

# DETECCIÓN Y AGRESIVIDAD DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CON NIVELES DE ANTÍGENO PROSTATICO ESPECÍFICO < 4 NG/ML

FABIÁN DANILO ROSERO, M.D.<sup>1</sup>, HERNEY ANDRÉS GARCÍA-PERDOMO, M.D.<sup>2</sup>

## RESUMEN

La medición del Antígeno Prostático Específico (APE) constituye un pilar en la decisión de realizar biopsia de próstata para detección de Adenocarcinoma, tradicionalmente un punto de corte de 4.0 ng/ml ha determinado un consenso global. Sin embargo, diferentes estudios con grados de evidencia variable han demostrado presencia de cáncer hasta en un 15% a 25% de los pacientes con APE considerado como normal. Así mismo las series indican hasta un 15% de cáncer de alto riesgo (puntaje Gleason >7) en éste grupo de pacientes. Estudios futuros y mejor diseñados son necesarios para establecer nuevos métodos diagnósticos para generar cambios en el escenario clínico.

**Palabras clave:** Antígeno prostático específico, Cáncer de próstata, Diagnóstico, Tamizaje

## INTRODUCCIÓN

A partir de los años 90, cuando la medición de los niveles de Antígeno Prostático Específico (APE) se instituyó como parte vital del diagnóstico del Cáncer de Próstata, su interpretación a la luz de la evidencia clínica ha sido fluctuante y se identificado que ningún punto de corte es absolutamente válido y confiable para descartar la presencia de malignidad. El punto de corte tradicional para un nivel de APE anormal en la mayoría de los estudios de tamización ha sido 4.0 ng/ml, y en esto concuerdan la Sociedad Americana de Cancer<sup>1</sup>, y las sociedades Europea<sup>2</sup> y Americana de Urología<sup>3</sup>. Se estima que la sensibilidad del APE en dicho punto de corte es de 21% para detectar cualquier tipo de cáncer y de 51% para detectar cáncer de alto grado (puntaje Gleason > 8). La especificidad es cercana a 91% para un punto de corte del APE de 4 ng/ml, consecuentemente un punto de corte más bajo aumentaría la sensibilidad pero disminuiría la especificidad del marcador.

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>MSc. PhDc Profesor Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2012  
Aceptado para publicación: marzo 30, 2012

## SUMMARY

The measurement of Prostate Specific Antigen (PSA) is critical in making decision to perform biopsy for detection of prostate adenocarcinoma, traditionally a cutoff of 4.0 ng/ml has determined a global consensus. However, several studies with varying degrees of evidence have demonstrated the presence of cancer by up to 15% to 25% of patients with PSA considered normal. Also some series indicate the presence of high risk cancer (Gleason score >7) up to 15% in this group of patients. Future and better designed studies are needed to establish new diagnostic methods to generate changes in the clinical setting.

**Key words:** Prostate-specific antigen, Prostate neoplasm, Diagnosis, Screening

El objetivo de la presente es generar una revisión actualizada de la literatura concerniente al diagnóstico del Cáncer de Próstata en pacientes con APE menor a 4 ng/ml.

## CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CON APE NORMAL: DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA ACTUAL

¿Cuál es el porcentaje de Cáncer de Próstata que se escapa al diagnóstico (Falsos negativos) en pacientes con APE normal? El valor predictivo negativo (VPN) de la prueba, se refiere a la probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo. En uno de los estudios más grandes de tamizaje para Cáncer de Próstata<sup>4</sup>, se realizó biopsia a 2950 hombres con registros de niveles de APE < 4ng/ml, sin hallazgos anormales al tacto rectal; se evidenció cáncer en 449 casos (15.2%), de estos, 12 (2.7%) tenían un puntaje de Gleason de 2 a 4, 349 (77.7%) un puntaje de 5 o 6, y 67 (14.9%) de 7 a 9. La mediana de los valores del APE fue de 1.78 +/- 0.92 ng/ml en los casos de cáncer, y 1.34 +/- 0.86 ng/ml en aquellos sin cáncer. El crecimiento del APE anualmente se mantuvo entre 0.32 y 0.46 ng/ml. El estudio permite igualmente evaluar el riesgo de Cáncer de Próstata dependiendo del nivel de APE y así se observó un aumento del riesgo de 6.6% con APE de 0.5 ng/ml o menos, a 26.9% con valores de APE de 3.0 a 4.0 ng/ml.

Se puede inferir que el riesgo de desarrollar Cáncer de Próstata incrementa de forma proporcional al aumento de los niveles de APE cuando éste está dentro de rangos normales.

Los resultados de éste estudio<sup>4</sup> determinaron también, que el desarrollo de Cáncer de Próstata de alto grado (puntaje Gleason igual o mayor a 7) se manifiesta de acuerdo a los niveles de APE, incluso si éste se encuentra dentro de rangos normales. Cabe resaltar que en esta cohorte, en la mayoría de pacientes con Cáncer de Próstata se encontró un puntaje de Gleason de 6 (n=332/449), es decir cerca de un 70% de los casos corresponden a un cáncer de bajo grado. Para destacar y concluir de éste estudio, que hasta el momento ha tenido un alto impacto en éste controversial tópico, en 15% de los pacientes con APE “normal” se encuentra Cáncer de Próstata y de éstos, 14% desarrollaron Adenocarcinoma de alto Grado, porcentaje importante para tener en cuenta, dado que dicho nivel de APE se considera globalmente dentro de límites aceptados por la literatura.

Otros estudios que se han publicado se describirán brevemente a continuación: Uno de los primeros fue publicado en 1997<sup>5</sup>, tuvo como objetivo determinar la tasa de detección de Cáncer en una población de hombres (n=332) en cuya tamización con niveles de APE el resultado fue entre 2.6 y 4.0 ng/ml con una próstata benigna al tacto. Se detectó Cáncer en 22%,

todos los casos fueron localizados. 81% fueron clasificados histopatológicamente gracias a su resección quirúrgica, de los cuales un 17% fueron tumores de bajo a moderado grado. Los autores plantean el uso del Porcentaje de APE libre para mejorar el valor predictivo positivo del marcador tumoral.

Dentro de un gran ensayo de tamización publicado en 2005<sup>6</sup> se encontró en el grupo de pacientes con APE entre 2.0 a 3.9 ng/ml (n=1552) una tasa de detección de Cáncer de Próstata de 21% (n=320). En este estudio se abarcó una cohorte total de 3446 con APE entre 2.0 y 10.0 ng/ml, 37% del total de Cáncer detectado se evidenció en los pacientes con APE normal. En cuanto al grado del tumor se evidenció que un 24% de los casos con APE entre 2.0 y 4.0 ng/ml tenía un puntaje de Gleason de 7 o más comparado con 33% en los pacientes en quienes se detectó Cáncer de Próstata con APE > 4 y < 10.0 ng/ml (P= 0.004). Llama la atención que se encontraron diferencias en cuanto a la edad de diagnóstico del cáncer en relación al APE, evidenciando casos de Cáncer de Próstata con APE normal principalmente en pacientes más jóvenes que además tenían un volumen prostático menor y habían desarrollado un tumor de bajo grado.

En ese mismo año fue publicado otro estudio retrospectivo en el que se revisaron 36.316 biopsias de próstata y se realizó una estadificación de acuerdo a los

**Tabla 1**

Relación del nivel de antígeno de próstata específico (APE) con la prevalencia de cáncer de próstata y enfermedad de algo grado

Nivel de APE (ng/ml)	No. de Hombres (n=2950)	Hombres con Cáncer de Próstata (n=449)	Hombres con Cáncer de Próstata de Alto Grado (n=67)	Sensibilidad	Especificidad
		<i>No. de hombres (%)</i>	<i>No. /total No. (%)</i>		
? 0.5	486	32 (6.6)	4/32 (12.5)	1.0	0.0
0.6-1.0	791	80 (10.1)	8/80 (10.0)	0.93	0.02
1.1-2.0	998	170 (17.0)	20/170 (11.8)	0.75	0.33
2.1-3.0	482	115 (23.9)	22/115 (19.1)	0.37	0.73
3.1-4.0	193	52 (26.9)	13/52 (25)	0.12	0.92

niveles de APE<sup>7</sup>. Se encontró que la incidencia de cáncer en pacientes con APE < 2.5 fue cercana al 20% y en el grupo de APE 2.5 a 4.0 ng/ml no se hallaron diferencias significativas con respecto al grupo de APE 4.0 a 10.0 ng/ml (27% vs 30% respectivamente). Estos resultados sugieren que un punto de corte de 4.0 ng/ml, al menos en ésta cohorte, es insuficiente para una detección apropiada del cáncer si se compara con los resultados en pacientes con APE anormal, por tanto los autores concluyen que un umbral de 2.5 ng/ml sería más adecuado para mejorar la tasa de diagnóstico de cáncer a la hora de decidir realizar una biopsia. Similares resultados se evidenciaron en un estudio publicado previamente en el que a 37 de 51 hombres (24.5%) con niveles de APE entre 2.5 y 4.0 ng/ml se les diagnosticó Cáncer de Próstata en la biopsia<sup>8</sup>.

En otro estudio publicado en 2005<sup>9</sup> un total de 171 hombres con niveles de APE entre 2.0 y 4.0 ng/ml fueron llevados a biopsia encontrando cáncer en 22.8% (n=39), de los cuales un puntaje Gleason de 6 o menos se halló en 69%, mientras que en 12 casos (30.8%) el puntaje Gleason fue de 7 o más. La parte interesante de éste estudio, es que sigue a los pacientes a los cuales se les realizó prostatectomía, los cuales fueron 29 de los 39 pacientes con cáncer (74%), de éste porcentaje sólo 4 pacientes (10%) tenían evidencia histopatológica de enfermedad avanzada con un puntaje Gleason de 7 o más.

En ése mismo volumen de *Urology*, resultados de otro estudio fueron publicados<sup>10</sup>, en el cual se incluyeron 297 pacientes con diagnóstico de cáncer y llevados a prostatectomía, comparando un grupo de 223 con APE preoperatorio entre 2.6 y 4.0 ng/ml y 74 pacientes con APE preoperatorio mayor de 4.0 ng/ml. Se analizaron variables relacionadas con los desenlaces patológicos de los especímenes prostáticos con cáncer: el estadio patológico, el volumen tumoral, el puntaje de Gleason, la tasa de cáncer posiblemente No significativa (volumen tumoral menor de 0.5 cm<sup>3</sup>, puntaje de Gleason menor de 7 y confinamiento al órgano), la tasa de cáncer posiblemente de rápida progresión (extensión extracapsular, puntaje Gleason de 8, 9 o 10) y la tasa de rápida progresión, además de variables demográficas como la edad y raza. Los resultados evidenciaron una tendencia hacia mejores hallazgos patológicos en aquellos con APE previo entre 2.6 y 4.0 ng/ml, sin embargo, no se arrojaron diferencias significativas en las variables evaluadas entre ambos grupos a excepción

del porcentaje de rápida progresión, 6% vs. 16% (p=0.01) para cada uno de los grupos respectivamente. Así mismo, se comparó la tasa de progresión del APE en ambos grupos encontrando una tendencia favorable - menor progresión en el seguimiento -, para aquellos con APE preoperatorio entre 2.6 y 4.0 aunque sin diferencia estadísticamente significativa (p=0.4). Los autores concluyen que la realización de biopsia de próstata en pacientes con niveles de APE entre 2.6 y 4.0 ng/ml puede detectar de forma más frecuente cáncer de próstata clínicamente significativo en un estadio temprano (confinado al órgano), lo que se traduciría en mejores resultados a largo plazo en éste grupo de pacientes.

En el año 2006 se publicó un estudio retrospectivo con similares variables<sup>11</sup> en el que se incluyeron 2896 hombres con diagnóstico de Cáncer de Próstata T1c con niveles de APE pre-biopsia entre 2.6 a 6.0 ng/ml. Se encontró que de éstos, 784 hombres tenían un APE entre 2.6 y 4.0 ng/ml y 2.112 hombres tenían niveles de APE entre 4.1 a 6.0 ng/ml. Se realizó un análisis multivariado ajustado por edad, raza, puntaje Gleason en la biopsia y año de la cirugía y se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el aumento en la tasa de extensión extraprostática (OR=1.53, IC95% 1.20-1.94 p=0.001) y en el puntaje Gleason de 7 o mayor (OR=1.42, IC95% 1.12-1.89 p=0.004) en el grupo de los pacientes con APE elevado (4.1-6.0 ng/ml) comparado con el grupo de APE normal (2.6-4.0 ng/ml); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los márgenes postquirúrgicos (p=0.02), la invasión a vesículas seminales (p=0.47) o el compromiso de nódulos linfáticos (p=0.90). Durante el seguimiento 3% (n=39) de los hombres con un leve incremento en el APE tuvieron recurrencia de la enfermedad comparado con un 2% (n=8) en el grupo de APE bajo. No se encontró una diferencia significativa en la progresión del APE entre ambos grupos, sin embargo se evidenció, tras ajustar los datos a diferentes características clínicas, una tendencia constante de peores desenlaces entre los hombres con un incremento leve del APE sin alcanzar significancia estadística (OR=1.48, IC95% 0.69-3.19 p=0.31). Similar al estudio anterior, los autores concluyen que hay una tendencia a obtener mejores desenlaces patológicos en pacientes con APE preoperatorio menor a 4 ng/ml en relación a pacientes con un APE preoperatorio ligeramente elevado (4.1-6.0 ng/ml) al menos en el

grupo de pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico T1c.

Un reciente estudio de biología celular planteó que las células cancerosas que expresan APE bajo (células Cáncer de Próstata APE<sup>-</sup>) comparadas con las que expresan APE elevado (APE<sup>+</sup>) pueden desarrollar tumores más agresivos y pueden ser la causa del Cáncer resistente a la castración<sup>12</sup>. Esta podría ser la respuesta al hecho de que algunos casos de cáncer, contrariamente a lo que se ha evidenciado, con niveles de APE bajos desarrollen tumores de alto grado y rápida progresión

## PARA DISCUTIR

En los pacientes con APE “normal” hay riesgo de desarrollar Cáncer de Próstata entre un 15% a un 25% de los casos, dependiendo de las series evaluadas, los cuales generalmente corresponden a tumores de riesgo bajo a intermedio, sin embargo, las formas histológicas de alto grado (puntaje Gleason > 7) aparecen hasta en un 15% de los cánceres diagnosticados en pacientes con APE preoperatorio menor a 4 ng/ml. Debido a que la gran mayoría de estudios fueron retrospectivos, basados en resultados de biopsias y con un seguimiento relativamente corto, no es posible reconocer fielmente el compromiso tumoral en cuanto a si es localizado, localmente avanzado o diseminado. No obstante algunos estudios que incluyen resultados posteriores a prostatectomía radical, a pesar de ser muestras pequeñas, indicarían que la mayoría de los casos de Cáncer de Próstata en pacientes con APE < 4 ng/ml corresponden a patologías con poca significancia clínica y una muy baja proporción desarrollan cáncer de alto grado. Así mismo, hay diferencia significativa en cuanto al aumento del compromiso extraprostático y el puntaje Gleason posterior a prostatectomía comparando hombres con APE elevado (4.0 a 10.0 ng/ml) en relación a hombres con APE bajo (2.6 a 4.0 ng/ml). Estos resultados indican un valor predictivo negativo para el punto de corte del APE de 4 ng/ml de 75% a 85%, en acuerdo con el estudio de Thompson et al.<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONES

La determinación de un umbral normal o anormal para el APE aún no es claro, para resolver el debate de establecer un punto de corte más bajo (p.e. 2.5 ng/ml) con el fin de favorecer la detección de cáncer de próstata en estadio temprano aún falta mayor y mejor evidencia para generar cambios en el ámbito clínico considerando

las repercusiones tanto en el paciente como en el sistema de salud del aumento en el diagnóstico de cáncer de próstata de riesgo bajo. Por otra parte, se encuentra la necesidad de optimización y desarrollo de mejores marcadores tumorales serológicos, tisulares y moleculares, con mejores características operativas, que permitan al Urólogo una decisión más válida, exacta y precisa, a la hora de tomar la decisión de llevar un paciente a biopsia prostática ahora y en el futuro cercano.

## REFERENCIAS

1. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 70-98
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013 Oct 6. pii: S0302-2838(13)01040-3
3. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009; 182: 2232-2241
4. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 27: 2239-2246
5. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 14: 1452-1455
6. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, Berger AP, Frauscher F, Bartsch G, et al. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: observation and clinical implications from Tyrol screening project. *Urology* 2005; 66: 1029-1033
7. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005; 65: 549-553
8. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/mL: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001; 165: 757-760
9. Kravchick S, Peled R, Dorfman D, Agulansky L, Ben-Dor D, Cytron S. Predictive criteria for prostate cancer detection in men with serum PSA concentration of 2.0 to 4.0 ng/mL. *Urology* 2005; 66: 542-546
10. Zhu H, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2.6 to 4.0 ng/mL associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: a preliminary analysis. *Urology* 2005; 66: 547-551
11. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI, et al. Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing radical prostatectomy with prostate specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. *J Urol* 2006; 176: 554-558
12. Qin J, Liu X, Laffin B, Chen X, Choy G, Jeter CR, et al. The PSA(-/lo) prostate cancer cell population harbors self-renewing long-term tumor-propagating cells that resist castration. *Cell Stem Cell* 2012; 4: 556-569