

## Nuevos marcadores urinarios en pacientes con cáncer de próstata. Análisis de la problemática del *screening*

### *New urinary markers in patients with prostatic cancer. Analysis of the screening problem*

#### **Sr. Editor:**

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en Estados Unidos de Norteamérica, sólo superado por el cáncer de pulmón<sup>1</sup>. Constituye unos de los problemas sanitarios más importantes en nuestro medio (España), tanto en términos de morbi-mortalidad, como de impacto social, económico o sobre la calidad de vida.

Algunas de las principales técnicas utilizadas en la evaluación del CaP en su etapa inicial son el examen digito-rectal (DRE), la determinación sérica del antígeno prostático específico (PSA), y la ecografía transrectal de próstata. Sin embargo, se ha observado que el nivel sérico de PSA, como variable independiente, parece ser mejor predictor de cáncer que los hallazgos encontrados con el tacto rectal o los ultrasonidos<sup>2</sup>.

El antígeno prostático específico (PSA), descubierto en 1971, es considerado actualmente, el biomarcador más importante para la detección y monitorización del CaP. En 1986 fue aprobado por la *USA Food and Drug Administration* (FDA) para la monitorización del CaP. En 1994 el test fue aprobado para su uso en la detección del CaP en combinación con el tacto rectal<sup>3</sup>. Inicialmente se pensaba que era sintetizado exclusivamente por las células del epitelio prostático, de ahí que fuera utilizado como biomarcador para el diagnóstico y manejo del CaP. Sin embargo, el PSA se ha encontrado también en líneas celulares normales y tumorales, así como en fluidos biológicos sintetizados por numerosas células, aunque principalmente por el epitelio prostático. La principal ventaja del PSA es su alta sensibilidad, siendo su principal desventaja su escasa especificidad. No existe una concentración de PSA en la que el riesgo de CaP sea inexistente. Esto da lugar a la realización de biopsias innecesarias por valores elevados de PSA, que en algunos casos reflejan un gran volumen prostático en lugar de alto riesgo de CaP<sup>4</sup>.

El diagnóstico de CaP se establece mediante la biopsia de próstata, la cual es una prueba inva-

siva que se realiza fundamentalmente guiada por ecografía endorrectal. La tasa de positividad en la primera biopsia, depende de factores conocidos como el PSA, tacto rectal, volumen prostático, PSA<sub>T</sub>/PSA<sub>L</sub>, etc., y de otros no tanto como la prevalencia de CaP en la población a estudiar. Dicha tasa, para CaP en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml y tacto rectal normal es de 20-30%, ascendiendo al 60% para los que tienen un PSA > 10 ng/ml. Por otra parte, la biopsia incluye un porcentaje de falsos negativos que se acerca al 30%.

Todo esto hace que la detección precoz y el *screening* del cáncer de próstata continúen siendo controvertidos. Podría concluirse que el efecto adverso del *screening* es el sobrediagnóstico (detección de cáncer de próstata en pacientes que no hubieran sido diagnosticados de CaP si no se hubieran sometido a las pruebas de *screening*) y el sobretratamiento (pacientes que no deberían ser tratados si no se hubieran sometido al *screening*), con el consiguiente aumento del coste y el uso de procedimientos más invasivos. Además, estudios previos han demostrado que entre 20% y 30% de CaP detectados mediante el *screening* son pequeños (menos de 0,5 cm<sup>3</sup>) y puede ser considerado "insignificante"<sup>5</sup>.

Por todo esto es muy importante la identificación de nuevos biomarcadores que representen herramientas útiles en el diagnóstico y manejo clínico del CaP. Actualmente, se está trabajando en la búsqueda de biomarcadores, tanto urinarios como en sangre, que supongan una alternativa para superar esa falta de especificidad que ofrece el PSA. La detección de biomarcadores en estos fluidos corporales tiene ventajas sobre el uso de marcadores tisulares, tales como la no invasividad y el coste económico.

Entre los biomarcadores urinarios estudiados encontramos: (1) *basados en el ADN*: hipermetilación, GSTP1, otros genes (RASSF, ARF); (2) *basados en el ARN*: PCA3, genes de fusión (TMPRSS2-ETS), AMACR; GOLM1, exomas, etc; y (3) *basados en proteínas*: PSA, anexina 3, metaloproteinasas de la matriz, actividad de la telomerasa, sarcosina<sup>4</sup>.

En lo que a estos se refieren, un marcador de ARNm, PCA3 (antígeno de cáncer prostático 3), ha demostrado una utilidad clínica en los estudios multicéntricos llevados a cabo. En 1999 fue identificado mediante la comparación de patrones de expresión de ARNm entre el tejido tumoral y el adyacente no tumoral. En particular, esta herra-

mienta puede ser muy útil a la hora de determinar la necesidad de una re-biopsia en pacientes con un elevado riesgo de cáncer de próstata (pero sin embargo, la primera biopsia es negativa), para decidir la primera biopsia, detección de recurrencias después de la prostatectomía radical o radioterapia o para la monitorización de pacientes que estén tomando fármacos que afecten a los niveles de PSA (inhibidores de la 5-alfa reductasa).

Los compuestos orgánicos volátiles (COV) en la orina se han propuesto como marcadores biológicos alternativos. Estudios de investigación han demostrado que durante el crecimiento del tumor, cambios en las proteínas de las células tumorales conducen a la peroxidación de los componentes de la membrana celular y la producción de compuestos orgánicos volátiles que pueden ser detectados en el espacio superior de las células o en el aire espirado<sup>6</sup>.

Recientemente se ha publicado que perros adecuadamente entrenados pueden, por el olfato, detectar CaP con un alto grado de éxito. Estos datos sugieren que a partir de la orina de los pacientes se liberan al aire compuestos orgánicos volátiles (COV), la mayoría desconocidos en la actualidad, capaces de ser identificados por el olfato<sup>1</sup>. Estos estudios han comunicado cierto éxito para otros tipos de cáncer, como el carcinoma de ovario.

El determinar en la orina de pacientes con sospecha clínica de CaP la presencia de sustancias volátiles que puedan correlacionarse con el resultado de la biopsia, es decir, tanto con la existencia o no de cáncer como con el tamaño del mismo, permitiría establecer un método de *screening* y diagnóstico del CaP sensible, específico y no

invasivo, así como reducir el número de biopsias de próstata.

**Antonio Jiménez-Pacheco<sup>1</sup> PhD,**  
**José M<sup>a</sup> Peinado-Herreros<sup>2</sup> PhD,**  
**Alfonso López-Luque<sup>1</sup> MD.,**  
**M<sup>a</sup> Concepción Iribar Ibabe<sup>2</sup> PhD**

<sup>1</sup>Servicio de Urología. Hospital Santa Ana. Granada. España.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. España.

## Referencias

1. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Ondet V, Girardet C, Cusset O. Olfactory Detection of Prostate Cancer by Dogs Sniffing Urine: A Step Forward in Early Diagnosis. *Eur Urol* 2011; 15: 197-201.
2. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev VB, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer. *EAU* 2010: 1-164.
3. Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Other biomarkers for detecting prostate cancer. *BJU International* 2009; 105: 166-9.
4. Ploussard G, de la Taille A. Urine biomarkers in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 101-9.
5. Roehl KA, Antonor LV, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2001; 167: 2435-9.
6. Filipiak W, Sponring A, Filipiak A, Ager C, Schubert J, Miekisch W, et al. TD-GC-MS analysis of volatile metabolites of human lung cancer and normal cells *in vitro*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 182-95

### Correspondencia a:

Antonio Jiménez-Pacheco. Servicio de Urología, Hospital Santa Ana. Avenida Enrique Martín Cuevas s/n. Motril. Granada. CP: 18600. Tfno: 958038420 Dirección postal: Calle Párroco José Rodríguez 65, Bloque A1, 3ºB. Granada. CP: 18014 E-mail: anjipa29@hotmail.com

## Reconocimiento de Omisión

Revista Médica de Chile 2012; 140 (3): 396-403

En el artículo "Co-docencia para el aprendizaje de la entrevista médica": un apoyo "*in situ*" para docentes clínicos en la enseñanza de competencias comunicacionales en pre grado, publicado en marzo de 2012, sus autores omitieron, involuntariamente, expresar su agradecimiento a la Dra. Ximena Triviño B., y al Dr. Robinson González D., quienes los estimularon para realizar este estudio.