

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/41805804>

Implicancia clínica del antígeno prostático específico libre (PSAL) y antígeno prostático específico total (PSA) en una población masculina

Article · January 2007

Source: DOAJ

CITATIONS

0

READS

1,701

6 authors, including:



Silvana Roveto

Instituto de Investigaciones Medicas A Lanari- University of Buenos Aires

20 PUBLICATIONS 14 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Diego Barreiro

Universidad de Buenos Aires

24 PUBLICATIONS 4 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Lafós Norberto

Universidad de Buenos Aires

11 PUBLICATIONS 3 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Radium 223 [View project](#)

Canitano, Flavia; Coniglio, Sofia; Roveto, Silvana; Barreiro, Diego; Lafós,
Norberto; Rimoldi, Daniel

Implicancia clínica del antígeno prostático específico libre (PSAL) y antígeno prostático
específico total (PSA) en una población masculina

Bioquímica y Patología Clínica, Vol. 71, Núm. 1, -, 2007, pp. 11-14

Asociación Bioquímica Argentina

Argentina

Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=65111118001>

**Bioquímica y
Patología Clínica**

Bioquímica y Patología Clínica

ISSN (Versión impresa): 1515-6761

info@aba-online.org.ar

Asociación Bioquímica Argentina

Argentina

¿Cómo citar?

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista

Implicancia clínica del antígeno prostático específico libre (PSAL) y antígeno prostático específico total (PSA) en una población masculina

Flavia Canitano¹

Sofía Coniglio²

Silvana Roveto³

Diego Barreiro⁴

Norberto Lafós⁵

Daniel Rimoldi⁶

¹ *Bioquímica Residente*

² *Bioquímica Residente*

³ *Bioquímica especialista en Endocrinología*

⁴ *Médico Urólogo*

⁵ *Médico Urólogo*

⁶ *Médico Endocrinólogo*

Lugar de Trabajo:

Instituto de Investigaciones Médicas A.

Lanari

Servicio de Urología

Departamento de Endocrinología Clínica

Enviar Correspondencia a:

Dirección postal:

Av. Combatientes de Malvinas 3150 II

Cuerpo 1er. Piso

e-mail: flaviacanitano@yahoo.com.ar

endoroveto@lanari.fmed.uba.ar

RESUMEN

El antígeno prostático específico (PSA) es una serinoproteasa regulada principalmente por testosterona. Circula unido o libre (PsaL). Es marcador de hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata (CaP). El índice PsaL/PSAx100, mejora la eficacia diagnóstica para CaP. Objetivos: determinar Índice y testosterona sérica. Dividir en dos grupos y reagruparlos en A y B de acuerdo al Índice obtenido. Correlacionarlos con edad.

Seleccionamos 106 hombres > 50 años y PSA hasta 10 ng/ml. Grupo1 PSA<4 y grupo 2 de 4-10 ng/ml; 1A y 2A ≥18% y 1B y 2B <18%. Significativo p<0.05. PSA, PsaL y Testosterona entre 1 vs. 2; p<0.05. Edad y PsaL entre 2A vs.2B; p<0.05. Testosterona entre 1A vs. 1B y 2A vs.1A; p<0.05.

No hubo asociación entre los niveles de testosterona e índice en grupo 2, ni 1B y 2B. Establecimos la necesidad de realizar biopsia prostática en 47 hombres y de las efectuadas, hallamos 35% de CaP con PSA 4-10ng/ml.

Palabras claves | PSA, Psa libre, testosterona y cáncer de próstata

SUMMARY

PSA is a serine-protease mainly regulated by testosterone. It circulates complexed or free (fPsa). It's serum marker for benign prostatic hyperplasia or prostate cancer (PCa). The index fPsa/PSAx100 improves the diagnostic efficiency for PCa. Objectives: to determine index and serum testosterone; to split into two groups and regroup into A and B according to obtained index; to correlate them to age.

106 men >50 years old with PSA up to 10ng/ml were selected. Group 1 PSA<4 and group 2 of 4–10ng/ml; 1A and 2A ≥18% and 1B and 2B <18%. Significance level p<0.05.

PSA, fPsa and testosterone between 1 vs. 2; p<0.05. Age and fPsa between 2A vs.2B; p<0.05. Testosterone between 1A vs. 1B and 2A vs.1A; p<0.05.

No association was found between testosterone and index neither in group 2, 1B nor 2B. We found the need to make 47 men prostate biopsies. Among the made biopsies, we found 35% PCa with PSA 4-10 ng/ml.

Keywords | PSA, freePsa, testosterone and prostate cancer

INTRODUCCION

EL antígeno prostático específico (PSA) es una enzima serino proteasa regulada por andrógenos, miembro de la familia de las kalikreínas tisulares. Su peso molecular es de 33 Kd. Es la glicoproteína de mayor concentración en el plasma seminal (un millón de veces superior a la concentración sérica).

La transcripción del gen de PSA está regulada positivamente por el receptor de andrógenos. La testosterona sérica, principal andrógeno circulante, ingresa a la célula prostática convirtiéndose en dihidrotestosterona por acción de la 5 alfa reductasa. Esta hormona forma un complejo con el receptor de andrógenos, que uniéndose a secuencias específicas del ADN (AREs), modula la expresión del gen de PSA^a.

Es producido principalmente por los acinos y ductos de la glándula prostática, se encuentra en tejido prostático, plasma seminal y suero^b. Otras fuentes: glándulas perianales y perirectales. Además se producen pequeñas cantidades en mama, ovario, endometrio, líquido amniótico, leche y fluidos mamarios^{c-d}. Estos sitios contribuyen poco al valor medido de PSA sérico con inmunoensayos convencionales.

Su acción catalítica específica está asociada con el clivaje de la semenogelina I y II, estas proteínas participan en la coagulación del semen, por lo tanto al clivarlas se produce la licuefacción del mismo.

La biosíntesis se inicia a partir de un preproPSA, que en el interior celular se cliva a proPSA, éste pasa al lumen donde se transforma en PSA activo por acción de la kalikreína hK2. Dicha forma activa actúa en el fluido seminal y puede ir a circulación donde se une a las proteínas inhibitoras o por proteólisis dentro del lumen se inactiva pasando a circulación como PSA libre (PsaL).

El PSA que difunde a la sangre existe en 2 formas moleculares: libre de 30 kd y unido a proteínas inhibitoras, principalmente a la α 1antiquimotripsina (ACT) de 90 kd con vida media 2-3 días (forma inmunorreactiva preponderante en suero) y a la α 2macroglobulina de 800 kd con vida media 2-5 minutos^{e-f}.

Es el analito relacionado con el tejido prostático normal, la hiperplasia prostática benigna (HPB) y el cáncer de próstata (CaP). Suele incrementarse con la edad (reflejando generalmente HPB) y varía entre los distintos grupos étnicos^g. En el suero es determinado por los inmunoensayos convencionales.

Cuando la membrana basal de la glándula prostática está intacta, la difusión del PSA es lenta, pero en CaP se modifican los mecanismos de secreción, debido fundamentalmente a la pérdida de polarización de la arquitectura glandular. Esto provoca la secreción directa de PSA activo a la circulación favoreciendo mayor formación de complejos, aumentando así su concentración y el porcentaje unido a ACT.

Su mayor relevancia bioquímica es en el diagnóstico del CaP (junto al tacto rectal y la ecografía), así mismo en el seguimiento, evaluación de respuesta al tratamiento y detección de recidivas luego de la prostactomía.

El dosaje de PSA presenta un inconveniente, es un marcador

de baja especificidad para ser usado como pesquisa para CaP. Se considera valor normal hasta 4 ng/ml. El 26% de los hombres con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml tienen CaP, que correlaciona con la histología revelada por biopsia. Thompson y col. investigaron la prevalencia de CaP en hombres con PSA menor o igual a 4ng/ml^h.

Un método para mejorar el valor diagnóstico de la determinación sérica de PSA es medir su fracción libre, calculando el índice porcentual (I) : $PsaL / PSA \times 100$ ⁱ.

Este I es mayor en HPB que en CaP y es el mejor parámetro para discriminar entre CaP y HPB, especialmente en los casos clínicos con valores de PSA hasta 10 ng/ml en hombres mayores de 40 años^j.

En los diagnósticos tempranos de CaP se han hallado concentraciones significativamente más altas de PSA en hombres negros que en blancos, incluso los niveles de PSA son mayores a igual volumen glandular, grado del tumor y edad del paciente^k.

En japoneses se observan menores niveles de PSA comparado a hombres blancos de la misma edad. El CaP ocurre en el 9,7% de japoneses con PSA menor a 4 ng/ml^l.

Trabajos previos indican la existencia de un incremento de la especificidad con el porcentaje de la fracción libre sin disminución de la sensibilidad. Hallaron que la especificidad para la pesquisa de CaP se incrementaba con un índice de corte=18%^{m-n}. Por lo tanto, en todos los casos en que se obtiene I mayor a 18% no se realiza la biopsia prostática.

OBJETIVOS

- Determinar el I y la testosterona sérica (T) en hombres mayores de 50 años ambulatorios con PSA hasta 10 ng/ml, que consultan al Servicio de Urología de nuestra Institución.
- Dividirlos en 2 grupos: grupo 1 menor a 4 ng/ml (considerado normal) y grupo 2 de 4-10 ng/ml.
- Cada grupo 1 y 2 subdividirlo en A y B de acuerdo al I obtenido mayor o igual y menor al 18%, respectivamente.
- Correlacionar edad con PSA, I y T.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron seleccionados 106 hombres mayores de 50 años ambulatorios, que consultaron espontáneamente al Servicio de Urología desde Enero hasta mediados de Agosto de 2006. Todos con niveles de PSA hasta 10 ng/ml, cumpliendo los siguientes criterios de inclusión: sin tratamiento con finasteride, historia de cáncer de próstata, infección urinaria actual ni terapia hormonal. El tacto rectal no coincidió con el estudio, y el criterio médico evaluó el momento oportuno de realizarlo. Las determinaciones hormonales fueron procesadas en el Laboratorio de Endocrinología Clínica, y las muestras séricas, obtenidas por punción venosa, fueron congeladas hasta su procesamiento.

Para PSA se utilizó un inmunoensayo IMMULITE con sensibilidad analítica de 0.03 ng/ml. La sensibilidad funcional obtenida en nuestro Laboratorio es de 0.09 ng/ml con un CV= 17%. Se considera como valor de referencia hasta 4ng/ml.

Para PsaL utilizamos un inmunoensayo IMMULITE, con sensibilidad analítica de 0.02 ng/ml.

El I fue obtenido mediante el cálculo : PsaL / PSA x 100.

La testosterona sérica fue cuantificada con inmunoensayo IMMULITE y sensibilidad analítica 0.5 nmol/l. El rango de referencia considerado para hombres mayores de 50 años fue 7 a 27 nmol/l.

En cada inmunoensayo procesamos controles de calidad internos y muestras que corresponden al programa de control de calidad interlaboratorios.

Los resultados obtenidos fueron divididos en dos grupos:

Grupo 1: hasta 4 ng/ml (considerado normal) n= 44 Edad: de 50 a 89 años

Grupo 2: de 4 a 10 ng/ml (zona gris) n=62 Edad: de 50 a 90 años

Cada uno fue reagrupado de acuerdo al porcentaje del índice obtenido:

Subgrupo 1A Índice mayor o igual a 18 % n= 22 Edad: 61 a 88 años

1B Índice menor a 18% n= 22 Edad: 50 a 89 años

Subgrupo 2A Índice mayor o igual a 18% n= 15 Edad: 68 a 86 años

2B Índice menor a 18% n= 47 Edad: 50 a 90 años

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de Mann Whitney, regresión lineal y correlación de Spearman. Considerando significativo p<0.05.

RESULTADOS

Expresados como media±SD. No hubo diferencias significativas en las medias de edad entre grupo 1 y 2; 72.6±10.4 y 74.5±7.6 respectivamente, p= 0.271 NS.

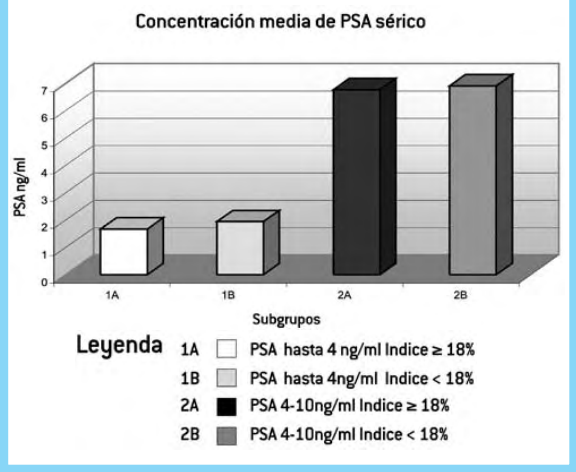
En el grupo 1 y 2 hallamos el 50% y 24% respectivamente, de hombres con I > 18%.

Los 47 pacientes restantes del grupo 2 tuvieron indicación de biopsia prostática y 22 hombres del grupo 1 permanecen en control estricto para evaluar la progresión bioquímica / clínica, todos con I < 18%. [Figura 1]

Encontramos diferencias significativas de PSA, PsaL y T entre grupo 1 vs. 2: 1.8 ±1 vs. 6.8±1.8 p< 0.001; 0.3±0.2 vs. 0.9±0.5 p<0.001 y 10.5±4.1 vs.12.7±3.9; respectivamente p< 0.006. El análisis de la edad y PsaL en el grupo 2 presentó diferencias significativas: 2A vs. 2B 78±5 vs.73±8; p<0.024 y 1.6±0.6 vs. 0.8±0.3; respectivamente, p<0.01 y lo contrario en el grupo1: 1A vs.1B 75±7 vs.71±12 y 0.4±0.2 vs. 0.2±0.2; respectivamente, p>0.05 NS.

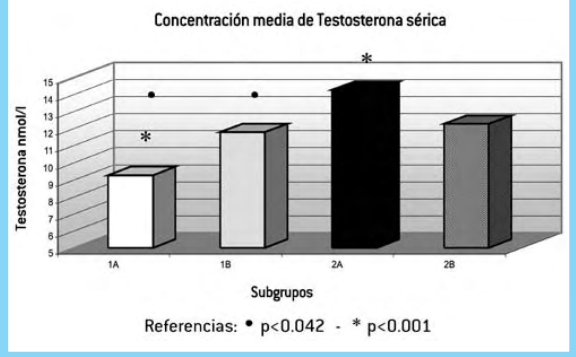
El análisis estadístico de T fue: 1A vs. 1B 9.2±3.3 vs. 11.8±4.6; p< 0.042 y 2A vs. 2B 14.3±4 vs. 12.3±3.8; p=0.08 NS. Com-

Figura 1



parando 2B, que representa el 76% de hombres (47/62) del grupo 2 y 1B, el 50% (22/44) del grupo 1, encontramos 2B vs. 1B: 12.3 ±3.8 vs. 11.8±4.6; p=0.96 NS. Analizando 2A vs. 1A: 14.2±4 vs. 9.2±3.3; p<0.001, observamos los niveles mayores en el 24% de hombres (15/62) seleccionados con PSA entre 4-10 ng/ml. [Figura 2]

Figura 2



Resaltamos que no hubo diferencias en los valores medios de testosterona sérica entre los subgrupos 2A y 2B (PSA en zona gris) ni entre 1B y 2B (I < 18%).

Correlacionando edad con PSA, I y T para cada subgrupo resultó no significativo; p > 0.05. Por lo tanto no hubo correlación de las variables analizadas con el envejecimiento en cada subgrupo de hombres seleccionados mayores de 50 años y reagrupados según el índice obtenido.

Hasta la fecha se realizaron 26 biopsias, de las cuales resultaron 65% HPB (17/26) y 35% CaP (9/26).

CONCLUSIÓN

Si bien la concentración media de T entre grupos fue diferente significativamente; entre los subgrupos con valores de PSA de 4 -10 ng/ml y entre los dos con I menor a 18% no encontra-

mos estadísticamente diferencias. Por lo tanto no pudimos hallar asociación entre los niveles séricos de testosterona e índice en la zona gris, ni entre los subgrupos con I menor a 18%.

El índice nos permitió diferenciar los sujetos estudiados que consultaron en esta institución y tomar una conducta clínica de acuerdo al I calculado.

Resulta destacable que mediante la determinación del I en los pacientes del grupo 2, pudimos establecer en 47 hombres (I menor a 18%) la necesidad de realizar biopsia y diferenciarlos de aquellos que con I mayor o igual a 18%, continúan en observación clínico-bioquímica. Con el cálculo del I evitamos la realización de biopsia en un 24% de pacientes del grupo 2 (PSA 4-10 ng/ml). Hasta la fecha, se realizaron 26 biopsias prostáticas y hallamos 35% de CaP, en los hombres del subgrupo 2B con PSA de 4-10 ng/ml.

Habiendo obtenido I menor a 18% con PSA considerado normal en 22 hombres, pensamos extender el estudio en sujetos masculinos de menor edad, y analizar la utilidad del I como marcador precoz de enfermedad en hombres menores de 50 años con valores de PSA hasta 4 ng/ml.

AGRADECIMIENTO:

TOKATLIAN SA por la donación de equipos para IMMULITE

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Balk S.P., Ko Y.J., Bublely G.J. *Biology of Prostate specific antigen. Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 (2): 383-391.
- ² Dimitrios N.M., He Yu, Mala A., Chun W. and al. *Prostate specific antigen in female serum, a potencial new marker of androgen excess. J Clini Endoc and Metab* 1997; 82; 3 777-780.
- ³ Lovgren J., Valtonen–Andre C., Marsal K. Etal. *Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids. J Androl* 1999; 20: 348-355.
- ⁴ Howarth Dj, Aronson JB, Diamandis EP. *Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in benign and malignant breast tissues. Br J Cancer* 1997; 75:1646-1651.
- ⁵ Wians F.H., Cheli C.D., Balko J.A. at al. *Evaluation of the clinical performance of equimolar and skewed response total prostate specific antigen assays versus complexed and free PSA assays and their ratios in discriminating between benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. Clinica Chimica Acta* 2002; 326: 81-95.
- ⁶ Damilano S, Nosetto S, Guzmán Z y Casal J *Antígeno Especifico de Próstata. Bioquímica y Patología Clínica.* 1997; 61 (2): 193-7.
- ⁷ Desterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG et al. *Serum prostate specific antigen in community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. J Am*

Med Assoc 1993; 270: 860-864.

⁸ Ian Thompson et al. *Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level < o igual 4 ng per milliliter. N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246.

⁹ Beatty P.A., Glaser A.I., . *Prostate Cancer with low PSA levels. N Engl J of Med* 2004; 351;17, 1802-1803.

¹⁰ Toubert ME, Guillet M, Chiron P, Meria P et al. *Percentage of free serum prostate-specific antigen; a new tool in the early diagnosis of prostatic cancer. Eur J Cancer* 1996; 32: 2088-2093.

¹¹ Morgan TO, Jacobson SJ, McCarthy WF et al. *Age specific reference ranges for prostate specific antigen in black men. N Engl J Med* 1996; 335: 304-310.

¹² Shin E, Shigehiro S, Makoto O , Toyooki U et al. *The ratio of free to total serum prostate specific antigen and its use differential diagnosis of prostate carcinoma in Japan. American Cancer Society* 1997;79: 90-98.

¹³ Christensson A, et al. *Serum prostate specific antigen complexed to alfa 1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol* 1993 ; 150: 100-5.

¹⁴ Luderer AA, et al. *Measurement of the proportion of free to total prostate specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate specific antigen. Urology* 1995; 46: 187-94.