

DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PRÓSTATA: CONTROVERSIAS Y RECOMENDACIONES ACTUALES

EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER: CONTROVERSIES AND CURRENT RECOMMENDATIONS

DR. CHRISTIAN RAMOS (1), DR. JUAN FULLÁ O., MSc. (1) (2), DR. ALEJANDRO MERCADO C., PHD (1) (3)

(1) Departamento de Urología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Servicio de Urología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

(3) Servicio de Urología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Email: cramos@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El cáncer a la próstata es un serio problema de salud en el mundo occidental. Es el cáncer más común en hombres luego del cáncer a la piel, estimándose que uno de cada seis hombres desarrollará la enfermedad en el transcurso de su vida. Corresponde a la segunda causa de muerte en hombres mayores de 50 años después del cáncer de pulmón. En Chile, la mortalidad por cáncer de próstata ha ido en aumento durante los últimos años, alcanzando una tasa de 20.9 por 100000 en el año 2009 y ocupa el segundo lugar en las causas de muerte por cáncer en el hombre.

Las herramientas con que se dispone para detectar precozmente la enfermedad son el tacto rectal (TR) y el antígeno prostático específico (APE), pero en el último tiempo se han estudiado una serie de nuevos marcadores como el PCA3, el pro-APE, TMPRSS2-ERG, 4K Score, SelectMDx®, ConfirmMDx® y ExoDx®. Algunos ya se encuentran en una fase inicial de uso clínico y pretenden aumentar la especificidad, especialmente en el diagnóstico de tumores más agresivos.

Existe suficiente evidencia que la detección precoz de cáncer de próstata disminuye la mortalidad, ya que se cuenta con tratamiento efectivos para la enfermedad diagnosticada en etapas tempranas. El desafío está en encontrar nuevos marcadores que permitan identificar aquellos hombres que se encuentren en mayor riesgo, evitando así procedimientos innecesarios.

Palabras clave: Cáncer de próstata, detección precoz, marcadores.

SUMMARY

Prostate Cancer is a serious health problem in the western world. It is the most common cancer in men after cancer of the skin, estimated that one in six men will develop the disease in the course of his life. Corresponds to the second cause of death in men older than 50 years after lung cancer. In Chile, mortality from prostate cancer has been increasing in recent years reaching a rate of 20.9 per 100,000 in 2009 and ranks second in the causes of cancer death in men.

The tools available to detect the early disease early are the digital rectal examination (DRE) and prostate specific antigen (PSA), but recently a series of new markers such as PCA3, pro-PSA, TMPRSS2-ERG, 4K Score, Select MDX and Exo Dx. Some are already in an initial phase of clinical use and aim to increase specificity, especially in the diagnosis of more aggressive tumors.

There is sufficient evidence that the early detection of prostate cancer reduces mortality, since effective treatment is available for the disease diagnosed in the early stages. The challenge is to find new markers to identify those men who are at greater risk, thus avoiding unnecessary procedures.

Key words: Prostate cancer, early detection, markers.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El cáncer de próstata representa un grave problema de salud en el mundo occidental. En Estados Unidos (EE.UU.) es el cáncer más común en hombres luego del cáncer de piel. Se estima que a uno de cada seis hombres se le diagnosticará la enfermedad en el transcurso de la vida (1). En EE.UU. en el año 2014 se diagnosticaron 172258 nuevos casos y fallecieron 28343 (2), siendo la segunda causa de muerte en hombres mayores de 50 años luego del cáncer de pulmón. En Europa, en el año 2012, se diagnosticaron 399964 nuevos casos y 92247 pacientes fallecieron por cáncer de próstata (3). En Chile, la mortalidad por cáncer de próstata ha ido aumentando progresivamente durante los últimos años llegando a una tasa de 23 por cien mil en el año 2012, ocupando el segundo lugar en las causas de muerte por cáncer en hombres (luego de cáncer gástrico), siendo responsable de 2045 muertes cada año (4).

Por la elevada incidencia e importante mortalidad, su prevención primaria constituye uno de los principales retos sanitarios, para reducir los impactos personales, sociales y económicos que conlleva (5). El cáncer de próstata se presenta principalmente en hombres mayores; cerca de dos tercios de los casos se presentan a partir de los 65 años y es raro antes de los 40 años. La edad promedio al momento del diagnóstico es 67 años (1). Entre los factores que influyen de manera más importante en la supervivencia de los pacientes, se encuentran el grado de extensión tumoral y el momento en el cual se realiza el diagnóstico (1). De este hecho se deduce la importancia de un diagnóstico precoz.

A través de un método de tamizaje adecuado, se pueden pesquisar precozmente a los hombres que padecen de un cáncer prostático localmente agresivo, reduciendo sustancialmente su morbilidad y mortalidad (1). Debido a que en ningún país se cuenta con los recursos suficientes para cubrir todas las necesidades sanitarias, se hace imprescindible comprender los elementos que inciden en las estimaciones del costo de las enfermedades, de modo que se pueda disponer de la información adecuada para decidir si se debe invertir o no en sistemas y programas de detección precoz. Esto es particularmente importante en el cáncer de próstata, no solamente por ser el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres, sino por los beneficios que pueden ofrecer su detección precoz y su oportuno tratamiento. No obstante, la efectividad de la detección temprana en la reducción de la mortalidad asociada con el cáncer de próstata es aún tema de debate (6,7), principalmente por el riesgo de sobre diagnóstico y sobre tratamiento.

Factores de riesgo

La edad, historia familiar y la raza son los factores asociados a una mayor probabilidad de sufrir de cáncer de próstata. El

riesgo es de 15%, es decir uno de cada seis hombres desarrollará la enfermedad en el transcurso de su vida.

Se estima por otra parte, que más del 10% de los casos son debidos a factores genéticos de alto riesgo heredados o genes de susceptibilidad para cáncer de próstata. El riesgo aumenta mientras más familiares hayan tenido la enfermedad, especialmente si han sido diagnosticados a temprana edad. El antecedente de cáncer de mama y/u ovario en madre o hermana igualmente confiere una condición de mayor riesgo. Han sido descritas al menos 34 mutaciones de genes reparadores del DNA asociados una condición de mayor riesgo. Portadores de mutaciones BRCA 1 tienen un riesgo 3.8 veces mayor de desarrollar cáncer de próstata antes de los 65 años y para los portadores de mutaciones BRCA 2 esta posibilidad se eleva al 7.3%. La versión 2017 de las guías NCCN incluye la determinación de BRCA 1 y 2 en la evaluación inicial.

Se ha reportado también que los portadores de la mutación del Síndrome de Lynch, conocido porque predispone a cáncer colorrectal, gastrointestinal alto, ovárico y de tracto urinario superior, tienen un riesgo 3.2 veces mayor de desarrollar cáncer de próstata (7).

HERRAMIENTAS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ

Las dos principales herramientas con las cuales contamos hoy en día para la detección precoz del cáncer de próstata son el tacto rectal (TR) y el antígeno prostático específico (APE). Sin embargo, durante los últimos años se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos como complemento a los ya existentes, entre los cuales se encuentran marcadores séricos como subformas y derivados del APE, y marcadores urinarios como son el PCA3, TMPRSS2, Select MDX y Exo DX (8-11).

Tacto rectal (TR)

Previo a la utilización del APE como método de tamizaje del cáncer de próstata, el TR constituía la única herramienta para su diagnóstico de forma precoz. Su principal limitación radica en su subjetividad y muchos detractores del tamizaje argumentan que la gran mayoría de los cánceres nunca serán palpables. Para el mundo urológico, el TR posee un rol importante en la detección precoz del cáncer de próstata y así lo demuestran varios trabajos publicados durante los últimos diez años. Okotie y cols estudiaron un grupo de 2233 pacientes con cáncer de próstata, quienes habían participado en un programa de tamizaje entre los años 1989 y 2001 (12). De ellos, el 13.5% (n=303) fueron detectados solamente por presentar un TR sospechoso. Es importante destacar que alrededor de un 20% de dichos pacientes presentaron características de tumores agresivos. En el año 2008, Gosselaar y cols estudiaron el rol del TR en aquellos pacientes que forman

parte del Estudio Europeo de Tamizaje para el Cáncer de Próstata (EETCP) (13). Los autores concluyen que en aquellos hombres sometidos a una primera biopsia prostática por presentar un APE >3ng/ml, el presentar el hallazgo de un TR sospechoso eleva el valor predictivo positivo para la detección de cáncer de próstata.

Tanto las guías clínicas europeas y americanas recomiendan la realización del TR basándose en que alrededor de un 18% de los casos de cáncer prostático se detectan solamente por un TR alterado y que sería un importante predictor de la presencia de un cáncer más agresivo (puntaje de Gleason >7) (14).

Antígeno Prostático Específico (APE)

También conocido como calicreína humana 3 (hK3), el APE fue identificado por primera vez por Hara y cols en 1971. Corresponde a una glicoproteína de 34 kDa formada por 237 aminoácidos. Se sintetiza a partir de una molécula precursora inactiva llamada pre-pro-APE. Alrededor de un 70-90% del APE que pasa al suero se encuentra unido a inhibidores de proteasa y por lo tanto es llamado "APE-complejo" (C-APE). El APE restante (20-30%) es considerado APE "libre" (APE-L), es sintetizado preferentemente en la zona transicional de la próstata y consta de tres isoformas principales: el Pro-APE cuyos niveles se incrementan en los casos de cáncer de próstata; el B-APE que es considerado una isoforma menor del APE y se asocia a la presencia de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB); y el I-APE que corresponde a una forma inactiva de APE, cuyos niveles disminuyen con el cáncer (15,16).

Para su uso adecuado en la práctica clínica es importante conocer las variaciones fisiopatológicas en sus niveles, los cuales aumentan con la edad, la hipertrofia benigna, el cáncer de próstata y los procesos inflamatorios como la prostatitis. La dificultad principal radica en establecer el umbral a partir del cual es necesario someter al paciente a una biopsia prostática, dado el mayor riesgo de padecer un cáncer de próstata. A pesar de que los datos actuales no permiten establecer un valor puntual que logre el balance perfecto entre sensibilidad y especificidad para poder indicar una biopsia prostática, clásicamente el punto de corte establecido es de 4ng/mL, sin embargo estudios sugieren bajar dicho punto de corte y adaptarlo según edad (1).

Estudios sugieren que aquellos hombres que tienen un nivel de APE por sobre la mediana para su edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata y de morir de la enfermedad décadas más adelante. La mediana de APE en los 30's es 0.5ng/mL; en los 40's es 0.7ng/mL; en los 50's 0.9ng/mL; en los 60's 1.3ng/mL; en los 70's 1.7ng/mL y en los 80's 2.1ng/mL (17-19). De aquí la importancia para algunos

de tener una evaluación de riesgo basal a los 40 años.

Los autores de este artículo también recomiendan tener en mente y hacer uso de otros parámetros derivados del APE, como lo son su velocidad de aumento (sospechoso cuando aumenta más de 0.75ng/mL/año en pacientes en rango de 4-10ng/mL o más de 0.35ng/mL/año en pacientes con APE en rango menor a 4ng/mL), densidad de APE total (que relaciona APE total con el volumen prostático, siendo sospechosa una densidad mayor a 0.15ng/mL/cc en pacientes con APE total entre 4-10ng/mL) y la fracción libre de PSA total (mientras más baja se considera, mayor probabilidad de cáncer, siendo indicada la biopsia habitualmente con APE L/T menores a 10-15%).

BENEFICIOS Y CONTROVERSIAS DEL TAMIZAJE PARA CÁNCER DE PRÓSTATA

A partir del año 1992 se lleva a cabo el Estudio Europeo de Tamizaje para el Cáncer de Próstata (EETCP). En total, se reclutaron 182160 hombres con edades entre 50 y 74 años de ocho países. Los participantes fueron randomizados en un grupo de tamizaje a quienes se les ofreció medir los niveles de APE cada cuatro años, siendo indicada una biopsia en aquellos con APE mayor a 3ng/ml y otro grupo control, quienes no fueron tamizados. Se evaluó la mortalidad en ambos grupos con un seguimiento promedio de nueve años. Los resultados mostraron que la incidencia acumulada en el grupo tamizado fue de 8.2% y en el grupo control de 4.8%, lo que se traduce en una reducción de hasta un 20% en la mortalidad por cáncer de próstata (20,21). Una actualización de este estudio publicada en marzo de 2012 mostró que a once años de seguimiento la reducción en el riesgo de morir por cáncer de próstata en el grupo tamizado fue de 21%. Concluye que luego de dos años de seguimiento adicional se consolidan los hallazgos previos de que el tamizaje con APE reduce la mortalidad por cáncer de próstata (22).

Desde el año 1993 se llevó a cabo en la región del Tirol (Austria) un estudio de tamizaje. El objetivo de dicho estudio consistió en evaluar el impacto del uso del APE en un tamizaje gratuito ofrecido a la población de Tirol, comparando los resultados obtenidos con el resto de la población austriaca. Se incluyeron a hombres entre 45 y 75 años de los cuales el 86.6% acudieron a control de tamizaje al menos una vez durante los diez años que duró la investigación. Como resultado y a lo largo de la incorporación del programa de tamizaje, se observó un cambio epidemiológico en los pacientes con cáncer de próstata, existiendo un desplazamiento hacia la detección de cánceres en etapas precoces. Es así como en el Tirol, hubo una reducción de la mortalidad en relación con 1986-1990 del 54% (95% IC 34-69%), en comparación con el resto de Austria que fue del 29% (95% IC 22-35%) (7,23).

Otro estudio importante con respecto al tamizaje mediante el uso de APE es el estudio de Göteborg, el cual se lleva a cabo desde el año 2004 en Suecia. En total se incluyeron 20000 hombres nacidos entre 1930 y 1944, quienes fueron randomizados en dos grupos; un grupo sometido a tamizaje y otro control. El tamizaje se realizó cada dos años, utilizando puntos de corte para indicación de biopsia progresivamente menores, el 93% cumplió con indicación de biopsia y 77% tuvo 14 años de seguimiento. Dentro de los resultados se destaca que la incidencia acumulada de cáncer de próstata fue de 12.7% en el grupo sometido a tamizaje y de 8.2% en el grupo control (HR=1.64; $p < 0.0001$). Se describe un 44% de disminución de mortalidad y un 41% de disminución en enfermedad avanzada en la población tamizada. En ese mismo sentido los tumores detectados en el grupo de tamizaje fueron clínicamente menos agresivos. El número de pacientes con metástasis o con niveles de APE > 100 ng/mL fue 12 veces mayor en el grupo control ($p = 0.003$), y al evaluar el riesgo de morir por cáncer este es significativamente menor en el grupo de tamizaje (HR=0.56; $p = 0.02$) (24).

En mayo de 2012 el *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)* se manifestó en contra de utilizar el APE como método de tamizaje, argumentando que existiría un grado de certeza moderado o alto de que no tendría un beneficio neto o que los riesgos sobrepasarían a los beneficios, esto causó gran impacto en la comunidad urológica mundial (25). Dicha fuerza de trabajo basó su recomendación principalmente en datos obtenidos a partir del conocido estudio americano PLCO (próstata, pulmón, colon, ovario) que pretendió evaluar el impacto del tamizaje sobre la mortalidad de los tumores señalados. En próstata, sus resultados no demostraban una disminución en la mortalidad y el uso del APE llevaba a un excesivo sobrediagnóstico y sobretratamiento de cánceres que pudiesen considerarse indolentes desde el punto de vista histopatológico. Esto se tradujo en menos tamizaje, menor número de biopsias prostáticas, menos cánceres curables diagnosticados y una mayor proporción de cánceres diagnosticados en etapas más avanzadas. Proyecciones sugerían que si se hubiese detenido el tamizaje en 2012, el número de casos de enfermedad metastásica en el año 2015 habría sido el mismo que en la era pre APE (7).

En la opinión de los autores y en base a las recomendaciones de las sociedades urológicas más importantes a nivel mundial, como son la americana y la europea, creemos que el APE posee una utilidad innegable como método de tamizaje para la detección precoz del cáncer de próstata. Toda la evidencia a favor de su uso proviene de registros tanto norteamericanos como de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En EE.UU., el porcentaje de pacientes que se presentan con un cáncer de próstata en etapas avanzadas al momento del diagnóstico, ha

disminuido un 75% desde la implementación del APE. Similares datos se desprenden a partir del estudio europeo en que se mostró una reducción de un 40% de pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada (7).

Si se observa el registro de cáncer estadounidense, desde la introducción del APE y hasta octubre del año 2008, las muertes por cáncer de próstata disminuyeron en un 37%, siendo dicha disminución mayor que en cualquier otro cáncer, ya sea en mujeres u hombres (7).

Lo anterior, sumado a serios cuestionamientos al estudio PLCO basados en que análisis posteriores los datos evidenciaron una alta contaminación de la rama control (casi el 90% de los sujetos asignados a la rama de los controles habían tenido tamizaje con APE) llevaron a que la USPSTF revisara su recomendación del 2012 y emitiera en abril de 2017 un nuevo borrador sugiriendo discutir los pro y contras del tamizaje con los pacientes entre 55 y 69 años (nivel de recomendación C), desaconsejando por otro lado realizar tamizajes en hombres de 70 o más años (nivel de recomendación D). Esto es mejor, pero no suficiente (7).

NUEVOS MARCADORES

Pro-APE (PHI®, prostate health index)

El pro-APE se produce a partir de una molécula precursora inactiva llamada pre-pro-APE, la cual durante su secreción, libera un péptido señal, dando paso a la liberación del (-7) pro-APE, el cual contiene una secuencia líder de siete aminoácidos. Inmediatamente luego de su liberación al lumen prostático, esta secuencia líder es removida gracias a la acción de la hK-2 y hK-4 dando lugar a la formación del la APE activo. A través de este proceso de liberación de la secuencia líder, se obtienen isoformas truncadas de pro-APE conocidas como (-2), (-4), y (-5) proAPE (26). Recientemente Catalona y cols publicaron un artículo en el cual evaluaron la relación entre (-2) pro-APE y CaP, utilizando una fórmula matemática (PHI=Prostate Health Index) en la cual se incluye el APE y su fracción libre. Los autores concluyeron que la incorporación del (-2) pro-APE contribuiría a disminuir el número de biopsias prostáticas innecesarias en hombres mayores de 50 años, sin un tacto rectal sospechoso y que presenten niveles de APE entre 2-10ng/mL (15). Esto no se encuentra disponible en Chile.

PCA3

El PCA3 (gen 3 del cáncer de próstata) corresponde a un RNA mensajero que se transcribe a partir de un gen que solamente se expresa a nivel prostático, aumentando su expresión hasta 100 veces en tejido prostático tumoral. Su uso para la detección del cáncer prostático fue descrito por primera vez el año 1999 por Bussemakers y cols (27,28). A diferencia del APE,

el PCA3 no se correlaciona con el tamaño de la próstata, manteniendo sus niveles constantes a medida que aumenta el volumen prostático (29). El PCA3 es medido en orina, la cual es recolectada tras un tacto rectal extendido (11,29,30).

En septiembre del año 2010 el departamento de urología de Clínica Las Condes llevó a cabo la primera experiencia realizada en Latinoamérica con respecto al uso del PCA3 (31). Los resultados obtenidos y posteriormente publicados fueron comparables a los reportados a nivel internacional. La medición de PCA3 mostró una alta especificidad (82%) y se concluye que la principal utilidad del PCA3 como marcador de cáncer de próstata, sería en aquellos pacientes con el antecedente de una o más biopsias previas negativas.

En febrero de 2012 el test de PCA3 fue aprobado por la FDA para ser utilizado como ayuda para la decisión de biopsia en hombres mayores de 50 años con una o más biopsias prostáticas negativas (7).

Lamentablemente este marcador ya no se encuentra disponible en Chile.

TMPRSS-2-ERG

TMPRSS-2 es un producto derivado de la fusión del gen TMPRSS-2 con el factor de transcripción ERG. Dicho producto, corresponde a una serino proteasa transmembrana tipo II que se expresa de forma normal en el epitelio prostático y ha sido involucrada en procesos patológicos como el cáncer de próstata, sin embargo, su función biológica es aún desconocida. Esta proteína tiene un 100% de especificidad para detectar el cáncer de próstata y puede identificarse en lesiones como la neoplasia intraepitelial. La presencia de TMPRSS-2-ERG en la orina puede indicar la presencia de un tumor de próstata aun en presencia de una biopsias negativa. De acuerdo a varios estudios, los pacientes con cáncer de próstata que presentan dicha fusión poseen un cáncer con un comportamiento más agresivo y por lo tanto, tienen peor pronóstico, sin embargo, existen otros trabajos que no confirman dicha hipótesis (32,33).

La combinación de TMPRSS-2-ERG con otros parámetros clínicos pueden tener un valor diagnóstico mayor. En este aspecto, Tomlins et al. diseñaron y validaron modelos de regresión logística basados en TMPRSS-2-ERG, APE y PCA3, creando un score conocido como *Mi Prostate score* (MiPS). Los autores concluyeron que la incorporación del modelo MiPS tuvo un valor significativamente mayor de AUC que los modelos que sólo incluían PCA3 y APE (AUC 0.751; $p < 0.001$) (34).

El TMPRSS-2-ERG no se encuentra disponible en Chile para su aplicación en la práctica clínica.

4 K Score

Se trata de un examen de sangre que mide los niveles de cuatro calicreínas: APE total, APE libre, APE intacto y calicreína humana 2 (hK2). Estos valores se incorporan en un algoritmo que además incluye variables clínicas como la edad, historia de biopsias previas y hallazgos del tacto rectal para entregar la probabilidad de tener un cáncer de próstata agresivo. Está sugerido para pacientes con sospecha de malignidad basada en APE elevado o tacto rectal sospechoso. Algunos estudios indican que permitiría evitar biopsias innecesarias sin comprometer el diagnóstico de tumores clínicamente significativos (34).

Este examen puede ser solicitado a pacientes en Chile, pero el procesamiento de la muestra sigue siendo centralizado en EE.UU., lo que implica un elevado costo para el paciente.

SelectMDx®

Es un marcador urinario que mide la presencia del mRNA de los genes DLX1 y HOXC6 como biomarcadores. Su mayor expresión estará asociada con una mayor probabilidad de cáncer prostático de alto grado (Gleason 7 o más). Se utiliza también en un algoritmo que incluye parámetros clínicos: APE total, densidad de APE, edad, antecedentes familiares y hallazgos del tacto rectal. Se efectúa mediante PCR en la primera orina emitida luego de un tacto rectal extendido (35).

Este examen puede ser solicitado a pacientes en Chile, pero, el procesamiento de la muestra sigue siendo centralizado en EE.UU., lo que implica un elevado costo para el paciente.

ExoDx®

Mide la presencia de tres biomarcadores que corresponde a mRNA exosomal expresados en cáncer prostático de alto grado. Se realiza en una muestra de orina sin tacto rectal previo. Estudios indican que predice la presencia de enfermedad Gleason 7 o más en hombres de 50 años o más y APE entre 2 y 10ng/mL (36).

Este examen puede ser solicitado a pacientes en Chile, pero, el procesamiento de la muestra sigue siendo centralizado en EE.UU., lo que implica un elevado costo para el paciente.

ConfirmMDx®

Esta prueba diagnóstica evalúa el estado de metilación de los genes GSTP1, APE y RASSF1 para evaluar el riesgo de cáncer prostático oculto en pacientes con una biopsia previa negativa para cáncer. El test se informa como positivo cuando uno o más de estos genes se encuentra metilado en uno o más cilindros de la biopsia. El objetivo de ConfirmMDx® es detectar el efecto halo que se asocia a la presencia de cáncer a nivel del DNA. El halo epigenético alrededor de la lesión

cancerosa puede estar presente a pesar de una apariencia morfológica normal bajo el examen microscópico realizado por el patólogo. Se han reportado valores predictivos negativos para este examen entre 88-90% (34). Su utilidad radica por tanto, en evitar biopsias innecesarias, o dicho de otro modo, seleccionar de mejor manera a los pacientes que irán a una segunda biopsia prostática por sospecha persistente de cáncer prostático.

Este examen puede ser solicitado a pacientes en Chile, pero, el procesamiento de la muestra sigue siendo centralizado en EE.UU., lo que implica un elevado costo para el paciente.

ROL DIAGNÓSTICO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Si bien se escapa del foco principal de este artículo, vale la pena dedicar algunas palabras al estudio imagenológico de la próstata mediante resonancia magnética multiparamétrica (RMmp). Este tema se aborda en detalle en otra revisión disponible dentro de este mismo número de la revista.

La RMmp de próstata ha demostrado resultados prometedores en diagnóstico, localización, estratificación de riesgo y etapificación de cáncer prostático clínicamente significativo. La combinación de las imágenes en fase T2 con las de difusión, perfusión (contraste dinámico) y espectroscopía se usó inicialmente, pero actualmente las fases que han demostrado mayor utilidad son la T2 y de difusión. Para evitar la subjetividad en los informes, se está utilizando un sistema de reporte estandarizado, conocido como PIRADS (*Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System scoring system*), el cual ya va en su segunda versión (37). Es fundamental contar con radiólogos especializados en este examen para una interpretación precisa.

Si bien la evidencia apoya la utilidad de la RMmp en el diagnóstico de cánceres prostáticos clínicamente significativos, su costo y limitada disponibilidad hacen que esta herramienta se encuentre lejos de poder ser considerada para fines de tamizaje. Su principal rol hoy en día sigue siendo en pacientes que ya tienen una primera biopsia negativa y se someterán a una segunda biopsia por sospecha persistente de cáncer prostático (37).

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Sociedad Americana de Cáncer

(American Cancer Society)

En sus guías 2016 recomienda que los hombres con una expectativa de vida de 10 años o más, deberían ser informados por su médico tratante acerca de los beneficios y potenciales riesgos de la detección precoz para tomar una decisión. El control preventivo debería comenzar a los 50 años para aque-

llos hombres con un riesgo promedio de desarrollar cáncer de próstata y una expectativa de vida de 10 años o más.

En aquellos hombres que se encuentren en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata se debería comenzar a los 45 años. Esto incluye hombres de raza negra y aquellos que tengan un familiar de primer grado (padre, hermano o hijo) con diagnóstico de cáncer de próstata, especialmente antes de los 65 años. Hombres en aún mayor riesgo, es decir aquellos con más de un familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de próstata, especialmente antes de los 65 años, se recomienda comenzar a los 40 años. En todos los casos se ofrecerá determinación sérica de antígeno prostático específico y tacto rectal como herramientas para diagnóstico precoz. Si el APE es menor a 2.5ng/mL recomienda control cada 2 años, si el APE es mayor a 2.5ng/mL, control anual.

NCCN (National Cancer Center Network)

En sus guías 2017 recomienda discutir beneficios y riesgos potenciales de detección precoz en hombres sanos entre 45 y 75 años. Si el APE es menor a 1ng/mL sugiere control cada 2-4 años, si APE está entre 1 y 3ng/mL recomienda controles anuales. El tacto rectal está incluido en la evaluación inicial. Un APE mayor a 3ng/ml haría considerar la posibilidad de hacer una biopsia dependiendo de las características individuales.

Asociación Americana de Urología

(American Urological Association)

En sus guías 2013 revisadas en 2015 recomienda discutir beneficios y riesgos potenciales de detección precoz en hombres sanos entre 55 y 69 años y una frecuencia de controles cada 2 años. No recomienda hacer detección precoz en hombres mayores de 70 años a menos que tengan una expectativa de vida mayor de 10 años.

Asociación Europea de Urología

(European Association of Urology)

En su versión 2017, las guías europeas sobre Cáncer de Próstata hacen mucho énfasis en no someter a pacientes a tamizaje sin una consejería previa respecto a los potenciales riesgos y beneficios. Del mismo modo, sugieren ofrecer una estrategia individualizada adaptada por riesgo para pacientes bien informados, con buen estado funcional y una expectativa de vida de al menos 10 a 15 años. Así es como recomiendan ofrecer tamizaje anual a hombres mayores de 50 años; hombres mayores de 45 años con historia familiar de cáncer prostático; afroamericanos mayores de 45 años; hombres con APE total mayor a 1ng/mL a los 40 años o mayor a 2ng/mL a los 60 años. La decisión de discontinuar el tamizaje la basan en la esperanza de vida y estado funcional. Aquellos hombres con menos de 15 años de esperanza de vida es muy improbable que se beneficien del tamizaje.

MENSAJE FINAL

Existe evidencia suficiente de que la detección precoz disminuye la mortalidad por cáncer de próstata, una enfermedad altamente prevalente en la población. Los pacientes tienen su ventana de oportunidad de curación cuando la enfermedad se encuentra órgano confinada, una vez que se ha extendido más allá de la glándula la posibilidad de curación disminuye considerablemente.

Recomendamos hacer una primera evaluación de riesgo basal a los 40 años, cuando aún no hay hiperplasia prostática benigna, con antígeno prostático específico y tacto rectal. Si el nivel de PSA se encuentra alrededor de la mediana para la

edad y el TR en normal, el próximo control debería ser a los 45 años.

Si en este control las condiciones se mantienen (PSA en la mediana para la edad y TR no sospechoso), el siguiente control sería a los 50 años. Desde los 50 en adelante recomendamos control anual.

Los hombres que se encuentren en una condición de mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, ya sea porque tiene antecedentes familiares (especialmente de primer grado) o porque son de raza negra, recomendamos comiencen controles anuales a contar de los 45 años.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo fuentes de financiamiento asociadas al desarrollo de este artículo de revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schroder FH. Prostate cancer around the world. An overview. *Urol Oncol*. 2010;28(6):663-7.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
- Tasas de mortalidad ajustadas por edad 1985-1999 y proyecciones de la mortalidad 2000-2010 según causas específicas y sexo [Internet]. 2009. Available from: <http://www.deis.cl/estadisticas-mortalidad/>.
- Crawford ED, Black L, Eaddy M, Kruep EJ. A retrospective analysis illustrating the substantial clinical and economic burden of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(2):162-7.
- Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2011;107(6):882-91.
- Ramos CG, Fulla J. Detección precoz de cáncer de próstata. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24(4):654-9.
- Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Other biomarkers for detecting prostate cancer. *BJU Int*. 2010;105(2):166-9.
- Ploussard G, Haese A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int*. 2010.
- Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J, Devonec M, Paparel P. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology*. 2010;75(2):447-53.
- Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*. 2006;52(6):1089-95.
- Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
- Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC, Rotterdam). *Eur Urol*. 2008;54(3):581-8.
- EAU. Guidelines on Prostate Cancer. 2013.
- Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1650-5.
- Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med*. 2003;52(2):86-91.
- Loeb S, Roehl KA, Antonor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology*. 2006;67(2):316-20.
- Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *The Journal of urology*. 2007;177(3):899-902.
- Loeb S, Nadler RB, Roehl KA, Antonor JA, Catalona WJ. Risk of prostate cancer for young men with a prostate specific antigen less than their age specific median. *The Journal of urology*. 2007;177(5):1745-8.
- Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2009;56(4):584-91.

21. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
22. Schroder 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(11):981-90.
23. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int.* 2008;101(7):809-16.
24. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):725-32.
25. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(2):120-34.
26. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005;48(3):386-99; discussion 98-9.
27. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999;59(23):5975-9.
28. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2009;6(5):255-61.
29. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *The Journal of urology.* 2008;179(4):1587-92.
30. Auprich M, Chun FK, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, et al. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol.* 2011;59(1):96-105.
31. Ramos CG, Valdevenito R, Vergara I, Anabalon P, Sanchez C, Fulla J. PCA3 sensitivity and specificity for prostate cancer detection in patients with abnormal PSA and/or suspicious digital rectal examination. First Latin American experience. *Urol Oncol.* 2012.
32. Jamaspishvili T, Kral M, Khomeriki I, Student V, Kolar Z, Bouchal J. Urine markers in monitoring for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010;13(1):12-9.
33. Albadine R, Latour M, Toubaji A, Haffner M, Isaacs WB, E AP, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion status in minute (minimal) prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2009;22(11):1415-22.
34. Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer - current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120(180-193).
35. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannik SA, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol.* 2016;70:740-8.
36. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol.* 2016;2(7):882-9.
37. Ghai S, Haider MA. Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer. *Indian J Urol.* 2015;31(3):194-201.