo de control estaba integrado por 133 287 varones de un registro poblacional del norte de Irlanda.³⁴

SOBREDIAGNÓSTICO Y POTENCIALES DAÑOS DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Uno de los potenciales inconvenientes de los programas de tamizaje es el sobrediagnóstico, el cual es definido como la detección de un cáncer, resultado de un despistaje y que es histológicamente comprobado, pero que carecería de importancia clínica a lo largo de la vida de un individuo si no hubiera sido detectado.³⁵ Las complicaciones se producen cuando estos casos resultan en un seguimiento agresivo, lo que aumenta la incidencia de situaciones comórbidas en este grupo de pacientes. En un estudio realizado en la población de Estados Unidos, mediante un modelo computarizado usando una población hipotética de dos millones de varones, que fueron comparados con datos reales del SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEERs), estimó tasas de sobrediagnóstico del 17,7% para pacientes de raza blanca y del 20,3% para la raza negra.³⁶

Posteriores estudios han demostrado que las tasas de sobrediagnóstico varían con la edad y con el periodo de permanencia de los pacientes dentro de un programa de tamizaje. Un estudio realizado en la población inglesa describió que con un seguimiento de 5 años, un grupo de varones entre 40 a 44 años presentan una probabilidad de sobrediagnóstico del 0,08%, mientras que los varones entre 65 a 69 años presentan una probabilidad del 5,3%, y para individuos entre 85-89 años, esta probabilidad es de 40,7%. Si el seguimiento dentro de un programa fuera de 10 años, estas probabilidades serían del 2,8%, 5,3% y del 63,8%, para estos grupos de edades, respectivamente.³⁷

El sobrediagnóstico puede conllevar a un seguimiento agresivo de tumores que normalmente no causarían mayor problema, pero ocasionando complicaciones relacionadas con los procedimientos necesarios para confirmar histológicamente el cáncer de próstata. El estudio de **Rosario *et al.* (2012)**, describió cual es la evolución a corto plazo de la biopsia prostática en varones quienes presentaron niveles >3ng/mL de PSA. Los autores hicieron evaluaciones (luego de la biopsia, a los 7 y a los 35 días) del efecto de los síntomas relacionados al dolor, infecciones, sangrado y la actitud de los pacientes para realizarse otra biopsia. A pesar de que el 85% de los hombres manifestaron presentar un dolor leve o ningún dolor asociado con este procedimiento, luego de 35 días, el 44% presentó dolor, el 90% presentó sangre en el semen y el 60% en la orina. Luego de la biopsia, el 10,9% consideraron

que tomarse una segunda biopsia sería un problema mayor o moderado. Este porcentaje aumento a los 7 días al 19,6%.³⁸

PERCEPCIÓN DE PACIENTES Y MÉDICOS SOBRE EL TAMIZAJE CON PSA Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER PRÓSTÁTICO

A pesar de toda la controversia generada sobre el valor del dosaje de PSA para reducir la mortalidad del cáncer de próstata, es necesario tener en cuenta el punto de vista de los pacientes. Es obligación del médico proporcionar toda la información disponible y son los pacientes con niveles de PSA elevados, los que finalmente deben decidir si realizarse o no un despistaje. En un estudio realizado en los Estados Unidos, y donde se incluyeron a 2840 varones mayores de 50 años y 345 médicos (229 médicos de familia y 116 de medicina interna), se describió que el 74% de los médicos discuten con sus pacientes los riesgos y beneficios de realizarse el dosaje del PSA, pero pocos de estos (solo el 10%) usaban herramientas educativas.³⁹ Es decir, rutinariamente no se estarían usando los recursos educativos adecuados para que los pacientes tomen apropiadamente sus decisiones.

A pesar de la falta de conclusiones contundentes y grandes estudios que concuerden que el tamizaje del cáncer de próstata brinda beneficios en términos de mortalidad, la conducta de los varones con respecto a la observación permanece temerosa y poco confiable. El estudio quirúrgico *Prostate Cancer Intervention VS Observation Trial* (PIVOT) mostró, aunque no descrito en detalle, una realidad sobre las actitudes de los pacientes con respecto a la observación, como estrategia de manejo de la enfermedad. Se invitaron a 5023 varones ≤ 75 años pacientes en estadios T1-2, N0, Mx, con niveles de PSA <59 ng/ml, candidatos a prostatectomía radical para ser enrolados en el estudio y ser randomizados a cirugía versus observación. De los varones invitados, 4292 rechazaron ser randomizados y solo 731 aceptaron participar en el estudio.⁴⁰

Estos datos pueden indicar el rechazo de la mayoría de varones a someterse solo a observación en vez de un tratamiento activo. En otro estudio que fue realizado en 2365 varones con carcinoma de próstata clínicamente localizado, se describió que los pacientes que no recibieron alguna intervención terapéutica (solo observación), estuvieron menos satisfechos comparados con los pacientes que sí recibieron tratamiento activo, tal como deprivación androgénica, prostatectomía o radioterapia ($P < 0,001$). Este estudio también mostró que los pacientes hispanos presentan mayor insatisfacción con la deprivación androgénica (50,1% vs. 58,0%, $P = 0,05$) y la prostatectomía radical, comparados con los pacientes no hispanos (29,7% vs. 71,8%, $P = 0,02$).⁴¹

CONCLUSIONES

Hoy en día se ha despertado una gran controversia que divide a la comunidad médica, mientras que los miembros de la sociedad están esperando un consenso definitivo que confirme el uso o no del PSA para el tamizaje del cáncer de próstata. No existen dudas sobre la capacidad del tamizaje para detectar tumores en estadios más tempranos, y a pesar de las tasas de falsos positivos y sobrediagnóstico, quizá, el exhaustivo subanálisis de los grandes estudios randomizados y un seguimiento más largo nos puedan mostrar en que grupo de pacientes, el PSA tiene más valor, y aún más, se espera que nuevas formas de tratamiento puedan brindar beneficios en términos de sobrevida y curación en el cáncer de próstata diagnosticado precozmente. En las **tablas 1 y 2**, se describen los resultados de los principales estudios clínicos randomizados, así como la influencia de los diferentes grupos de edad en los resultados.

Las polémicas en el cáncer de próstata se extienden más allá del valor del PSA en el tamizaje. Hay controversia en el uso de una prostatectomía de inicio o de una espera vigilante (del inglés *watchful waiting*). Los datos obtenidos de diversos estudios indican que hay grupos de pacientes que presentan un beneficio mayor con este tipo de tratamiento; asimismo, hay grupos en los cuales la prostatectomía radical no brinda beneficios en la sobrevida. El estudio PIVOT mostró que en pacientes con niveles de PSA ≤ 10 ng/mL, la prostatectomía radical no es mejor que la observación en términos de mortalidad por cáncer de próstata ($HR=0,92$; $P=0,82$); en cambio, en pacientes con PSA >10 ng/mL, sí existió una diferencia a favor de la prostatectomía radical ($HR=0,36$; $P=0,003$).⁴⁰ En otro estudio realizado en 695 varones menores de 75 años con un tumor localizado, se describió que la prostatectomía no brinda ningún beneficio en varones ≥ 65 años en mortalidad por cáncer de próstata ($P=0,41$), mientras que en los varones menores a 65 años, la diferencia fue estadísticamente significativa ($P=0,008$).⁴² Toda esta heterogeneidad de pacientes, no hace sino añadir variables de confusión, que pueden influir en el valor real del PSA en el tamizaje.

A diferencia de nuestra realidad, donde podemos observar altas tasas de cáncer de próstata avanzado, en los Estados Unidos, a pesar del incremento de la incidencia del cáncer próstático, la incidencia de la enfermedad en estadio IV, disminuyó, reportándose en una disminución del 60% desde 1974 a 1997, para un registro poblacional del país norteamericano⁴³, mientras recientes datos del SEER's, muestran una tasa anual de disminución del 6,4% desde 1988 hasta el año 2003, y junto a la reducción de la incidencia, se ha observado un incremento en la sobrevida de estos estadios, con una sobrevida a 5 años del 34,6% durante 1988-1992 y del 48,5%, durante

1998-2001. Interesantemente, la frecuencia de los tipos histológicos más agresivos se ha incrementado en forma significativa.⁴⁴

Otro de los problemas con el tamizaje con PSA es la tasa de falsos positivos. Una publicación del brazo finlandés del ERSPC, mostró que en 46 217 tamizajes realizados el 3,1% detectó tumores de próstata, mientras que el 7,3% fue falso positivo.⁴⁵

Hoy en día, a pesar de la gran cantidad de publicaciones en la materia, hay preguntas que prevalecen: ¿El PSA ha fallado como biomarcador? ¿Estamos usando el PSA de manera correcta? ¿La validez del PSA como biomarcador cambia con cada grupo poblacional?

En conclusión, ante la avalancha de datos disponibles, que están a favor y en contra del PSA y ante la falta de nuevas herramientas que puedan ser de utilidad en el tamizaje del cáncer de próstata, la guía y experiencia de los urólogos es indiscutiblemente la herramienta más importante para lograr detectar el cáncer de próstata en forma precoz.

REFERENCIAS

- Riegman PH, Vlietstra RJ, Vander Korput JA, Romijn JC, Trapman J. Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrein-like gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;159:95-102.
- Papsidero LD, Kuriyama M, Wang MC, Horoszewicz J, Leong SS, Valenzuela L, et al. Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:37-42.
- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306.
- Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocr Metab* 1994;78:1536-9.
- Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994;27:75-9.
- Yu H, Diamandis E P. Measurement of prostate specific antigen level in the serum of females and prostatectomized males with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 1995;153:1004-8.
- Cramer SD, Chang BL, Rao A, Hawkins GA, Zheng SL, Wade WN, Cooke RT, Thomas LN, Bleecker ER, Catalona WJ, Sterling DA, Meyers DA, Ohar J, Xu J. Association between genetic polymorphisms in the prostate-specific antigen gene promoter and serum prostate-specific antigen levels. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1044-53.
- Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011;470:214-20.
- Sato N, Gleave ME, Bruchofsky N, Rennie PS, Goldenberg SL, Lange PH, et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;58:139-46.
- Sadar MD. Androgen-independent induction of prostate-specific antigen gene expression via cross-talk between the androgen receptor and protein kinase A signal transduction pathways. *J Biol Chem* 1999;274:7777-83.
- Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 2008;8:268-78.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, revisado el 04/may/2012
- Agreda F, Alarcón E. Epidemiología Descriptiva de las Neoplasias Malignas en el INEN (Período 1997 - 2001). *Boletín del INEN* 2004;26:11-32.
- Pow-Sang M, Destefano V, Astigueta JC, Castillo O, Gaona JL, Santaella F, Sotelo R. Cáncer de próstata en Latinoamérica. *Actas Urol Esp* 2009;33:1057-61.
- Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1325-9.
- Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1994-1997.
- Johansson J, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami H. Fifteen-Year Survival in Prostate Cancer: A Prospective, Population-Based Study in Sweden. *JAMA* 1997;277:467-471.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford Jr, CL, Beard JH, Pond H, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-52.
- Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol* 1994;151:99-102.
- Ellis WJ, Chetner M P, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 52:1520-25.
- Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1456-60.
- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304-10.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Naughton CK, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicenter clinical trial. *Urology* 2000;55:372-6.
- Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A, et al. Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2012 En prensa.
- Chou R, Crosswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762-71.
- Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012 En prensa.
- Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 2004;59:311-8.
- Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004;46:717-23.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. PLCO Project Team. 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.
- Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, Andriole GL Jr, Chen MH, Izmirlian G, Berg CD, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2011;29:355-61.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90.
- Luján M, Páez A, Berenguer A, Rodríguez JA. Mortalidad por cáncer de próstata en la rama española del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Resultados tras 15 años de seguimiento. *Actas Urol Esp* 2012;36:403-9.
- van Leeuwen PJ, Connolly D, Gavin A, Roobol MJ, Black A, Bangma CH, et al. Prostate cancer mortality in screen and

- clinically detected prostate cancer: estimating the screening benefit. *Eur J Cancer*. 2010;46:377-83. .
35. Paci E, Warwick J, Falini P, Duffy SW. Overdiagnosis in screening: is the increase in breast cancer incidence rates a cause for concern? *J Med Screen* 2004;11:23-7.
36. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981-90.
37. Pashayan N, Powles J, Brown C, Duffy SW. Excess cases of prostate cancer and estimated overdiagnosis associated with PSA testing in East Anglia. *Br J Cancer* 2006;95:401-5.
38. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, Davis M, Catto JW, Avery K, Neal DE, Hamdy FC. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ* 2012;344:d7894.
39. Bowen DJ, Hannon PA, Harris JR, Martin DP. Prostate cancer screening and informed decision-making: provider and patient perspectives. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011;14:155-61.
40. Wilt TJ. Prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT): main results from a randomized trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting in men with clinically localized prostate cancer. *American Urological Association Annual Meeting* 2011. Abstract 407.
41. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer*. 2003;97:1653-62.
42. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
43. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 1997;158:1427-30.
44. Cetin K, Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Markus R, Carducci MA. Recent time trends in the epidemiology of stage IV prostate cancer in the United States: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Urology*. 2010;75:1396-404
45. Kiiipeläinen TP, Tammela TL, Määttänen L, Kujala P, Stenman UH, Ala-Opas M, Murtola TJ, Auvinen A. False-positive screening results in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer*. 2010;102:469-74.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con este artículo de revisión.