



NUEVOS ABORDAJES EN EL ESTUDIO DE LA PRÓSTATA

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la tercera neoplasia más frecuente en hombres en España, tras el cáncer de pulmón y colorrectal, constituyendo además la tercera causa de mortalidad por neoplasia. Para su detección se utilizan técnicas como la determinación en suero del antígeno prostático específico (PSA), tacto rectal, biopsias y pruebas de ultrasonido transrectal, así como algoritmos representados en diagramas de flujo para ayudar a la evaluación del paciente.

Desde hace más de 20 años el PSA ha sido considerado como la mejor herramienta, pero este antígeno puede elevarse también en otras situaciones como en la hiperplasia benigna de próstata y la prostatitis que son confirmadas mediante biopsia.

El problema de la utilización de ciertos algoritmos es su sensibilidad y especificidad, así como la generación innecesaria de pruebas complementarias.

Especialmente complicado es el manejo de valores de PSA en la denominada zona gris ("grey zone") con valores entre 2 y 10 ng/mL, de tal manera que sólo un 25-30% de pacientes identificados como de riesgo presentan resultados positivos en la biopsia. De ello se deduce que en un gran número de casos se realizan biopsias no necesarias que generan ansiedad en los pacientes e incrementan el gasto en el sistema sanitario.

Por el contrario, una dificultad añadida radica en que según estudios recientes pacientes con valores de PSA entre 2 y 4ng/ml, pueden tener cáncer de próstata en un 25% de los casos sin haberse recomendado la biopsia.

En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos y algoritmos que vamos a describir, entre ellos se encuentra un test diagnóstico en orina, no invasivo, destinado al estudio del gen PCA3 que puede predecir los resultados de la biopsia de forma más precisa que las pruebas que emplean el PSA, reduciendo las probabilidades de que se den falsos resultados positivos (FP). El método diagnóstico, basado en la reacción en cadena de la polimerasa, detecta la sobreexpresión de PCA3 (ARNm) en la orina.

2. PCA3 (PROSTATE CANCER ANTIGEN3)

2.1 . Introducción

El análisis del gen de cáncer de próstata 3 (PCA3) es un análisis genético basado en la reacción en cadena de la polimerasa y detecta la sobreexpresión de PCA3 (ARNm) en la orina. No es un sustituto del antígeno específico de la próstata (PSA). Es una herramienta adicional para ayudar a decidir si, en varones con sospecha de tener cáncer de próstata (CAP), es realmente necesaria la biopsia de próstata para diagnosticar el cáncer. El PCA3, a diferencia del PSA, es específico del cáncer de próstata. Esto significa que sólo es producido por las células del CAP y no está afectado por el tamaño de la próstata. Discrimina mejor que el PSA entre CAP y enfermedades prostáticas benignas no cancerosas como la hiperplasia benigna o la prostatitis. Por lo tanto, el PCA3 ofrece información muy útil, además del PSA, para decidir si la biopsia es realmente necesaria.

2.2. Técnica

La tecnología utiliza orina emitida del paciente tras estimulación prostática (masaje digital rectal). Se centrifuga la orina con el fin de separar las células presentes en la orina. El sedimento obtenido se utiliza para la detección del gen PCA3 mediante técnicas de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa de fluorescencia, PCR fluorescente).

La tecnología comercialmente se denomina “Progens-PCA3” y tiene patente de Gen-Probe .

2.3. Utilidad clínica

Según los resultados publicados por la Agencia de Evaluación de la Tecnología Sanitaria de Andalucía y publicados en abril de 2010 en las Actas Urológicas Españolas, este método no invasivo para la detección precoz de cáncer de próstata presenta aceptables índices de validez diagnóstica para poder usarla en el diagnóstico de cáncer de próstata y permitiría reducir de manera significativa el número de biopsias repetidas fundamentalmente en pacientes con niveles de PSA >3ng/ml.

En el citado estudio, la sensibilidad estuvo comprendida entre 46,9-82,3%; la especificidad osciló entre 56,3-89%; el valor predictivo positivo tuvo un rango de 59,4-97,4%; y el valor predictivo negativo entre 87,8-98%.

El test diagnóstico puede resultar especialmente útil para aquellos pacientes con cifras de PSA comprendidas entre 2 y 5ng/ml ya que la sensibilidad en este rango alcanza el 71% y la especificidad supera el 90%. Algunos autores postulan que esta llamada «zona gris» de la PSA puede ampliarse hasta los 15ng/ml.

También podría resultar de gran utilidad para discernir qué pacientes tienen que someterse a una repetición de biopsia y excluir aquellos que dejan de ser población de riesgo.

Recientes investigaciones han demostrado que el *score* (puntuación) de PCA3 sufre importantes modificaciones según el estadio clínico y el «score Gleason» (medida de la agresividad del cáncer obtenida a partir de la clasificación en grados de muestras de biopsia). Esto sugiere que futuras investigaciones deberían estar encaminadas a

determinar la potencial agresividad del cáncer de próstata en sujetos con valores elevados de PCA3 y a la estratificación de los pacientes según el volumen del tumor.

Otro aspecto a valorar previo a la decisión de su implantación generalizada junto con el rendimiento diagnóstico sería la comparación en términos económicos, por lo que sugerimos la necesidad de realización de evaluaciones económicas en este ámbito, combinado los datos de eficacia y costes.

2.4. Resultados

Un resultado con un score superior al punto de corte establecido en 35 se correlaciona con una mayor probabilidad de obtener una biopsia de próstata positiva.

Un score de PCA3 bajo indica una menor probabilidad de una biopsia positiva.

2.5. Muestra

Se requiere de 20 a 30 mL de una muestra de orina obtenida post tacto rectal.

3. VALORACIÓN DEL CAMBIO DE VALORES DE PSA

Con el fin de aumentar la sensibilidad y la especificidad de la determinación de PSA y evitar biopsias innecesarias o falsos negativos, se han desarrollado diversas estrategias de valoración entre las que destacan:

- **Velocidad de crecimiento de PSA (VcPSA).**

La utilidad de la observación de los incrementos anuales en la concentración de PSA (VcPSA) ha sido señalada por algunos autores como un buen factor de diferenciación entre el cáncer de próstata y la hiperplasia benigna de próstata, señalando como punto de corte 0.75 ng/mL/año

- **Densidad de PSA (dPSA).**

Se define como el índice resultante del cociente entre el PSA sérico y el volumen prostático obtenido mediante ecografía transrectal, situándose la línea de corte en valores de densidad superiores a 0.15 ng/mL.

- **Valor de referencia del cambio de PSA (VRC).**

Utiliza una compleja fórmula en la que interviene la variabilidad biológica de la PSA, tanto intraindividual (CVi) definida como fluctuación aleatoria alrededor de un punto de ajuste homeostática, como interindividual (CVg) o diferencia entre los puntos de ajuste homeostáticos de los individuos.

El VRC nos ofrece información sobre cual es el cambio mínimo necesario para que las diferencias entre dos resultados consecutivos de un individuo sean consideradas como clínicamente significativas. En éste caso también se recomienda un índice multiriesgo que incluya VcPSA y VRC. El estudio está en desarrollo [Rev Lab Clin. 2011;4(3):113-114]