



J. Carl Holowaty
cholowaty@rgare.com

CARTA DEL EDITOR

Queridos lectores:

Este ejemplar de Reflections contiene dos artículos que esperamos encuentren interesantes e informativos. En el primer artículo, se revisan aspectos importantes sobre el melanoma de la piel y sus condiciones pre-malignas. Además, se destacan los cambios importantes en el protocolo de estadificación para el cáncer de piel como se discutió en la 7ª edición del Manual de estadificación de cáncer publicado por el American Joint Committee on Cancer.

El segundo artículo, escrito por el Dr. Robert Coates, es la continuación de un artículo sobre el cáncer de próstata publicado en la edición de invierno de 2009 de Reflections. En este artículo, el Dr. Coates plantea los beneficios y retos de la prueba de detección de APE para el cáncer de próstata.

Sus comentarios sobre ambos temas son bienvenidos.

J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.

MELANOMA DE LA PIEL Y PRINCIPALES CAMBIOS EN EL PROTOCOLO DE ESTADIFICACIÓN

Por el Dr. J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.

Melanoma de la piel y principales cambios en el protocolo de estadificación

El American Joint Committee on Cáncer publicó recientemente la 7ª edición de su Manual de estadificación del cáncer. El propósito de este artículo es revisar los aspectos importantes sobre el melanoma de piel y sus condiciones pre-malignas, así como describir los principales cambios en el protocolo de estadificación entre esta nueva edición del manual de estadificación y sus predecesores.

El melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos, las células del cuerpo que producen la melanina, pigmento que da color a nuestra piel, cabello y ojos. El melanoma puede presentarse en la piel, así como en los ojos, pero para fines de este

artículo, solo se considerará y discutirá el melanoma de piel. El cáncer de piel es el cáncer más común en los Estados Unidos y la 6ª causa más común de muerte por cáncer. Casi el 2% de las personas nacidas el día de hoy, desarrollarán melanoma de piel en algún momento de su vida (Fuente: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>).

Aunque el melanoma es menos común que el carcinoma de piel de células basales o escamosas, es el más grave de estos tipos de cáncer. A partir del 2006, se estima que hay aproximadamente 750,000 estadounidenses vivos con antecedentes de melanoma. Como tal, esta es una enfermedad que los suscriptores deben entender a fondo con respecto a los factores de pronóstico de mortalidad y selección de riesgos. El National Cancer Institute estima que en 2009, más de 68,000 hombres y mujeres serán diagnosticados con melanoma y 8,650 morirán a causa de esta enfermedad.



Es relativamente poco frecuente que el melanoma se presente antes de los 20 años, pero por otra parte, se distribuye equitativamente a través de los distintos rangos de edad.

| Edad del diagnóstico | Porcentaje del total |
|----------------------|----------------------|
| >20 | 0.9% |
| 20 - 34 | 7.8% |
| 35 - 44 | 12.4% |
| 45 - 54 | 18.9% |
| 55 - 64 | 19.8% |
| 65-74 | 17.7% |
| 75 - 84 | 16.8% |
| 85+ | 5.7% |

Fuente: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

El melanoma se puede presentar en todas las razas, pero mucho más en individuos de piel blanca. Esto se describe en el siguiente cuadro, el cual muestra la incidencia a edad ajustada por 100,000.

| Raza/ Grupo étnico | Hombre | Mujer |
|--------------------------------------|--------|-------|
| Todas las razas | 25.0 | 15.8 |
| Blancos | 28.9 | 18.7 |
| Negros | 1.1 | 1.0 |
| Asiático/Isleño del Pacífico | 1.6 | 1.3 |
| Indio americano/ nativo de Alaska | 3.9 | 2.8 |
| Hispano | 4.6 | 4.7 |

Fuente: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

La sobrevivencia después del diagnóstico para esta grave enfermedad depende en gran medida de la etapa histológica al momento del diagnóstico. Afortunadamente, con la revisión exhaustiva y la conciencia pública, la mayoría de los melanomas están siendo detectados a tiempo, antes de haber tenido oportunidad de expandirse a nivel local o regional.

| Etapa | Distribución | Sobrevivencia a 5 años |
|---------------------------|--------------|------------------------|
| Localizado | 84% | 98.1% |
| Invasión a nivel regional | 8% | 61.9% |
| Invasión a distancia | 4% | 15.3% |
| Etapa sin clasificar | 4% | 75.4% |

Fuente: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

Existen cuatro subtipos de melanoma. De estos subtipos, tres tienen una fase in-situ conocida comúnmente. Estos son conocidos como melanoma de extensión superficial (MES), lentigo maligno (LMM) y melanoma lentiginoso acral (MLA). Por lo general, un cuarto subtipo conocido como melanoma nodular (MN), solo se encuentra de forma invasiva.

El subtipo MES representa el 70% de todos los casos de melanoma y es la principal causa de muerte por cáncer en adultos jóvenes. Por lo general comienza como una mancha plana que se extiende a los lados. LMM tiende a presentarse con mayor frecuencia en el rostro de los adultos de mediana edad y adultos mayores, y puede tener una apariencia parecida a las "manchas por edad". Estas lesiones también tienden a ser planas y por lo general son de lento crecimiento, lo que ofrece suficiente tiempo para el diagnóstico y tratamiento. MLA representa solamente el 5% de los casos de melanoma y se desarrolla en las palmas de las manos, plantas de los pies, membranas mucosas y subunguealmente. Debido a que estas lesiones tienen una naturaleza un tanto oculta, el diagnóstico y tratamiento pueden retrasarse. Tal vez el subtipo de melanoma más peligroso es el MN, el cual representa el 15% de todos los melanomas y es la forma más agresiva, con tendencia a crecer rápidamente en grosor.

Hay varios sub-tipos de melanoma poco comunes. El melanoma amelanótico suele aparecer como nódulos de color rosa o rojo en lugar de los colores oscuros que por lo general se asocian con melanoma. El Melanoma Desmoplásico Neurotrópico (MDN) normalmente parece una cicatriz no pigmentada o un quiste.

La melanogénesis, qué es el proceso de desarrollo de un melanoma, es poco conocida. Aunque el melanoma a menudo proviene de áreas de la piel con altas concentraciones de melanina como el nevo, se cree que más del 60% surgen de nuevo de áreas de la piel sin lesiones existentes previas. A pesar de la falta de comprensión del proceso exacto de desarrollo, muchos de los factores de riesgo para el melanoma son bien conocidos.

Estos incluyen:

- Exposición al sol, especialmente quemaduras solares con ampollas en la infancia temprana
- Presencia de muchos lunares en la piel
- Piel clara
- Historia familiar de melanoma
- Historia personal de melanoma
- Un sistema inmune debilitado a causa del uso de quimioterapia o por condiciones como SIDA y linfoma.

El factor de riesgo más importante para el melanoma, tanto en familias con antecedentes de melanoma como en la población en general, es la presencia del síndrome nevo displásico/atípico. Por lo general, los términos displásico y atípico se utilizan de forma indistinta. Esta enfermedad también es conocida como síndrome lunar B-K, síndrome de lunar atípico familiar (MAF-M) o síndrome del nevo.

El siguiente cuadro muestra el riesgo relativo de desarrollar un melanoma, dependiendo del número de nevos normales y displásicos/atípicos :

| Tipo | Número | Riesgo relativo ajustado |
|------------------------------|------------|--------------------------|
| Nevos > 2mm and < 5mm | 0 – 24 | 1.0 |
| | 25 – 49 | 1.8 (1.3 – 2.5) |
| | 50 – 99 | 3.0 (2.1 – 4.4) |
| | > 100 | 3.4 (2.0 – 5.7) |
| Nevos no displásicos > 5 mm | 0 | 1.0 |
| | 1 | 0.9 (0.7 – 1.3) |
| | 2 – 4 | 1.3 (1.0 – 1.8) |
| | 5 – 9 | 1.7 (1.0 – 2.7) |
| | > 10 | 2.3 (1.2 -4.3) |
| Nevos (atípicos) displásicos | Ninguno | 1.0 |
| | Indefinido | 1.0 (0.7 – 1.6) |
| | 1 | 2.3 (1.4 – 3.6) |
| | 2 – 4 | 7.3 (4.6 – 12.0) |
| | 5 – 9 | 4.9 (2.5 – 9.8) |
| | > 10 | 12.0 (4.4 – 31.0) |

Fuente: American College of Physicians

En familias con antecedentes de melanoma, la presencia de tan sólo dos nevos atípicos o displásicos es suficiente para clasificar al paciente con estos síndromes. En situaciones en las que no hay antecedentes familiares de melanoma, el número preciso de nevos atípicos o displásicos necesarios para calificar para estos síndromes no está bien definido. Es interesante notar que estos lunares atípicos o displásicos no necesariamente pueden convertirse en melanomas, pero su presencia aumenta el riesgo de que una persona desarrolle un melanoma. Los integrantes de la familia con síndrome del nevo displásico tienen un riesgo de melanoma de por vida de casi el 100%, por lo que es esencial que se examinen cuidadosamente y de forma regular para detectar la presencia de un melanoma y poder comenzar con el tratamiento tan pronto como sea posible.

Hay una serie de cambios en los lunares que sugieren la presencia ya sea de atipia o malignidad franca. Por lo general, a estos cambios se les llama A, B, C, D, E, como se resume a continuación:

- A**simetría del lunar
- B**orde irregular, “festoneado” o poco definido
- C**olor variado
- D**íámetro > 6 mm
- E**volución de tamaño, forma o color

Otros signos preocupantes incluyen comezón inexplicable, descamación o sangrado de los nevos. El diagnóstico definitivo de esta enfermedad se hace posterior a la revisión de los antecedentes médicos y factores de riesgo de una persona, inspección de todos los nevos inusuales, palpación de los nódulos linfáticos y un análisis más directo incluyendo una microscopía de la superficie y varios tipos de biopsias de tejido. La muestra de tejido se puede conseguir por medio de una biopsia incisional, excisional o por punción. Por lo general, la biopsia por raspado no se utiliza a menos que haya una sospecha relativamente baja de melanoma. Si se sospecha que existe afectación linfática, se puede extirpar el nódulo en su totalidad o una muestra representativa por aspiración con aguja fina (AAF).

Adicionalmente, se puede realizar un mapeo y biopsia del nódulo linfático centinela (BNLC) precedido por el contraste radioactivo para aumentar la probabilidad de detección de invasión de la lesión primaria. La revisión para buscar metástasis a distancia puede incluir radiografías de tórax, tomografía computarizada (TC), imagen por resonancia magnética (RM), tomografía de emisión de positrones (PET) y escáner óseo.

Los resultados de estas pruebas, en conjunto, proporcionan una etapa post diagnóstico, que determina tanto el tratamiento como el pronóstico para esta enfermedad, como se muestra a continuación:

| Clasificación T | % sobrevivencia 5-años (cifras redondeadas) | % sobrevivencia 10-años (cifras redondeadas) |
|-----------------|---|--|
| T1a | 97 | 93 |
| T1b | 94 | 87 |
| T2a | 91 | 83 |
| T2b | 82 | 67 |
| T3a | 79 | 66 |
| T3b | 68 | 55 |
| T4a | 71 | 57 |
| T4b | 53 | 39 |

Fuente: American Joint Committee on Cancer 2010

Además de esta información pronóstico, un mayor refinamiento se muestra en el siguiente cuadro que muestra la supervivencia dentro de la etapa de melanoma T1 basado en el grosor variable y el índice mitótico:

| Grosor (mm) | Número de mitosis | % supervivencia 5- años (redondeado) | % supervivencia 10- años (redondeado) |
|-------------|-------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 0.01 – 0.50 | < 1.0 | 99 | 97 |
| 0.01 – 0.50 | > 1.0 | 97 | 95 |
| 0.51 – 1.00 | < 1.0 | 98 | 93 |
| 0.51 – 1.00 | > 1.0 | 94 | 87 |

Fuente: American Joint Committee on Cancer 2010

Además, el índice mitótico en las etapas I y II se puede correlacionar con la supervivencia:

| Número de mitosis/mm ² | % supervivencia 5- años (redondeado) | % supervivencia 10- años (redondeado) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 0 – 0.99 | 97 | 93 |
| 1.0 – 1.99 | 92 | 84 |
| 2.0 – 4.9 | 87 | 75 |
| 5.0 – 10.99 | 78 | 68 |
| 11.00 – 19.99 | 70 | 58 |
| > 20 | 59 | 48 |

Fuente: American Joint Committee on Cancer 2010

El siguiente cuadro muestra las profundas implicaciones del pronóstico de afectación nodular o metastásica en esta enfermedad:

| Etapa patológica | TNM | % supervivencia 5- años | % supervivencia 10- años |
|------------------|-----|-------------------------|--------------------------|
| IIIA | N1a | 69 | 63 |
| | N2a | 63 | 57 |
| IIIB | N1a | 53 | 38 |
| | N2a | 50 | 36 |
| | N1b | 60 | 48 |
| | N2b | 46 | 39 |
| IIIC | N1b | 29 | 24 |
| | N2b | 24 | 15 |
| | N3 | 26 | 18 |
| IV | M1a | 19 | 16 |
| | M1b | 7 | 3 |
| | M1c | 10 | 6 |

Fuente: American College of Physicians

El sistema de estadificación inicial para melanomas fue desarrollado en 1983 por el American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este sistema dividió el melanoma en cuatro etapas e incorporó el grosor del tumor y el nivel anatómico de invasión para la enfermedad localizada. Más tarde recomendó el uso de la profundidad de Breslow en lugar del nivel de Clark en casos de discordancia. La profundidad de Breslow se mide de acuerdo al grosor en milímetros, mientras que el nivel de Clark considera hasta donde el melanoma ha penetrado las diferentes capas de la piel.

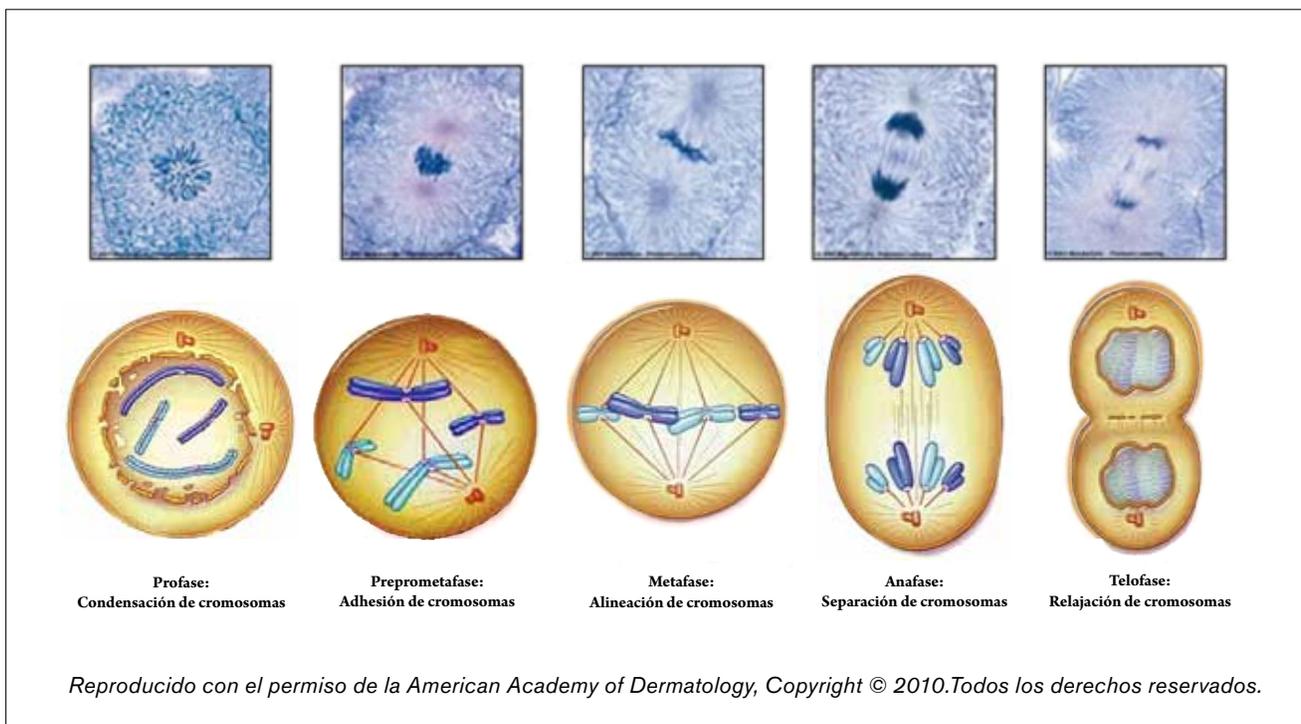
Algunas revisiones importantes de este sistema en 2002 incluyeron la incorporación de la ulceración histológica y el número, más que el tamaño, de los nódulos linfáticos afectados. Se recomienda el uso del nivel de Clark solo en las lesiones superficiales, ya que su valor en lesiones más gruesas fue considerado mínimo. Además, se diferenció la afectación microscópica de los nódulos linfáticos (detectada por medio de una biopsia del nódulo linfático centinela) de la afectación macroscópica.

Algunos comentarios de pronóstico adicionales, que pueden observarse en un informe histológico, incluyen los siguientes términos:

- Regresión
 - Representa evidencia de que, en algún momento, el tumor se extendió más profundamente en la piel de lo que se mostró al momento de la biopsia.
 - Sugiere evidencia de que el sistema inmunológico del cuerpo es capaz de modificar el patrón de crecimiento del melanoma
 - Se considera que la regresión espontánea incompleta es frecuente
 - Se cree que la regresión espontánea permanente y completa es poco frecuente
 - Se sugiere que la profundidad de Breslow debe ser considerada como la máxima profundidad de regresión registrada
- Lesiones “satelitales”
 - Estas son lesiones subcutáneas o de la piel dentro de 2 cm de la lesión primaria y son extensiones intralinfáticas de la misma
- Lesiones “en tránsito”
 - Estas son metástasis locorregionales que se desarrollan dentro de los linfáticos cutáneos y subcutáneos regionales, por lo menos 2 cm más allá de la lesión primaria, pero antes de llegar a los nódulos linfáticos regionales.

Nuevos lineamientos de estadificación AJCC

La última (7a.) edición de los lineamientos de identificación AJCC incorpora casi la misma información de estadificación de las versiones anteriores, con algunas excepciones notables. El primero de estos cambios es que se minimiza aún más la importancia del nivel de Clark, hasta el punto en que ya no se utiliza de modo regular.



El segundo cambio importante se refiere a la forma en la que el índice mitótico es descrito. Mientras que en el pasado, el índice mitótico se expresaba como el número de mitosis por campo microscópico de alto poder (cga), la 7ª edición evalúa el número de mitosis por milímetro cuadrado (mm²). Las estadísticas de supervivencia han demostrado que existe una correlación significativa entre el aumento del número de mitosis y la disminución de la supervivencia, especialmente con los melanomas delgados. En los melanomas, el índice mitótico es el segundo indicador más importante de resultados de supervivencia, después del espesor tumoral.

Las figuras mitóticas están presentes durante el periodo de reproducción celular. Altos niveles de mitosis sugieren una reproducción celular acelerada, que puede observarse en los tumores agresivos. Para determinar el conteo mitótico, los patólogos identifican el área en la muestra de tejido que tiene el mayor número de mitosis. Esta área es llamada "zona de peligro". El número de mitosis en el campo microscópico de alto poder es añadido a

aquellas en los campos circundantes hasta que se determina el conteo total en 1 mm². Esto representa aproximadamente cuatro campos de alto poder. Las consideraciones clave para el pronóstico de melanoma que se incorporan en los lineamientos de estadificación AJCC se enumeran a continuación en dos grandes categorías.

- Enfermedad a distancia
 - Número de nódulos positivos
 - Carga tumoral (micro-metástasis vs. Macro-metástasis)
 - Deshidrogenasa láctica elevada (DHL) en etapa IV de la enfermedad
 - Edad
- Enfermedad a nivel local
 - Grosor tumoral
 - Ulceración
 - Índice mitótico
 - Regresión

Estas consideraciones de pronóstico se incorporan en la clasificación TNM del melanoma.

| Clasificación TNM | Profundidad del tumor, Nódulos, Metastasis | Sub-clasificación |
|---|---|--|
| Clasificación T T1 T2 T3 T4 | < 1.0 mm 1.01 – 2.0 mm 2.01 – 4.0 mm > 4.0 mm | (a): Sin ulceración y mitosis < 1/mm ² (b): Con ulceración o mitosis > 1/mm ² |
| Clasificación N N1 N2 N3 | Un nódulo linfático 2-3 nódulos linfáticos 4 o más nódulos linfáticos con metástasis o una combinación de metástasis (s) en tránsito/ satélite (s) con nódulos linfáticos metastásicos. | (a): Micrometástasis (b) Macrometástasis |
| Clasificación M M1a M1b M1c | Piel distante, metástasis linfática o subcutánea Metastasis de pulmón Todas las otras metástasis viscerales o distantes | DHL Normal DHL Normal DHL Normal o DHL elevada con cualquier clasificación de M |

La extirpación quirúrgica completa es el principal tratamiento para el melanoma cutáneo localizado. Los márgenes quirúrgicos sugeridos dependen del tamaño de la lesión primaria. No hay un beneficio de supervivencia significativo para el uso de terapias adicionales, como hemoterapia adyuvante, inmunoterapia inespecífica (pasiva), terapia de radiación, terapia retinoide, terapia de vitaminas o terapia biológica, para lesiones localizadas.

Inteferón (INF) alfa-2b adyuvante es la única terapia aprobada por la FDA para el melanoma de alto riesgo (etapas IIB, IIC y III). Las vacunas experimentales parecen ser prometedoras para estos melanomas de alto riesgo.

En resumen, el melanoma es una enfermedad frecuente, que si no se detecta y trata a tiempo, tiene una mortalidad adicional importante. Afortunadamente, a través de la educación médica y pública actual, existe un crecimiento en la conciencia de los factores de riesgo y detección del melanoma. Los factores de pronóstico para esta enfermedad son bien conocidos como se describió en la 7ª edición del Manual de estadificación de cáncer de la AJCC. Esperamos que este artículo haya descrito esos factores de riesgo y sea una guía importante para la selección de riesgos realizada por los suscriptores. ■

J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.

Vicepresidente Senior y Director Médico
RGA Reinsurance Company

El Dr. J. Carl Holowaty es Vicepresidente Senior y Director Médico de RGA Reinsurance Company. Es responsable de la dirección del departamento médico; investigación y actualización del manual de suscripción de RGA; y de la edición del boletín médico de RGA ReFlections. Además de sus responsabilidades en RGA, el Dr. Holowaty se desempeña como Director Adjunto de Medicina en la Longer Life Foundation. El Dr. Holowaty obtuvo su título médico y una especialidad en bioquímica en la Universidad de British Columbia. Es miembro de organizaciones de la industria empresarial y del seguro AAIM, CLIMOA y MMDA.

Por Dr. Robert Coates M.D., D.B.I.M., FLMI

Mientras más temprano se diagnostique a una persona con cáncer de próstata, mayor será la probabilidad de que se cure, lo cual es cierto para cualquier tipo de cáncer. En el último ejemplar de ReFlections, se abordaron las estadísticas de cáncer de próstata, los factores de riesgo y el método de clasificación histológica de Gleason para la diferenciación de cáncer de próstata.

La biopsia de próstata es el método absoluto para diagnosticar el cáncer de próstata. En esta edición, se revisarán dos de las pruebas de detección más usadas para el cáncer de próstata, el examen rectal digital (ERD) y el antígeno prostático específico (APE), los cuales determinan si una biopsia prostática es necesaria.

Exámen rectal digital (ERD)

Aproximadamente del 2% al 3% de los hombres mayores a 50 años tienen un ERD anormal con endurecimiento, nodularidad o asimetría. El alargamiento simétrico y liso o hiperplasia prostática benigna (HPB) no se incluye en la categoría de examen anormal. Los hallazgos de una próstata anormal en el examen, duplican el riesgo de encontrar un cáncer de próstata significativo y aumenta la probabilidad de que el cáncer se disemine más allá de la cápsula prostática. Los tipos de cáncer de próstata detectados por medio del ERD son más propensos a ser no curables en comparación con aquellos detectados por medio del APE. El ERD omite del 23% al 75% de los cánceres de próstata, dependiendo de la fuente citada. El ERD no es una prueba muy sensible para la detección del cáncer de próstata.

Antígeno prostático específico (APE)

El APE fue descubierto en la década de 1960 por investigadores que buscaban un marcador en el líquido seminal para ayudar, desde una perspectiva legal, a los casos de violación. En 1980, se desarrolló una prueba serológica para medir el APE. En 1986, se aprobó el APE para monitorear el progreso del cáncer de próstata y posteriormente para detectar el cáncer de próstata en varones sintomáticos. Aún no se ha acordado el valor y efectividad del APE como una prueba de detección general para mejorar la mortalidad de cáncer de próstata. Saber si el método APE hace más daño que bien, es un área de polémica y debate. Estos temas están más allá del alcance de este artículo. Sin embargo, vale la pena señalar que desde que el APE se introdujo

por primera vez en 1986, hoy en día menos del 5% de los hombres tienen enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y el 75% tiene cáncer nopalpable. En 1982, antes de que el APE fuera utilizado, el 33% de los hombres tenían enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

El APE es una glicoproteína de cadena única con 237 aminoácidos, cuatro cadenas de carbohidratos y múltiples enlaces de disulfuro. El gen que codifica el APE está en el cromosoma 19. El APE es una enzima proteasa en la familia de las enzimas calicreínas y tiene propiedades similares a la quimotripsina. El APE es importante para una fertilidad normal al ayudar a mantener el líquido seminal en estado líquido.

El APE se encuentra en muy pequeñas cantidades en las glándulas uretrales, endometrio, tejido normal del seno, leche materna y glándulas salivales. El APE, en ocasiones, también puede encontrarse en el suero de algunos pacientes con cáncer renal o suprarrenal, y en algunas mujeres con cáncer de mama, pulmón o de útero. Sin embargo, para propósitos de suscripción, se considera que el APE se produce solamente en la glándula prostática. La mayor concentración de APE se encuentra en el líquido seminal. La forma en la que el APE entra en el torrente sanguíneo es desconocida.

El APE en el suero está vinculado a dos proteínas alfa-globulina – alfa-2 – macroglobulina o alfa-1-antiquimiotripsina. Una cantidad más pequeña de suero APE no está ligado a las proteínas y es llamado “APE libre”. El APE libre es la principal forma de APE en la eyaculación. El cáncer de próstata tiende a tener un porcentaje más bajo de APE libre que la enfermedad de próstata benigna. La vida promedio del APE es de dos o tres días. De tal modo que se necesitan de dos a tres semanas para que el APE sea indetectable después de una prostatectomía radical, o dos o tres semanas para que el APE vuelva a la normalidad después de una manipulación quirúrgica o biopsia de próstata.

El APE aumenta a medida que aumenta el volumen de la próstata (HPB). El APE puede aumentar con infección (prostatitis), después de la eyaculación, después de la manipulación quirúrgica o biopsia prostática, después de un traumatismo pélvico, después de RCP y con la retención urinaria, así como en la mayoría de los casos de cáncer de próstata. Así, el APE es una prueba de órganos específicos para la enfermedad de la próstata, pero no es específica para una causa de elevación de APE. El volumen de la próstata tiende a ser mayor en los hombres de raza negra, en comparación con los ▶

hombres blancos y asiáticos. El APE disminuye por los inhibidores de la reductasa 5-alfa como el finasteride (Proscar) y el dutasteride (Avodart). Los niveles de APE disminuyen en un promedio de 50% después del curso de seis meses de tratamiento. Sin embargo, el rango de APE puede variar ampliamente de una disminución del 80% a un aumento del 20% en el nivel de APE.

La primera generación de pruebas APE tienen un límite inferior de detección de APE igual a 0.2 ng/ml. La segunda generación de pruebas de APE tienen un límite inferior de detección de APE igual a 0.1 ng/ml. La tercer generación de pruebas APE tienen un límite de detección inferior igual a 0.003 ng/ml.

De acuerdo a los datos presentados, utilizar el APE como una herramienta de revisión ha permitido el diagnóstico temprano de muchos cánceres de próstata. Sin embargo, también es importante revisar algunos de los problemas que acarrea utilizar el APE como una prueba de detección para el cáncer de próstata. En primer lugar, no existe una prueba de APE estandarizada a nivel nacional, por lo que la medición del APE de un mismo individuo puede presentar resultados que varíen de un laboratorio a otro. En segundo lugar, la muestra de sangre utilizada para medir el APE se deberá centrifugar y congelar en un plazo de dos o tres horas para una mejor fiabilidad de la medición del APE. En tercer lugar, la elevación del APE es específica para la enfermedad de la próstata, pero no es específica para el cáncer de próstata. En cuarto lugar, aproximadamente del 20% al 30% de los cánceres de próstata pueden tener niveles de APE <4.0 ng/ml. Por lo tanto, ningún nivel de APE garantiza que no exista cáncer. El APE en el rango 4-10 ng/ml tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 60% al 70% para el cáncer de próstata.

Al observar las fallas del APE como prueba de detección, se han desarrollado diversos métodos para su mejora o refinamiento. En el primer método se utilizan niveles de APE específicos de la edad, basado en el hecho de que el APE aumenta con la edad. El cuadro 1 muestra los niveles APE específicos de la edad, típicos normales. Debe observarse una vez más que los hombres de raza negra tienen niveles de APE más elevados en comparación a los de raza blanca o asiáticos.

Cuadro 1- Niveles de APE específicos de la edad

| Niveles de APE rango normal específicos de la edad | |
|--|----------------|
| 40-49 años de edad | 0 to 2.5 ng/ml |
| 50-59 años de edad | 0 to 3.5 ng/ml |
| 60-69 años de edad | 0 to 4.5 ng/ml |
| 70-79 años de edad | 0 to 6.5 ng/ml |

Un segundo método utilizado para mejorar una interpretación de APE se conoce como velocidad del APE. Normalmente, para hombres mayores a 50 años de edad, los niveles de APE aumentan 3% por año, o alrededor de 0.04 ng/ml. Un aumento de APE de 0.75 ng/ml en un año se considera anormal y aumenta la probabilidad de que el cáncer de próstata esté presente.

Un tercer método utilizado para interpretar un nivel anormal de APE es el porcentaje de APE libre. El porcentaje de APE libre tiende a ser menor con el cáncer de próstata y mayor con la HPB. Por ejemplo, cuando el APE está en el rango 4-10 ng/ml, si el porcentaje de APE libre es menor al 10%, existe un 56% de probabilidad de cáncer de próstata en comparación con un 8% de probabilidad si el porcentaje de APE libre es mayor al 25%. El porcentaje de APE libre es más útil cuando el APE está en el rango de 4-10 ng/ml y más difícil de interpretar cuando el APE es menor a 4 ng/ml.



Un cuarto método de refinamiento se conoce como densidad del APE. El volumen prostático se calcula por medio de un ultrasonido. La densidad del APE es igual al volumen prostático/APE en cc o ml. Un valor mayor a 0.15 se considera significativo. La densidad de la próstata no se usa con frecuencia como un nivel de APE específico de la edad, velocidad del APE o porcentaje de APE libre. Tenga en cuenta que ninguno de los refinamientos del APE son absolutos en el diagnóstico de cáncer de próstata. Se usan para ayudar a determinar qué pacientes deben someterse a una biopsia debido al aumento en el riesgo de presentar cáncer de próstata, basado en el APE y en las mejoras del mismo. La biopsia de próstata es el método absoluto para diagnosticar cáncer prostático.

El APE es una excelente prueba para monitorear a los pacientes después de un tratamiento para el cáncer de próstata. La reaparición medible de APE o un aumento en el APE es una prueba de que el cáncer de próstata aún está presente. Después de una prostatectomía radical, el APE debe ser indetectable en las siguientes dos o tres semanas y permanecer así.

No se ha llegado a un consenso sobre un nivel de APE aceptable posterior a un tratamiento de radiación. El nivel generalmente aceptado es 0.2 ng/ml. No se debe llegar al punto más bajo de APE hasta dos o tres años después de la radioterapia. Algunos pacientes con cáncer de próstata tratados con radiación tienen un leve aumento en el nivel de APE uno o dos días años después del tratamiento y posteriormente el nivel de APE desciende en el siguiente año. Esto se considera como un hecho normal posible después del tratamiento con radiación.

Además del APE, se está investigando más para poder encontrar marcadores con mejor sensibilidad o especificidad que el APE para el cáncer de próstata. El cuadro 2 incluye una lista de algunos de las otras pruebas de marcadores para cáncer de próstata usados en la investigación. Ninguna de estas pruebas está disponible actualmente, es muy usada clínicamente, ni es claramente superior al APE. Otros estudios para confirmar el uso de estos marcadores adicionales están en camino. Para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata se necesitan dos cosas: un marcador tumoral de cáncer de próstata específico y un marcador para diferenciar el tipo de cáncer de próstata indolente y de crecimiento lento del tipo de cáncer agresivo y de rápido crecimiento.

Cuadro 2 - Marcadores de cáncer de próstata en investigación y sus usos posibles

| | |
|--|---|
| Cromogranina-A | (CgA) – pronóstico |
| Calicreina glandular humana -2 | (hK2) – diagnóstico |
| Activador del plasminógeno tipo uroquinasa | (u-PA) diagnóstico |
| Factor transformador del crecimiento beta | (TGF-B)-diagnóstico |
| Interleucina | (IL-6)-diagnóstico |
| Antígeno de membrana específico de próstata | (PMSA)-diagnóstico |
| Antígeno de próstata de cáncer temprano 1, 2 | (EPCA)-diagnóstico |
| Alfa-metilacil-CoA | (AMACR) anticuerpos – diagnóstico |
| Hipermetilación GSTP1 | Diagnóstico |
| Gen 3 de cáncer de próstata | (PCA3) – diagnóstico (usado en Europa desde 2006) |

Un punto clave para recordar es que el APE es un marcador de órgano específico para la enfermedad de la próstata pero no es un causante específico para la elevación del APE. Los niveles de APE específicos de la edad, la velocidad APE, porcentaje de APE libre y densidad de APE son métodos para perfeccionar la sensibilidad y especificidad en la evaluación de un APE elevado; sin embargo, ninguna de estas mejoras tampoco son causantes específicos.

Otros puntos clave son: el APE y sus refinamientos ayudan a determinar quien debe someterse a una biopsia de próstata. Los niveles de APE deben ser indetectables dos o tres semanas después de una prostatectomía radical. Los niveles de APE deben disminuir a 0.2 ng/ml dos o tres años después de tratamiento con radioterapia para cáncer de próstata. Niveles detectables de APE después de una prostatectomía son indicadores de persistencia o recurrencia de cáncer de próstata. Un APE en aumento, no un incremento aislado después de tratamiento con radiación, indica recurrencia de cáncer de próstata. ■



Robert Coates M.D., D.B.I.M., FLMI
Vicepresidente y Director Médico
RGA Reinsurance Company

Dr. Robert Coates es un especialista en medicina de seguros con más de 25 años de experiencia, incluyendo 18 años de práctica en medicina interna. Antes de unirse a RGA, el Dr. Coates trabajó en Allianz Re y Metropolitan Life. Es miembro de la Midwestern

Medical Directors Association y de la American Academy of Insurance Medicine (AAIM, por sus siglas en inglés), donde se desempeña como secretario-tesorero.

También fue miembro del cuerpo docente en el Curso trienal de la AAIM en medicina de seguros en 1997, 2000 y 2003. El Dr. Coates ha escrito artículos para el Journal of Insurance Medicine y ha sido ponente en conferencias del sector de seguros. Obtuvo su título médico en la Universidad de Minnesota

© 2010, Reinsurance Group of America, Incorporated. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en cualquier forma sin el permiso previo del editor.

Para solicitudes de reproducción parcial o totalmente, por favor póngase en contacto a: publications@rgare.com

RGA ha hecho todos los esfuerzos razonables para asegurar que la información proporcionada en esta publicación es correcta en el momento de la inclusión y no acepta ninguna responsabilidad por cualquier error u omisión.

