

EL ANTIGENO PROSTATICO EN LA DETECCION PRECOZ DEL CARCINOMA EN LA PROSTATA

Dr. Francisco Durazo Quiroz
Director del Laboratorio Clínico del Hospital Mocel

Dr. Carlos García Irigoyen
Jefe de la Unidad de Urología del Hospital General de la Secretaría de Salud

INTRODUCCION

"El diagnóstico del carcinoma de la próstata en su estadio inicial constituye un problema aun no resuelto del todo, debido fundamentalmente a su principio frecuentemente asintomático, que puede pasar inadvertido al examen físico habitual; es por lo que ante una etiología todavía incierta, cualquier esfuerzo orientado a encontrar algún procedimiento que permita su reconocimiento en una etapa temprana, merece todo apoyo y entusiasmo".

Estas palabras representan el párrafo inicial de una comunicación sobre la evaluación de la fracción prostática de la fosfatasa ácida (FA), presentada por nosotros ante la sociedad mexicana de urología en el año de 1959 (1). Treinta y tres años después podemos afirmar con certeza que siguen teniendo actualidad, y no precisamente porque representen una área abandonada por los investigadores, todo lo contrario, las numerosas publicaciones así lo confirman, ya que el cáncer prostático (CP), es la segunda causa más común de muerte por cáncer en el hombre; y de los hallazgos en autopsias en sujetos mayores de cincuenta años, únicamente una tercera parte se habían manifestado clínicamente (2).

Desde que Kutscher y Wollberg en 1935 (3), demostraron la presencia de cantidades importantes de FA en el te-

jido prostático, y tres años después Gutman y Gutman (4), observaron que dicha enzima también se encontraba en las metástasis óseas del CP, y en la sangre en concentraciones muy importantes en los enfermos con metástasis; se inició una investigación intensiva de diversas sustancias utilizadas potencialmente para identificar a los pacientes con CP, o bien para su seguimiento; los líquidos estudiados incluyen al suero sanguíneo, la orina y el líquido prostático. En la diapositiva 1 se muestran los principales; únicamente los tres primeros han podido justificarse como marcadores tumorales del C.P. sin embargo los resultados obtenidos hasta entonces, no fueron lo suficientemente satisfactorios.

La utilización de la medida de la actividad de la FA, pronto se vio limitada debido a su pluralidad de origen, ya que fue identificada en otros tejidos normales: el bazo, el hígado, los riñones, los eritrocitos y las plaquetas; y Yam (5) demostró que estas fosfatasas eran capaces de hidrolizar los substratos que se creía eran específicos para la enzima prostática.

Un nuevo intento por aumentar su especificidad surgió en 1953 con Abdul-Fadi y King, quienes demostraron que el tartrato inhibía a la enzima de origen prostático, y basados en esta observación, Fishman y Lerner logra-

ron medir exclusivamente la fracción prostática (6).

En una evaluación realizada por nosotros en sesenta y nueve pacientes, se puede apreciar que se tuvo una diferencia significativa entre los grupos sin cáncer, y los grupos con cáncer en diferentes estadios (1), utilizando el procedimiento de Fishman-Lerner.

Sin embargo a pesar de este adelanto significativo, todavía no se lograba aumentar su sensibilidad para lograr una detección temprana.

Las investigaciones continuaron en forma exhaustiva, y lograron demostrar la especificidad inmunoquímica de la FA prostática (7).

Posteriormente hubo necesidad de trabajar árdamente para purificar este antígeno, y así lograr producir anticuerpos específicos, que dieron pie al advenimiento de numerosos métodos inmunológicos, que permitieron medir cantidades de la enzima prostática del orden del nanogramo.

Los primeros procedimientos emplearon un marcador radioactivo el I-125, con doble anticuerpo, y posteriormente un marcador enzimático en fase sólida (8).

Fair de la Universidad de Washington, demuestra con claridad en treinta y un pacientes, que no hay diferencia en los resultados obtenidos con el método enzimático y el radioinmunoanálisis (9).

La baja sensibilidad para detectar la enfermedad en estadios iniciales, y un número significativo de resultados falsos positivos en pacientes con hiperplasia benigna (10), demostraron que a pesar de los avances tecnológicos, no se lograba hacer de la FA el marcador ideal.

Nuevos intentos encaminados a identificar las diferentes isozimas de la FA hicieron renacer nuevas esperan-

GRUPO	DIAGNOSTICO	Nº DE CASOS	MEDIA		DEVIACION ESTADISTICA	VARIANZA
			IND. PROST.	IND. TOTAL		
I	normales	10	149	10	0.508	0.25827
II	prostatitis	7	118	14	10.59	0.75700
III	hipertrofia benigna.	14	180	21	0.457	0.20430
IV	carcinoma	12	594	247	8.710	0.1003
V	carcinoma metastático	12	147	888	3.028	110.06
VI	carcinoma en tratamiento	14	199	198	1.199	5545
TOTAL		60				

Fig. 2

zas (11), Sun y col., (12) demostraron el incremento de la isozima N.º 2 en pacientes con CP, y también de la isozima N.º 3 cuando había metástasis, y

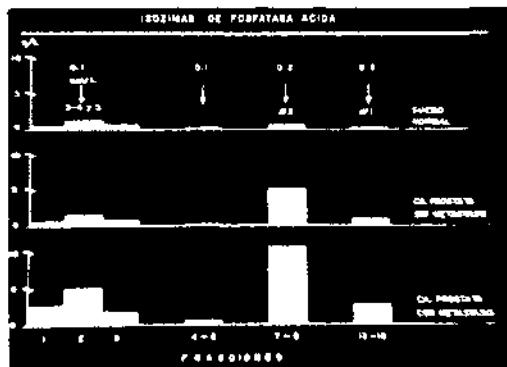


Fig. 3

concluyeron que aunque los métodos inmunológicos son más sensibles, no necesariamente son más específicos.

En 1977 R. D. Feld y D. L. Witte, comunicaron la presencia de la isozima BB de la creatina-fosfocinasa en el suero de pacientes con CP a partir de entonces se sucedieron algunas publicaciones basadas en la alta concentración de dicha isozima en la próstata y en el líquido seminal; lo que hizo pensar que constituiría un buen parámetro para la detección precoz del CP (13).

El esfuerzo desarrollado en los últimos años para identificar nuevos marcadores ha sido considerable, sin embargo ninguno había logrado exhibir las características del marcador ideal, entre otras la especificidad celular y de órgano, de manera que al ser liberado a la circulación, o a otros medios biológicos de fácil acceso, pudiera ser fácilmente identificable en estadios tempranos.

Wang y col. en 1980 (14) aislaron de las células epiteliales de los acini y ductos prostáticos, así como del semen una glicoproteína con peso molecular de 33 M.D. y un punto isoeléctrico entre 6.8 y 7.5 al cual le dieron el

nombre de antígeno prostático específico (APE) (Fig. 5). Dicha proteína es altamente inmunogénica y bioquímica e inmunológicamente es distinta de la fracción prostática de la FA. Su actividad fisiológica es desconocida; y se han desarrollado anticuerpos monoclonales para su detección en el suero sanguíneo de los pacientes con enfermedad prostática (15), y como marcador específico del adenocarcinoma de la próstata, en estudios inmunohistoquímicos, particularmente cuando se busca el primario de una metástasis pobremente diferenciada (16).

Con el objetivo de determinar el grado de elevación del APE en pacientes con hipertrofia prostática benigna (HPB), e identificar la magnitud de su elevación en pacientes con CP se decidió estudiar un grupo de pacientes del servicio de urología "Aquilino Villanueva" del Hospital General de México de la Secretaría de salud.

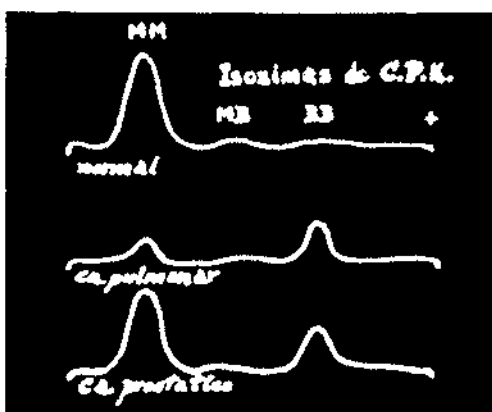


Fig. 4

Fig. 5

ANTIGENO PROSTATICO	
PESO MOLECULAR	33 000
PUNTO ISOELECTRICO	6.8 - 7.5
SUBUNIDAD PEPTIDO	MONOMERO
CARBONHIDRATO	93 %
N-TERMINAL	7 %
	ISOLEUCINA

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron cien pacientes con HPB internados para someterse a tratamiento quirúrgico, bien por resección transuretral y/o prostatectomía abierta. Se incluyeron en el estudio pacientes con edades comprendidas entre 45 y 85 años (Fig. 6). El diagnóstico fue establecido por tacto rectal y endoscopia. Se excluyeron del estudio a los enfermos con sospecha de CP así como a los que por algún motivo no fueron sometidos a cirugía, o bien no se contó con el espécimen para estudio histológico.

A todos los enfermos además de la valoración preoperatoria se les tomó una muestra de sangre para la determinación del APE, previa ausencia de manipulación rectal o endoscopia se-

tenta y dos horas antes. La determinación del APE se llevó a cabo por el método inmunoenzimático TANDEM de la compañía Hybritech.

SERVICIO DE UROLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

100 PACIENTES (45 - 85 AÑOS)
 HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA
 EXPLORACION FISICA - ENDOSCOPICA
 DIAGNOSTICO POST - OPERATORIO

Fig. 6

RESULTADOS

Si consideramos una cifra normal de corte de 10 ng/ml como sugiere el Roswell Park Memorial Institute, 81 casos confirmados como hiperplasia presentaron valores inferiores a 10 ng/ml; 56 < 4 ng/ml y 25 entre 4 y 10 ng/ml. Los doce casos restantes correspondieron a tres pacientes con absesos agregados, y un paciente con infarto prostáti-

Antígeno Prostático (ng/ml)	HIPERPLASIA BENIGNA	SARCOMA	HIPERTROFIA PROSTATICA	HIPERPLASIA + SARCOMA
0 - 10	76	1		
10 - 20	12	2		
20 - 30		1	2	
30 - 40				1
40 - 50				
50 - 60		1		
60 - 70				
70 - 80		2		
80 - 90	1		1	
90 - 100				
TOTAL	88	6	3	1

Fig. 7

co. En siete casos se pudo demostrar la presencia de un carcinoma oculto, uno de ellos con cifra de 5.6 ng/ml, los demás arrojaron valores superiores a 10 ng/ml. (Fig. 7 y 8).

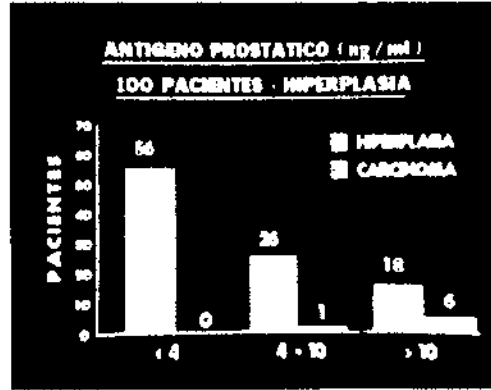


Fig. 8

La correlación entre el grado de hiperplasia y la concentración del APE, arrojó una mediana de 3.40 para el valor de APE y $p=0.0006$, mostró un valor estadísticamente no significativo.

En el grupo de pacientes estudiados se determinó la sensibilidad y especificidad para el APE: 0.22 para el valor predictivo positivo y 0.99 para el valor predictivo negativo.

Para ilustrar el valor del APE en el seguimiento de los pacientes con carcinoma una vez iniciado el tratamiento, se tomó un caso como modelo (Fig. 9).

DISCUSION

En la serie de cien pacientes estudiados se confirmó el diagnóstico de HPB en noventa y tres. Cincuenta y cuatro (58%) presentaron cifras inferiores a 4 ng/ml. Veintidós entre 4.4 y 10 ng/ml., y en los diez y siete restantes valores superiores a 10 ng/ml.

En la totalidad del grupo estudiado

G. G. D. (65 AÑOS)

ANTIGENO PROSTATICO (ng/ml)

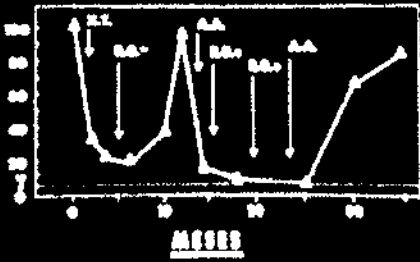


Fig. 9

se obtuvieron valores de APE superiores a 10 ng/ml en veinticuatro pacientes; en siete se confirmó el diagnóstico de carcinoma oculto (29%); en tres casos se encontró además de la HPB prostatitis aguda con abscesos (12.5%); y en un caso se demostró infarto prostático agregado (4.1%); en los trece casos restantes (55.5%) se identificó únicamente HPB.

Se puede concluir qué tomando como cifra de corte 10 ng/ml para el límite superior normal, según los valores obtenidos en el presente estudio,

se obtuvieron 16% de resultados falsos positivos. De los siete casos con diagnóstico de carcinoma prostático, únicamente uno presentó una cifra inferior a 10 ng/ml (5.6).

Los resultados obtenidos apoyan la utilidad de la determinación del APE en la detección temprana del CP, ya que aun cifras inferiores a 10 ng/ml pueden corresponder a un carcinoma oculto (estadios A1 y A2). Asimismo se demuestra su correlación con la evolución del tumor una vez instituido el tratamiento, y su utilidad en el seguimiento de los pacientes con carcinoma avanzado, además de su valor como indicador de recurrencia tumoral en pacientes sometidos a prostatectomía radical.

En los casos con enfermedad prostática benigna que presenten valores de APE inferiores a 10 ng/ml, se demuestra la exclusión de un carcinoma oculto en el 99% de los casos.

Consideramos que el urólogo tiene en el APE un parámetro extraordinariamente valioso que aunado al examen físico y al estudio ultrasonográfico, representan una herramienta que le permite una detección del carcinoma en estadios tempranos.

BIBLIOGRAFIA

1. VILLANUEVA, A., DURAZO F.Q. y JIMENEZ D. "Valoración de la determinación de la fosfatasa ácida en suero sanguíneo - Comunicación preliminar". Rev. Mex. Urolog. 17-2 Marzo-Abril 1959.
2. RICH A.R. "On the frequency of occurrence of occult carcinoma of prostate" J. of Urolog. 33: 215-1935.
3. KUTSCHER W. y WOLBERG H. "Prostate Phosphatase" ztscher F. Physiol. Chem. 236; 237-240-1935.
4. GUTMAN A.B. Y GUTMAN E.B. "An acid phosphatase occurring in serum of patients with metastasing carcinoma of prostate gland", J. Clin. Investig. 17: 473-478-1938.

5. YAM L.T. "Clinical significance of the human acid phosphatases, a review". Am. J. Med. 56: 604, 1974.
6. FISHMAN W.H. Y LERNER F.A. "A method for estimating serum acid phosphatase of prostatic origin". J. Biol. chem. 200-89-97-1953.
7. SHULMAN S. et. Al. "The detection of prostatic acid phosphatase by antibody reactions in gel diffusion". J. Immunolog. 93: 474-480. 1984.
8. FOTI A.G., COOPER J.F. Y HERSCHMAN H. et. Al. "Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serun prostatic acid phosphase" New Engl. J. Med. 297; 1357-1361-1977.
9. FAIR W. S. CLIN N. Am 62 (6) 1085-99-1982.
10. FLEISCHMAN et. Al. "The S. Clin of N. Am. 62 (6) 1085-99-1982.
11. MERCER D.W. Clin Chem. 23: 653-658-April-1977.
12. SUN TSIEH et. Al. "Clinical applicability of acid phosphatase isoenzyme assay" Clin. Chem. 27/16-1742-44-1981.
13. FELD R.D. Y WHITTE D.L. "Presence of creatin kinose BB isoenzyme in some patients with prostate carcinoma". Clin Chem. 23: 1930-2-1977.
14. WANG M.D. - VALENZUELA L.A. - MURPHY G.P. y CHU T.M. "Purification of a human prostate specific antigen". Investig. Urolog. 17: 159-163-1980.
15. KURIYAMA M. et. Al. "Quantitation of prostate specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay". Can. Res 40-4658-4662-Dic.-1980.
16. NADJI M. - TABEL S.Z., CASTRO A., CHU T.M., MURPHY G.P., WANG M.C. Y MORALES A. R. "Prostatic specific antigen; an immunohistologic marker for prostatic neoplasms". Cancer 48: 1229-1981.