

# UTILIDAD DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Ana Casorrán Martínez; María José Ramírez Esplugues; Ester Benito Casado; Victoria Navarro Mas; María Teresa Simó

*Residentes del tercer año del Centro de Salud de Manises (Valencia)*

## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA EN ESPAÑA

La mejoría de la expectativa de vida en los países desarrollados ha hecho que los procesos oncológicos constituyan una de las principales causas de muerte en nuestro medio, fundamentalmente aquellos tumores cuya incidencia se incrementa de forma espectacular con el envejecimiento de la población, tal y como ocurre con el carcinoma de próstata.

La necesidad de lograr un método que nos permita una detección precoz de los procesos, descubriéndolos en el período de latencia o asintomático, y con ello lograr incidir favorablemente en el pronóstico no es una idea nueva. Ya en la década de los cincuenta se empieza a recomendar el tacto rectal anual para lograr una detección precoz del cáncer de próstata, considerándose por algunos autores entonces que la induración prostática podría constituir una fase avanzada del proceso, por lo que se rechazó como prueba única para el diagnóstico precoz. Algo similar ocurrió con el cáncer de

mama y de cérvix uterino, en los que, tras múltiples controversias, en la actualidad las mamografías y citologías se aceptan como pruebas de screening.

El adenocarcinoma de próstata constituye un problema de Salud Pública de primer orden, situándose la tasa de mortalidad entorno al 18,1 por cada 100.000 habitantes y año, lo que supone unos 7.200 varones en un año (1). En España, la mortalidad por este cáncer experimentó un leve pero mantenido aumento entre los años 1951 y 1970 (3,32% anual); desde entonces hasta mediados de los ochenta la mortalidad se estabiliza (2). Extrapolando datos de Walsh a nuestro país, se calcula que se diagnostica un nuevo caso de carcinoma de próstata cada 18-20 minutos y se produce una muerte cada 90-100 minutos (1).

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en el varón, suponiendo el 23% de todos los cánceres diagnosticados en hombres y el segundo tras el de pulmón en importancia respecto a las muertes por cáncer (1, 3).

## 2. MÉTODO DE TRABAJO

La utilidad del cribado del cáncer de próstata mediante el antígeno prostático específico (PSA) se ha analizado siguiendo el método recomendado por la US Preventive Services Task Force (4). En primer lugar, se evalúa la importancia del problema en términos de prevalencia e incidencia de la enfermedad. Como toda prueba de cribado, es indefectible valorar, seguidamente, la validez de la prueba diagnóstica; es decir, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo.

Por último, hay que comprobar la eficacia de la detección precoz y de la reducción del riesgo. Esta condición valora el beneficio del diagnóstico y tratamiento en la fase asintomática del cáncer de próstata frente al realizado cuando ya han aparecido los síntomas.

Para evaluar el PSA como prueba de cribado se han analizado las recomendaciones de los diversos organismos y los artículos de revisión más importantes publicados.

El objetivo del cribado del cáncer de próstata es el paciente asintomático, o aparentemente sano;



obviamente si presenta síntomas las consideraciones realizadas en este trabajo no son validas.

### 3. VALIDEZ DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO

El principal problema que nos encontramos al calcular la validez de las pruebas de cribado del cáncer de próstata es que no podemos determinar con certeza la sensibilidad y especificidad debido a las limitaciones éticas que plantea el realizar una biopsia de próstata en pacientes con resultados negativos en las pruebas de cribado. Como resultado no podemos conocer el número de falsos negativos ni verdaderos negativos lo que impide calcular apropiadamente la sensibilidad y la especificidad. Sólo es posible estimar con cierta seguridad el VPP(3).

Tradicionalmente, el tacto rectal ha sido la prueba de cribado más utilizada por el cáncer de próstata. Sin embargo, La sensibilidad del tacto rectal está bastante limitada por dos causas principales: el dedo explorador sólo palpa la superficie posterior y lateral de la glándula, con lo cual aquellos tumores que aparecen en otra zona no se detectan, y, por definición los tumores en estadio A no son palpables.

Los distintos estudios realizados para calcular la sensibilidad nos dan resultados bastante dispares: algunos estiman la sensibilidad en torno a un 33% mientras que otros

la estiman entre el 55% y el 68%. La especificidad del tacto rectal también es bastante limitada, con una proporción de falsos positivos que puede llegar a ser mayor del 10%. El valor predictivo positivo en varones asintomáticos es del 6 al 33%. En resumen, la baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la exploración rectal digital la invalida como prueba de screening (4 y 5).

La posibilidad de disponer de una prueba fácil de obtener, menos molesta para el paciente que el tacto rectal y con un coste aceptable ha hecho que, inicialmente, se tuvieran grandes expectativas para el PSA. El PSA es una glicoproteína que se produce en el epitelio secretor de la glándula prostática. A diferencia de la fosfatasa ácida prostática, el PSA tiene especificidad prostática y no se detecta en otros tejidos. Sin embargo, no es un marcador tumoral específico de cáncer porque se detectan incrementos séricos del PSA en la hiperplasia benigna de próstata, en la prostatitis, en el infarto prostático y en la instrumentación (biopsia o cirugía de próstata y citoscopia). Consideramos niveles normales de PSA en suero hasta la cifra de 4ngr/ml. Valores por encima de 4ngr/ml ya se consideran valores anormales de PSA.

La mayoría de los estudios cifran la sensibilidad del PSA en un 78,7% por término medio, y la especificidad en un 66,7%, aunque estos

resultados son muy variables (recordemos la imposibilidad de saber el número de verdaderos negativos y falsos negativos). Los resultados falsos positivos debido a la presencia de hipertrofia benigna de próstata o prostatitis son comunes. Existe entre un 24% a un 26% de varones con hipertrofia benigna de próstata y niveles elevados de PSA.

La American Cancer Society estima en un 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en población asintomática. Con estas cifras el VPP del PSA oscila entre el 28% y el 35%, lo que significa que aproximadamente 1/3 de los varones con niveles de PSA mayores de 4ngr/ml tendrán, efectivamente, cáncer de próstata en la biopsia (3).

Ante estos resultados se han propuesto varias técnicas para aumentar la validez de las pruebas de cribado con el PSA. El método más efectivo para aumentar el VPP es combinar el PSA con otras pruebas de cribado, en concreto el hecho de combinar los niveles anormales del PSA con una exploración rectal digital anormal eleva el VPP al 49%(4). Otros estudios proponen la utilización de la densidad del PSA (DPSA). La DPSA se define como la concentración del PSA dividida por el volumen de la glándula determinada mediante ecografía transrectal. De esta forma, una densidad de PSA mayor de 0,15 ngr/ml puede predecir más riesgo de cáncer (4). También el ritmo de cambio (velocidad del PSA) puede ser



según otro estudio un indicador más fiel de la presencia de cáncer de próstata que los niveles en suero del PSA. Así, un incremento de 0,75% ngr/ml o mayor por año tiene una especificidad publicada del 90%(4).

Otro estudio propone la utilización de la combinación de los niveles séricos del PSA (PSA-T) con el índice L/T. El índice L/T se obtiene de calcular el PSA que se encuentra libre y dividirlo por el PSA en su totalidad (el PSA se encuentra en suero de dos formas: una parte unida a la alfa1 antiqumotripsina formando complejos estables y otra parte en estado libre) Mediante este estudio realizado se comprobó que la combinación del PSA-T con el índice L/T ( $\leq 0,14$ ) aumenta la especificidad en un 38,6 % con respecto a la determinación exclusiva del PSA-T(6).

#### 4. EFICACIA DE LA DETECCIÓN PRECOZ

El cribado y el tratamiento para detectar precozmente y tratar una enfermedad debe mejorar la probabilidad de obtener resultados finales favorables en salud (p.ej. morbilidad o mortalidad específica) comparados con el tratamiento de pacientes cuando se presentan signos o síntomas de la enfermedad.

Las evidencias acerca de si el diagnóstico precoz y el tratamiento reducen la morbi-mortalidad son directas, derivadas de estudios epi-

demiológicos, o indirectas, derivadas de los estudios de supervivencia, de la eficacia del tratamiento o de la aplicación de modelos teóricos.

La Evidencias directas son muy limitadas en la actualidad. No se encuentran evidencias grado 1 (ensayos clínicos) que indiquen que la detección precoz mejora el resultado final. Se encuentran en curso en EEUU y Europa ensayos clínicos controlados aleatorizados de cribado mediante tacto rectal y PSA, aunque sus resultados no estarán disponibles hasta dentro de cinco años aproximadamente (3).

Las evidencias grado II (obtenidas de estudios analíticos bien diseñados de cohortes o de casos y controles, con preferencia de más de un centro o grupo de investigación) son escasas. En un estudio de casos y controles se encontraron pocas pruebas que indicaran que el cribado mediante tacto rectal previene la enfermedad metastásica (3).

A falta de evidencias directas, las recomendaciones hasta que dispongamos de los resultados de los estudios citados, dependerán de las evidencias indirectas a favor o en contra. La supervivencia es más prolongada en personas diagnosticadas con enfermedad en estadio inicial; del 87% a cinco años para tumores en estadio A (no palpables), del 81% en el estadio B (cáncer palpable limitado al órgano),

del 64% para el estadio C (penetración extracapsular local) y del 30% en estadio D (metástasis). (3). Pero no se sabe hasta qué punto se explican las diferencias observadas en las tasas de supervivencia, debido a los sesgos de diagnóstico adelantado en el tiempo y sesgo de duración de la enfermedad.

No se ha comprobado la efectividad de los tratamientos disponibles. Con frecuencia la enfermedad en estadio B y C es incurable y aún es incierta la efectividad del tratamiento en estadio B. El único ensayo clínico controlado aleatorizado de la terapia del cáncer de próstata que comparó prostatectomía radical con el tratamiento expectante, no señaló diferencias en las tasas de incidencia acumulada en más de quince años, pero el estudio se llevó a cabo en la década de los setenta y adoleció de varios errores de diseño (3). Se han iniciado en EE.UU. y Europa ensayos clínicos controlados aleatorizados para valorar la eficacia de los tratamientos actuales para la enfermedad inicial, pero no se espera disponer de los datos hasta dentro de cinco o diez años.

Algunos estudios observacionales sugieren que la supervivencia por cáncer de próstata en estadiaje inicial puede ser buena incluso sin tratamiento (3). Además, son importantes las incertidumbres sobre la efectividad del diagnósticos y tratamiento por sus complicaciones potencialmente serias: In-



fecciones de la biopsia con (0'3-5%); mortalidad quirúrgica (0'2-2%), impotencia (20-85%), incontinencia (2-27%) estenosis uretral (10-18 %), de la prostatectomía radical (3).

Análisis de decisión recientes han contrastado los resultados de los beneficios y daños para predecir si el tratamiento precoz mejora la supervivencia. Un análisis de decisión en varones de 60 a 75 años concluyó que, en la mayor parte de los cánceres de próstata localizados clínicamente, ni la cirugía ni la radioterapia mejoraron significativamente la esperanza de vida (3). Los análisis retrospectivos de la calidad de vida señalan hallazgos similares y describen como los varones sometidos a prostatectomía radical o radioterapia por cáncer de próstata localizado, por lo general, comentan una calidad de vida menor, debida al deterioro de funciones sexual, urinaria e intestinal, que los no tratados. (3)

## 5. RECOMENDACIONES DE OTROS ORGANISMOS

**5.1. RECOMENDACIONES DEL PAPPS** (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria).

No existe evidencia científica para recomendar el cribado sistemático del cáncer de próstata en las personas asintomáticas. A los

pacientes que soliciten cualquiera de las pruebas de cribado se les deberá proporcionar información rigurosa sobretudo el proceso que podría iniciarse a partir de la primera prueba.

Sería recomendable el estudio adecuado a todo paciente con sintomatología urinaria susceptible de cáncer de próstata para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado en los estadios iniciales en que el pronóstico de la enfermedad mejora (7).

### 5.2. RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES INTERNACIONALES

La American Cancer Society recomienda la exploración rectal digital anual a partir de los 40 años. Sugiere que la determinación del PSA sérico se debería hacer a partir de los 50 años y anualmente; incluso en aquellos varones de 40 años con antecedentes familiares de cáncer de próstata y en los hombres afroamericanos se recomienda el cribado con PSA a partir de los 40. Recomendaciones similares hacen la American Urologic Association y el American College of Radiology.

La Canadian Task Force on de Periodic Health Examination recomienda no usar sistemáticamente el PSA como parte del examen periódico de salud. La British Columbia Office of Technology Assessment y la International Union Against Cancer también hacen recomendaciones similares.

La U.S Preventive Services Task Force no recomienda el cribado sistemático para cáncer de próstata mediante la exploración rectal digital ni mediante la medición del PSA sérico. Los pacientes que soliciten cualquiera de las pruebas de screening deben recibir información objetiva sobre los posibles beneficios y riesgos de la detección y el tratamiento precoces.

## 6. CONCLUSIONES

Concluimos que no es recomendable el cribado sistemático para el cáncer de próstata mediante el tacto rectal y la determinación del PSA por las siguientes razones:

1. A pesar de ser la segunda causa de muerte por cáncer en el varón, el cáncer de próstata es una causa relativamente poco importante de mortalidad prematura. (1)
2. Las pruebas de cribado (tacto rectal y PSA) no son lo suficientemente específicas, sensibles, y no poseen un valor predictivo positivo que las validen como pruebas de screening.
3. Los estudios de seguimiento indican que la mayor parte de cánceres de próstata crecen con lentitud durante muchos años, por consiguiente muchos varones con cáncer de próstata inicial morirán por otras causas antes que su cáncer sea clínicamente evidente. Teniendo en cuenta que no se dispone de

un medio para diferenciar definitivamente entre cánceres indolentes y progresivos, es probable que el cribado amplio detecte una gran proporción de cánceres cuyo efecto en la morbilidad y mortalidad futura es incierto. (3).

4. Las evidencias científicas directas sobre la eficacia del cribado y tratamiento precoz son limitadas. Es preciso esperar las conclusiones finales de los dos grandes ensa-

yos clínicos con PSA que en la actualidad se están llevando a cabo en América del Norte y Europa.

5. No se ha comprobado la efectividad de los tratamientos disponibles. Además el tratamiento agresivo de cánceres detectados mediante cribado expondrá a miles de varones al riesgo de efectos secundarios, sin una evidencia de beneficio.
6. El cribado del cáncer de próstata, plantea una serie de proble-

mas éticos al existir la posibilidad de producir al paciente mayores daños que beneficios (p. ej. inconvenientes de las pruebas y ansiedad generada al paciente ante el resultado positivo).

7. Los recursos dedicados a programas de cribado caros de efectividad incierta pueden acaparar tiempo, personal y dinero necesarios para otras actividades de atención primaria más efectivas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. **C. de Blas y Fernández Gómez, J.** Utilidad del antígeno prostático específico como técnica de screening para la detección del cáncer de próstata. *Medifam*, 1995; 3: 117-123.
2. **Cayuela Domínguez, A.** Mortalidad por cáncer de próstata. *Oncología*, 1996; 19: 323-328.
3. **Buitrago F, Vergeles- Blanca J.M.** Utilidad del Antígeno prostático específico en el cribado de cáncer de próstata. *FMC*. 1996; 18:265-270.
4. **U.S. Preventive Services Task Force.** Guía de Medicina Clínica Preventiva. Barcelona, De. Medical Trends, 1998.
5. **Caicoya M.** Screening de cáncer de próstata. *Rev.Clin.Esp.* 1994; 194: 1034-1042.
6. **Enguídanos M<sup>ª</sup>J, Sanz S, Llopis, Benedito L.** Determinación en suero del PSA libre y total mediante un ensayo automatizado de quimioluminiscencia. Su utilidad en el diagnóstico de cáncer de próstata. *Rev.Diagn.Biol.* 1996; 45: 169-173.
7. **Alonso Gordo J.M, et al.** Prevención del cáncer de próstata. *Aten Primaria* 1999; 24: 91-92.

