

RESULTADOS DE UNA SERIE DE 6000 PACIENTES CON BIOPSIA TRANSRECTAL ECODIRIGIDA DE PRÓSTATA. PARTE II: PARÁMETROS DERIVADOS DEL PSA.

Rafael Rodríguez-Patrón Rodríguez, Teodoro Mayayo Dehesa, Francisco Javier Burgos Revilla¹
Mónica Alonso González², Alberto Lennie Zucharino y Ricardo García González.

Unidad de Ecografía Urológica. Universidad de Alcalá de Henares¹. Alcalá de Henares. Madrid.
Técnico de salud². Área 8. Madrid. Madrid. España.

Resumen.- OBJETIVO: En esta serie se revisan los resultados de 6000 pacientes biopsiados en una o más ocasiones por sospecha de CP, analizando el papel que puedan jugar los parámetros derivados del PSA en la posibilidad de presentar un tumor de próstata en la BTE.

MÉTODO: se han seleccionado 6000 pacientes sometidos a biopsia transrectal ecodirigida prostática entre 1994 y 2002. De ellos 861 se han biopsiado en más de una ocasión, sumando un total de 7127 biopsias. Para el estudio de la utilidad de los índices derivados del PSA se han establecido rangos basados en el percentil 10 para la primera biopsia tanto en el grupo total como en aquellos con un PSA entre 4 y 10 ng/ml. Se determinaron varios modelos predictivos mediante regresión logística de las variables relacionadas con la presencia o no de cáncer.

RESULTADOS: Para el total de primeras biopsias los rangos establecidos de DPSA muestran una rentabilidad por debajo del 8% con densidades menores de 0,11 ng/ml/c.c. El PSA L/T es menos discriminativo con los rangos obtenidos encontrando una incidencia de CP del 13,7% con cifras superiores a 0,24. En el caso de las segundas biopsias el grupo de pacientes con DPSA menor de 0,12 sólo tiene una incidencia del 5,3% y sólo un paciente presenta CP con PSA L/T mayor de 0,24 (2,9%). A excepción del PSA L/T el resto de parámetros estudiados fueron significativos en el análisis multivariante.

CONCLUSIONES: Aunque el establecimiento de puntos de corte para la DPSA suponga el descenso de la sensibilidad, deben modificarse los hábitos de biopsia prostática asumiendo la pérdida de tumores en pacientes con DPSA bajas e incrementando las biopsias en pacientes con cifras totales de PSA inferiores a 4 ng/ml y densidades mayores.

Palabras clave: Biopsia transrectal prostática. Cáncer prostático. Densidad de PSA. Relación PSA libre/total.

Correspondencia

Rafael Rodríguez-Patrón
Ronda Caballero de la Mancha 7
28034 Madrid (España)
rafael.rodriguezpatron@wanadoo.es

Trabajo recibido: 13 de abril 2005

Summary.- OBJECTIVES: We review the results of 6000 patients with the clinical suspect of prostate cancer who underwent one or more prostate biopsies, analyzing the role of PSA derived parameters in the probability of having prostate cancer in the TRUS biopsy.

METHODS: We selected 6000 patients who under-

went TRUS biopsy between 1994 and 2002. 861 of them underwent more than one biopsy, adding up to a total of 7127 biopsies. For the study of PSA derived indexes we established ranges based on the 10th percentile for the first biopsy for all patients and also for those with PSA between 4 and 10 ng/ml. Several predictive models were determined by logistic regression of the variables related with presence/no presence of cancer.

RESULTS: For first biopsies the ranges of PSAD established showed a diagnostic effectiveness below 8% with PSA densities lower than 0.11 ng/ml/cc. The free/total PSA ratio is less discriminant in the ranges obtained with a 13.7% incidence of prostate cancer for values above 0.24. In the case of second biopsies the group of patients with PSAD below 0.12 had only a 5.3% incidence, and only one patient with F/T PSA ratio higher than 0.24 had a prostate cancer (2.9%). All studied parameters but F/T PSA ratio showed statistical significance in the multivariate analysis.

CONCLUSIONS: Although the establishment of a cut point for PSAD diminishes sensitivity, prostate biopsy habits should be modified assuming the loss of tumors in patients with low PSAD and increasing the number of biopsies in patients with total PSA values below 4 ng/ml with higher densities.

Keywords: Prostatic transrectal biopsy. Prostate cancer. PSA density. Free/total PSA ratio.

INTRODUCCIÓN

Desde la purificación inicial del PSA y su descripción como un potencial marcador tumoral del cáncer de próstata por Wang y cols (1,2) han transcurrido casi 25 años en los que este antígeno se ha convertido en el fundamento del diagnóstico precoz y el cribado del carcinoma prostático. Otro pilar básico es la Biopsia Transrectal Ecodirigida prostática (BTE), sistematizada desde que Hodge y cols (3) definieran el concepto de biopsia sextante obteniendo 3 muestras de cada lóbulo prostático a una distancia equidistante entre la línea media y el borde externo de la glándula.

El problema surgido desde el inicio era la escasa especificidad del PSA que producía un solapamiento importante entre pacientes con Hipertrofia

Prostática Benigna (HPB) y Cáncer Prostático (CP). Morote y cols (4) encontraron en un tercio de pacientes con HPB no complicada cifras de PSA superiores a 4 ng/ml y Arcangeli y cols (5) refieren que entre un 18 y un 32% de pacientes con CP demostrada por biopsia presentan cifras de PSA inferiores a esta cifra. Por este motivo se intentaron definir parámetros basados en este antígeno que permitieran incrementar su especificidad sin reducir su sensibilidad, surgiendo así la Densidad de PSA (DPSA), la relación entre el PSA libre en suero y el PSA total (PSA L/T), la velocidad de cambio del PSA con el tiempo (velocidad de PSA), los rangos de PSA con la edad y otros.

En esta serie se revisan los resultados de 6000 pacientes biopsiados en una o más ocasiones por sospecha de CP, analizando el papel que puedan jugar los parámetros derivados del PSA en la posibilidad de presentar un tumor de próstata en la BTE.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre 1994 y diciembre de 2002 se han practicado más de 10000 BTE. De ellas se han seleccionado los 6000 pacientes en los que se disponía del resultado de anatomía patológica y correspondían a primeras biopsias realizadas por sospecha de CP, descartando aquellas biopsias realizadas después de un tratamiento para el carcinoma prostático ya fuera quirúrgico, radioterápico u hormonal.

674 han sido biopsiados 2 veces, 128 tres veces, 43 cuatro veces, 13 en cinco ocasiones, 2 en seis y 1 a un paciente se le practicaron 7 biopsias. En conjunto suman 7127 biopsias.

Desde el inicio de la técnica de BTE en el año 1994, se han empleado 3 equipos de ecografía, todos pertenecientes a la línea Sonoline de Siemens Medical Systems, Inc. Ultrasound Group, Issaquah, WA. Para la obtención de muestras se utilizan agujas 18Gauge tipo Tru-Cut modificadas para ser disparadas mediante el dispositivo Biopsy-Bard® (Bard urological Inc., Atlanta, Georgia), que obtienen cilindros de tejido de 1,5-2cm de longitud con un diámetro de aproximadamente 1mm.

Se realizó profilaxis antibiótica con 500 mg de Ciprofloxacino desde la noche antes de la prueba

y cada 12 horas hasta completar 5 días ó 500 mg de Levofloxacinó tomado 2 horas antes de la BTE y cada 24 horas durante 4 días más. La preparación se completa con la toma de una cápsula de Metamizol magnésico y la aplicación de un enema comercial de 250cc 2 horas antes de la realización de la BTE.

Todos los pacientes firman un consentimiento informado específico para la exploración.

Se realiza la exploración ecográfica de la próstata, valorando su tamaño y la presencia de anomalías en su estructura. Se obtienen los diámetros anteroposterior y transversal con los que se calcula el volumen prostático según la fórmula $v = (\text{Diámetro anteroposterior}^2 \times \text{Diámetro Transversal})/2$. Aunque esta fórmula presenta una correlación con el volumen real prostático del 0,88 (6) se empleó desde el inicio por su sencillez y se ha mantenido para que las determinaciones sean comparables.

Se obtienen 3 muestras procedentes de cada lóbulo de la zona periférica prostática más lateral, a diferencia de la descripción inicial de Hodge y cols (3) que obtenían las muestras en un punto intermedio entre la línea media y el borde lateral de la próstata. En caso de existir alguna zona ecográficamente sospechosa se incluía en el lado correspondiente.

El análisis descriptivo incluye los porcentajes y percentiles para variables cualitativas y medidas de

tendencia central para las variables cuantitativas continuas. En algunos casos las variables numéricas continuas se han categorizado de acuerdo a puntos de corte habituales en la práctica clínica y en la literatura.

Para el estudio de la utilidad de los índices derivados del PSA se han establecido rangos basados en el percentil 10 para la primera biopsia tanto en el grupo total como en aquellos con un PSA entre 4 y 10 ng/ml, que teóricamente serían los que más podrían beneficiarse del empleo de estos parámetros para tomar la decisión de biopsiar. Se han incluido únicamente los casos sin sospecha ecográfica o por TR asumiendo que en los demás pacientes la biopsia es obligada independientemente de la cifras de DPSA o PSA L/T. En la segunda biopsia al disponer de menor número de pacientes se han dividido los grupos en torno al percentil 15 para no reducir excesivamente el número de pacientes.

Se determinaron varios modelos predictivos mediante regresión logística de las variables relacionadas con la presencia o no de cáncer. La selección de las variables para el modelo se basó en las que fueron significativas en el análisis bivalente estudiando si debían considerarse otras variables de importancia clínica. Se seleccionaron PSA, DPSA y volumen fraccionados en categorías, el TR y la presencia de una ecografía sospechosa (nódulos hipoecoicos o próstata heterogénea). Para no reducir excesivamente el número

TABLA I. ESTADÍSTICOS DE DPSA EN SUCESIVAS BIOPSIAS.

	N	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
DPSA(ng/ml/c.c.)						
DPSA1	5870	.70	.23	3.46	.00	88.76
DPSA2	802	.29	.22	.32	.04	4.81
DPSA3	182	.33	.23	.32	.08	3.38
DPSA4	56	.38	.32	.29	.05	1.62
DPSA5	16	.41	.26	.46	.12	2.03
DPSA6	3	.74	.92	.36	.32	.99
DPSA7	1	.62	.62		.62	.62

La cifra a continuación del parámetro (p.e. DPSA1) indica el número de biopsia al que se refiere el dato.

TABLA II. ESTADÍSTICOS DE PSA L/T EN SUCESIVAS BIOPSIAS.

	N	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
PSA L/T						
PSAL/T1	2345	.14	.13	.076	.00	.63
PSAL/T2	444	.15	.13	.071	.02	.54
PSAL/T3	104	.15	.14	.073	.04	.39
PSAL/T4	34	.13	.12	.073	.02	.32
PSAL/T5	9	.15	.14	.076	.04	.29
PSAL/T6	1	.06	.06		.06	.06
PSAL/T7	1	.06	.06		.06	.06

La cifra a continuación del parámetro (p.e. PSA L/T1) indica el número de biopsia al que se refiere el dato.

ro de pacientes el PSA L/T se incluyó en un modelo de regresión aparte que incorporaba además las mismas categorías de DPSA y volumen, tacto y ecografía. El análisis se realizó mediante un paquete estadístico SPSS 11.0 y SAS Software Release 8.2.

RESULTADOS

Las Tablas I y II muestran los valores descriptivos para la DPSA y el PSA L/T en cada biopsia. La media de DPSA en la primera biopsia es muy elevada debido a la existencia de valores de PSA extremos y esto hace que se encuentren diferencias significativas ($p < 0,009$) con la DPSA de la segunda biopsia y no entre las demás, aunque exista también una tendencia a elevarse. Si se observan las medianas se aprecia sin embargo mayor similitud entre ellas. En el caso de la relación PSA L/T se registran cifras entre 0,12 y 0,14 entre las cinco primeras biopsias que no arrojan diferencias significativas. Sólo un paciente disponía de PSA libre en la sexta y séptima biopsias, con una relación PSA L/T muy baja (0,06) que probablemente influyó en la decisión de repetir las. En las tablas III a V se reflejan los resultados de cada parámetro en función de la anatomía patológica en los pacientes de primera biopsia, totales y con PSA entre 4 y 10 ng/ml, y en la segunda biopsia. El análisis de la varianza muestra diferencias significativas entre la DPSA y el PSA L/T según el resultado patológico, dejando de existir significación a partir de la tercera biopsia. Los pacientes

con HPB tienen cifras de DPSA más baja y PSA L/T más altos que los que presentaron CP mientras que aquellos con PIN o AGF mostraron cifras intermedias.

Para el total de primeras biopsias (Tabla VI) los rangos establecidos de DPSA muestran una rentabilidad por debajo del 8% con densidades menores de 0,11 ng/ml/c.c. y alrededor del 10% si se estableciera el límite en 0,14. Datos similares se obtienen entre pacientes con PSA intermedio (Tabla VII).

El PSA L/T es menos discriminativo con los rangos obtenidos encontrando una incidencia de CP del 13,7% con cifras superiores a 0,24 que es el grupo superior (Tabla VI). En pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml este mismo grupo presenta una incidencia de 12,9% (Tabla VII). En el caso de las segundas biopsias (Tabla VIII), el grupo de pacientes con DPSA menor de 0,12 sólo tiene una incidencia del 5,3% y del 11,5% con DPSA entre 0,12 y 0,17. Sólo un paciente presenta CP con PSA L/T mayor de 0,24 (2,9%).

En las regresiones logísticas que incluyen PSA, DPSA, volumen fraccionados en categorías, el TR y la presencia de una ecografía sospechosa (nódulos hipoecoicos o próstata heterogénea) todos los factores resultaron significativos. El PSA L/T se incluyó en un estudio de regresión aparte que incorporaba además las mismas categorías de DPSA y volumen, TR y ecografía. El PSA L/T, aunque resultó significativo en el análisis univariante, fue excluido por el sistema en el

TABLA III. DESCRIPTIVOS DE VOLUMEN, DPSA Y PSA L/T EN PRIMERA BIOPSIA POR GRUPOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

		N	Mediana	Media	DT	Mín.	Máx.	ANOVA INTERGR.
VOLUMEN c.c.	HBP	3388	39.71	46.45	85.71	3.53	483.7	P<0,0001
	CANCER	2336	27.16	32.16	20.11	2.35	379.31	
	PIN	122	39.62	42.19	17.93	13.44	112.69	
	AGF	126	32.41	36.98	18.19	2.06	111.25	
	Total	5972	34.68	40.57	66.23	2.06	483.7	
DPSA ng/ml/c.c.	HBP	3327	0.18	.26	.40	.00	11.03	P<0,0001
	CANCER	2298	0.41	1.39	5.44	.01	88.76	
	PIN	121	0.21	.29	.33	.07	3.02	
	AGF	124	0.23	.33	.30	.05	2.13	
	Total	5870	0.23	.70	3.46	.00	88.76	
PSAL/T	HBP	1401	0.15	.16	.07	.01	.63	P<0,0001
	CANCER	831	0.10	.12	.06	.00	.43	
	PIN	64	0.14	.15	.07	.01	.44	
	AGF	49	0.13	.14	.07	.03	.39	
	Total	2345	0.13	.14	.07	.00	.63	

TABLA IV. DESCRIPTIVOS DE VOLUMEN, DPSA Y PSA L/T EN PRIMERA BIOPSIA EN LOS DISTINTOS GRUPOS PATOLÓGICOS (PACIENTES CON PSA 4-10 ng/ml.)

		N	Media	DT	Mín.	Máx.	ANOVA INTERGR.
VOLUMEN c.c.	HBP	2268	42.58	20.92	3.53	320.00	P<0,0001
	CANCER	1013	29.04	14.77	3.20	129.60	
	PIN	78	40.06	17.21	13.52	112.69	
	AGF	71	36.71	18.03	10.89	111.25	
	Total	3430	38.40	20.11	3.20	320.00	
DPSA ng/ml/c.c.	HBP	2268	.19	.11	.03	1.75	P<0,0001
	CANCER	1013	.29	.17	.05	2.96	
	PIN	78	.20	.09	.07	.68	
	AGF	71	.23	.13	.05	.86	
	Total	3430	.22	.14	.03	2.96	
PSAL/T	HBP	1090	.16	.07	.01	.55	P<0,0001
	CANCER	529	.13	.06	.01	.43	
	PIN	51	.16	.07	.01	.44	
	AGF	35	.14	.06	.05	.33	
	Total	1705	.15	.07	.01	.55	

análisis multivariante. Las Tablas IX y X reflejan los datos obtenidos. La combinación de pruebas consigue un área bajo la curva ROC de 0,84 y 0,82 respectivamente.

DISCUSIÓN

El PSA es un factor determinante en la positividad de la BTE con relación independiente en el análisis de regresión logística pero dado que la especificidad del PSA es escasa, encontrándose un solapamiento importante entre las cifras halladas en pacientes con HBP y CP, se ha intentado desde muy temprano encontrar índices que mejoren la rentabilidad de los estudios de diagnóstico precoz o de "screening". Desde la descripción de la utilidad de la relación PSA L/T y la DPSA por Stenman y cols y Benson y cols (7,8) para diferenciar cáncer de hipertrofia prostática benigna diversos autores han reafirmado esta utilidad (9,10) siendo las rebiopsias el campo más atractivo para su empleo puesto que partimos de pacientes que ya han tenido alguna biopsia previa negativa y en los que el

riesgo de encontrar un tumor es menor por lo que es razonable intentar seleccionar aquellos con mayores posibilidades y evitar biopsias innecesarias.

Los índices basados en el PSA han demostrado diferencias significativas entre pacientes con HBP y CP en la primera y segundas biopsias. En el estudio univariante tanto la DPSA como el PSA L/T demostraron relación con el diagnóstico de CP, sin embargo este último, llamativamente, fue excluido del análisis multivariante. La mayoría de autores refieren esta asociación (9-14) aunque algunos tampoco encuentran una vinculación clara entre estos parámetros y la posibilidad de cáncer (15-17).

En esta serie se ha observado que en pacientes con DPSA menor de 0,11 la frecuencia de CP en la biopsia es menor del 8% y de alrededor del 10% estableciendo un corte de 0,14 ng/ml/cc. En el caso del PSA L/T con cifras superiores a 0,24 sólo el 13,7% presentarán un tumor. De esta forma un punto de corte para la DPSA de 0,12 ng/ml/cc mantiene una sensibilidad del 95% evitando el 16,5% de biopsias a

TABLA V. DESCRIPTIVOS DE VOLUMEN, DPSA Y PSA L/T EN SEGUNDA BIOPSIA POR GRUPOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

		N	Mediana	Media	DT	Mín.	Máx.	ANOVA INTERGR.
VOLUMEN c.c.	HBP	603	47.72	50.42	21.69	6.64	148.84	P<0, 0001
	CANCER	167	30.49	37.43	20.93	7.40	131.40	
	PIN	24	37.63	41.97	21.31	15.67	110.47	
	AGF	28	32.41	39.34	30.29	12.81	177.32	
	Total	822	42.72	47.16	22.90	6.64	177.32	
DPSA ng/ml/c.c.	HBP	587	0.20	.24	.20	.04	3.18	P<0, 0001
	CANCER	164	0.32	.47	.54	.09	4.81	
	PIN	24	0.28	.31	.16	.07	.69	
	AGF	27	0.26	.29	.15	.05	.69	
	Total	802	0.22	.29	.32	.04	4.81	
PSAL/T	HBP	339	0.14	.15	.07	.02	.54	P<0, 0001
	CANCER	75	0.12	.13	.06	.03	.35	
	PIN	12	0.12	.13	.05	.04	.22	
	AGF	18	0.11	.12	.05	.03	.25	
	Total	444	0.13	.15	.07	.02	.54	

TABLA VI. INCIDENCIA DE CP EN LA PRIMERA BIOPSIA EN PACIENTES CON ETR Y TR NORMALES SEGÚN RANGOS DE DPSA Y PSA L/T.

Rango DPSA(ng/ml/c.c.)	n	Cáncer n(%)	Rango PSA L/T	n	Cáncer n(%)
<0.11	456	36 (7.9)	>0.24	211	29 (13.7)
0.11-0.14	458	46 (10)	0.19-0.24	238	41 (17.2)
0.14-0.17	534	72 (13.5)	0.17-0.19	150	23 (15.3)
0.17-0.20	447	67 (15)	0.15-0.17	189	32 (16.9)
0.20-0.23	381	85 (22.3)	0.13-0.15	238	50 (21)
0.23-0.29	489	125 (25.6)	0.11-0.13	216	55 (25.5)
0.29-0.37	379	115 (30.3)	0.10-0.11	93	34 (36.6)
0.37-0.52	339	131 (38.6)	0.08-0.10	165	50 (30.3)
0.52-0.92	236	105 (44.5)	0.06-0.08	117	52 (44.4)
>0.92	109	58 (53.2)	<0.06	85	33 (38.8)
total	3828	840 (21.9)	total	1702	399 (23.4)

pacientes con HBP. Para la misma sensibilidad el PSA L/T precisa un corte en 0,26 que evitaría un 11,8% de biopsias. En los pacientes con cifras de PSA intermedias entre 4 y 10 ng/ml los resultados para estos puntos de corte son muy similares. Respecto a los estudios desarrollados previamente por nuestro grupo (18,19) no se han producido grandes variaciones en estos resultados a lo largo del tiempo. Para una sensibilidad similar a la que se ha referido los puntos de corte oscilan en la literatura entre el 0,25 y 0,37 para la relación PSA L/T y 0,057 y 0,11 para la DPSA (11,13-17,20,21) con especificidades que varían respectivamente entre el 11 y el 36% y el 20 y 26%. Para estos puntos de corte el porcentaje de biopsias evitadas se mueven entre el 9 y 29% para la relación PSA L/T y 12-36% en caso de la DPSA (11,14,17,20). Bangma y cols (22,23) indican dinteles con sensibilidades infe-

riores aumentando así la especificidad, pero no parece prudente reducir excesivamente el número de cánceres diagnosticados a favor de una reducción importante de las biopsias practicadas.

Chen y cols (24) asocian rangos de PSA L/T mayores de 0,25 y menores de 0,07 a la presencia inequívoca de HBP o CP respectivamente. En esta serie sería preciso ir hasta un PSA L/T mayor de 0,43 para no encontrar ningún tumor.

La utilidad de estos índices no se limita al diagnóstico del CP sino que puede tener también un carácter pronóstico: Catalona y cols(13) refieren que en pacientes diagnosticados de CP con relación PSA L/T mayor de 0,15 o DPSA menor de 0,15 ng/ml/cc la probabilidad de presentar un tumor de caracterís-

ticas favorables en la pieza de prostatectomía (tumor organoconfinado, Gleason menor de 7 y menos del 10% de afectación) es del 75% frente a sólo un tercio cuando estos índices son menor y mayor de 0,15 respectivamente.

Aunque existen otros índices basados en el PSA como el incremento o velocidad de PSA o los rangos de PSA/edad no se han empleado en este trabajo, el último por carecer de la edad en gran parte de los pacientes y el primero por no haber encontrado relación con el diagnóstico de CP en trabajos previos de nuestro grupo (25).

Parecería que el campo más atractivo para el empleo de los parámetros derivados del PSA sean las rebiopsias puesto que se trata de pacientes con resul-

tados negativos previos en los que sería razonable intentar reducir biopsias innecesarias. Con frecuencia se encuentran cifras de PSA mayores en aquellos pacientes con rebiopsias positivas que en aquellos con resultado normal, o relación PSA L/T menor en los primeros (26-28) como ocurre en esta serie, si bien el establecimiento de puntos de corte siempre implica la pérdida de diagnósticos de carcinoma. Djavan y cols (29) consideran como el único factor predictivo de positividad de la rebiopsia la relación PSA L/T con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 50% para un punto de corte de 0,3, con un 98% de pacientes sin cáncer por encima de 0,38. En esta serie no se ha encontrado ningún CP en segundas biopsias con PSA L/T por encima de 0,35 o con una DPSA menor de 0,09 ng/ml/c.c. El nivel de 0,24 mantendría una sensibilidad del 98,2% evitando un 10,7% de biopsias

TABLA VII. INCIDENCIA DE CP EN LA PRIMERA BIOPSIA EN PACIENTES CON ETR Y TR NORMALES Y PSA 4-10 ng/ml SEGÚN RANGOS DE DPSA Y PSA L/T.

Rango DPSA(ng/ml/c.c.)	n	Cáncer n(%)	Rango PSA L/T	n	Cáncer n(%)
<0.11	378	30 (7.9)	>0.24	170	22 (12.9)
0.11-0.14	392	37 (9.4)	0.19-0.24	202	32 (15.9)
0.14-0.17	444	60 (13.5)	0.17-0.19	120	19 (15.8)
0.17-0.20	361	58 (16.1)	0.15-0.17	160	25 (15.6)
0.20-0.23	286	64 (22.4)	0.13-0.15	191	42 (22)
0.23-0.29	325	97 (29.8)	0.11-0.13	163	41 (25.2)
0.29-0.37	209	74 (35.4)	0.10-0.11	67	25 (37.3)
0.37-0.52	144	68 (47.2)	0.08-0.10	118	30 (25.4)
0.52-0.92	48	23 (47.9)	0.06-0.08	82	33 (40.2)
>0.92	8	1 (12.5)	<0.06	49	20 (40.8)
total	2595	512 (19.7)	total	1322	289 (21.8)

a pacientes con HBP, mientras que para una sensibilidad del 95% el dintel sería de 0,21 que ahorraría el 15,5% de biopsias innecesarias. Los puntos de corte para la DPSA funcionan de manera similar o algo mejor, pues 0,1 ng/ml/c.c. tiene la misma sensibilidad y ahorro de biopsias que un PSA L/T de 0,24 y una DPSA de 0,12 ng/ml/c.c. evita el mismo porcentaje de biopsias que un PSAL/T de 0,21 pero con una sensibilidad de 96,6%.

Siempre que se intente incrementar la especificidad de un test será a costa de una pérdida de sensibilidad, lo que hace que tanto DPSA como PSA L/T se empleen poco para tomar la decisión de cuando realizar una primera biopsia. Actualmente se invocan algo más, sobre todo el PSA L/T, en pacientes con PSA inferiores a 4 ng/ml en los que se supone que la incidencia va a ser menor y vamos a encontrar tumores más pequeños y localizados (20). En el estudio de Thompson y cols (30) en el que se biopsiaron casi 3000 pacientes con PSA inferior a 4 ng/ml y tacto normal se observa una incidencia de CP del 6,6% con PSA hasta 0,5 ng/ml, 10% con PSA entre 0,6 y 1

ng/ml, 17% entre 1,1 y 2 ng/ml, 23,9% entre 2,1 y 3 ng/ml y cercana al 27% con PSA entre 3,1 y 4 ng/ml. A pesar de estos resultados que incitarían a biopsiar a todo paciente por encima de 50 años sin tener en cuenta las cifras de PSA, creemos que hoy por hoy pocos se plantearían esta posibilidad dado que, independientemente de consideraciones médico-oncológicas, no habría sistema sanitario capaz de afrontar tal número de biopsias. Pero si se observan los resultados de esta serie se aprecia que la probabilidad de una primera biopsia positiva con DPSA de 0,11 ng/ml/cc es poco mayor que la que encuentran Thompson y cols con PSA inferior a 0,5ng/ml y con DPSA menor de 0,11 a 0,14 ng/ml/cc igual a la encontrada por estos autores con PSA entre 0,6 y 1 ng/ml, luego es posible que haya que plantearse reducir el número de biopsias por su baja rentabilidad en determinados grupos de pacientes a pesar de que tengan PSA por encima de 4 ng/ml mientras que se aumenten las indicaciones en pacientes con cifras menores pero con mayor probabilidad de tumor. Teniendo en cuenta como indica Catalona y cols(13) que el 75% de pacientes con DPSA inferior a 0,15 ng/ml/cc o PSA L/T superior a

TABLA VIII. INCIDENCIA DE CP EN LA SEGUNDA BIOPSIA EN PACIENTES CON ETR Y TR NORMALES SEGÚN RANGOS DE DPSA Y PSA L/T.

Rango DPSA(ng/ml/c.c.)	n	Cáncer n(%)	Rango PSA L/T	n	Cáncer n(%)
<0.12	95	5 (5.3)	>0.24	35	1 (2.9)
0.12-0.17	113	13 (11.5)	0.19-0.24	62	10 (16.1)
0.17-0.21	115	15 (13)	0.16-0.19	48	5 (10.4)
0.21-0.26	85	16 (18.8)	0.13-0.16	64	8 (12.5)
0.26-0.33	107	19 (17.8)	0.11-0.13	64	9 (14.1)
0.33-0.51	98	20 (20.4)	0.09-0.11	38	4 (10.5)
>0.51	57	28 (49.1)	<0.09	58	18 (31)
total	670	116 (17.3)	total	369	55 (14.9)

TABLA IX. REGRESIÓN MULTIVARIANTE PARA PSA, DPSA, VOLUMEN, TR Y ETR.

Parámetro	x ² Wald	Pr > x ²	Odds ratio estimado		
			Punto estimado	Intervalo confianza al 95%	
PSA 6 -10	0.1575	0.6915	1.042	1.278	0.850
PSA 10-33	4.7555	0.0292	1.350	1.768	1.031
PSA >33	39.4028	<.0001	3.915	5.994	2.556
DPSA 0.13-0.18	2.2377	0.1347	1.245	1.659	0.934
DPSA 0.18-0.26	14.4893	0.0001	1.758	2.351	1.315
DPSA ≥3d0.26	42.9228	<.0001	3.124	4.392	2.222
Volumen 20-30	11.4498	0.0007	0.692	0.856	0.559
Volumen 30-40	37.0644	<.0001	0.470	0.599	0.368
Volumen 40-50	40.9086	<.0001	0.391	0.521	0.293
Volumen >50	73.1645	<.0001	0.256	0.350	0.188
TR sospechoso	170.9448	<.0001	3.743	4.563	3.071
ETR sospechosa	228.8563	<.0001	3.535	4.163	3.001

likelihood ratio: x² 2263.67 GL=12 p<0, 0001

PSA(ng/ml); DPSA (ng/ml/c.c.); Volumen (c.c.)

0,15 tienen un tumor de características patológicamente favorables es probable que no modificáramos de forma importante el pronóstico de los tumores en los que inevitablemente se retrasaría el diagnóstico

empleando estos punto de corte, sobre todo si se aplica a pacientes mayores de 70 años con expectativas de vida inferiores a 15 años.

TABLA X. REGRESIÓN MULTIVARIANTE PARA DPSA, VOLUMEN, TR, ETR Y PSA L/T (EXCLUIDO DEL ANÁLISIS POR EL SISTEMA) EN EL GRUPO DE PACIENTES QUE DISPONÍA DE ESTE ÚLTIMO DATO.

Parámetro	x ² Wald	Pr > x ²	Odds ratio estimado		
			Punto estimado	Intervalo confianza al 95%	
DPSA 0.13-0.18	4.5388	0.0331	1.624	1.040	2.537
DPSA 0.18-0.26	9.1939	0.0024	1.990	1.275	3.105
DPSA 0.26	44.6849	<.0001	4.450	2.872	6.893
Volumen 20- 30	13.5227	0.0002	0.520	0.367	0.737
Volumen 30-40	27.5322	<.0001	0.361	0.246	0.528
Volumen 40-50	28.9046	<.0001	0.302	0.195	0.467
Volumen 50	47.0628	<.0001	0.205	0.130	0.322
Tacto sospechoso	56.4495	<.0001	4.015	2.794	5.769
ETR sospechosa	63.8322	<.0001	3.097	2.347	4.087

likelihood ratio: x² 706.35 GL=9 p<0, 0001

DPSA(ng/ml/c.c.); Volumen (c.c.)

CONCLUSIONES

• Aunque el establecimiento de puntos de corte para la DPSA suponga el descenso de la sensibilidad, deben modificarse los hábitos de biopsia prostática asumiendo la pérdida de tumores en pacientes con DPSA bajas e incrementando las biopsias en pacientes con cifras totales de PSA inferiores a 4 ng/ml y densidades mayores.

• Aunque el PSA L/T puede servir también de referencia en este sentido, en nuestra experiencia no ha mostrado relación en el análisis multivariante.

BIBLIOGRAFIA y LECTURAS

RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. WANG, M.C.; VALENZUELA, L.A.; MURPHY, G.P. y cols.: "Purification of a human prostate specific antigen". *Invest. Urol.*, 17: 159, 1979.
2. WANG, M.C.; PAPSIDERO, L.D.; KURIYAMA, M. y cols.: "Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer". *Prostate*, 2: 89, 1981.
3. HODGE, K.K.; McNEAL, J.E.; TERRIS, M.K. y cols.: "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate". *J. Urol.*, 142: 71, 1989.
- *4. MOROTE, J.; RUIBAL, A.; PALOU, J.: "Evaluation of specific antigen and prostatic acid phosphatase specificity. Study of false values". *Int. J. Biol. Markers*, 1: 141, 1986.
- *5. ARCANGELI, C.G.; ORNSTEIN, D.K.; KEETCH, D.W. y cols.: "Prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer: the United States experience". *Urol. Clin. North Am.*, 24: 299, 1997.
6. TERRIS, M.K.; STAMEY, T.A.: "Determination of prostate volume by transrectal ultrasound". *J. Urol.*, 145: 984, 1991.
7. STENMAN, U.H.; LEINONEN, J.; ALFTHAN, I. y cols.: "A complex between PSA and alpha 1-antichymotrysin is the major form of PSA in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer". *Cancer Res.*, 51: 222, 1991.
8. BENSON, M.C.; WHANG, I.S.; PANTUCK, A. y cols.: "Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer". *J. Urol.*, 147: 815, 1992.
- *9. WOODRUM, D.L.; BRAWER, M.K.; PARTIN, A.W. y cols.: "Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer". *J. Urol.*, 159: 5, 1998.
- *10. VASHI, A.R.; OESTERLING, J.E.: "Percent free prostate specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer". *Mayo Clin. Proc.*, 72: 337, 1997.
- *11. ROEHL, K.A.; ANTENOR, J.A.; CATALONA, W.J.: "Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng/ml range". *J. Urol.*, 168: 922, 2002.
12. BJORK, T.; PIIRONEN, T.; PETTERSSON, K. y cols.: "Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer". *Urology*, 48: 882, 1996.
- **13. CATALONA, W.J.; SOUTHWICK, P.C.; SLAWIN, K.M. y cols.: "Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging". *Urology*, 56: 255, 2000.
- **14. PARTIN, A.W.; CATALONA, W.J.; SOUTHWICK, P.C.: "Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age". *Urology*, 48: 55, 1996.
- *15. DJAVAN, B.; ZLOTTA, A.R.; BYTTETBIER, G. y cols.: "Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer". *J. Urol.*, 160: 411, 1998.
16. MOSQUERA, J.; PINTO, I.; ENGUIX, A. y cols.: "Utilidad del cociente PSA-l/PSA-t y la dPSA para la discriminación entre hipertrofia benigna de próstata y cáncer de próstata". *Actas Urol. Esp.*, 25: 651, 2001.
- *17. MOROTE, J.; RAVENTOS, C.X.; LORENTE, J.A. y cols.: "Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml." *J. Urol.*, 158: 502, 1997.
18. RODRÍGUEZ, R.; MAYAYO, T.; GALBIS, F. y cols.: "Utilidad clínica de las pruebas diagnósticas disponibles en el carcinoma prostático. Resultados sobre 500 biopsias. Parte I: PSA, densidad de PSA y PSA predecible". *Arch. Esp. Urol.*, 50: 333, 1997.
- *19. MAYAYO, T.; RODRÍGUEZ-PATRÓN, R.; LENNIE, A. y cols.: "Biopsia transrectal ecodirigida. Análisis de los resultados de una serie de 1900 pacientes". *Arch. Esp. Urol.*, 52: 453, 1999.
- *20. LODDING, P.; AUS, G.; BERGDAHL, S. y cols.: "Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen". *J. Urol.*, 159: 899, 1998.
- *21. THIEL, R.P.; OESTERLING, J.E.; WOJNO, K.J. y cols.: "Multicenter comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen". *Urology*, 48: 45, 1996.
- *22. BANGMA, C.H.; KRANSE, R.; BLIJENBERG, B.G. y cols.: "The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density". *Urology*, 46: 779, 1995.
- *23. BANGMA, C.H.; RIETBERGEN, J.B.; KRANSE, R. y cols.: "The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population". *J. Urol.*, 157: 2191, 1997.
24. CHEN, Y.T.; LUDERER, A.A.; THIEL, R.P. y cols.: "Using proportions of free to total prostate-specific

- antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer". *Urology*, 7: 18, 1996.
- *25. RODRÍGUEZ-PATRON, R.; MAYAYO DEHESA, T.; GONZALEZ GALAN, A y cols.: "Pueden los indices basados en el PSA determinar en que pacientes se debe repetir la biopsia transrectal ecodirigida prostatica?: estudio sobre 546 pacientes rebiopsiados". *Arch. Esp. Urol.*, 55: 225, 2002.
- *26. O'DOWD, G.J.; MILLER, M.C.; OROZCO, R. y cols.: "Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis". *Urology*, 55: 553, 2000.
27. BABAIAN, R.J.; TOI, A.; KAMOI, K. y cols.: "Comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy". *J. Urol.*, 163: 152, 2000.
28. LETRAN, J.L.; BLASE, A.B.; LOBERIZA, F.R. y cols.: "Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma". *J. Urol.*, 160: 426, 1998.
- **29. DJAVAN, B.; ZLOTTA, A.; REMZI, M. y cols.: "Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men". *J. Urol.*, 163: 1144, 2000.
- **30. THOMPSON, I.M.; PAULER, D.K.; GOODMAN, P.J. y cols.: "Prevalence of prostate cancer among men with a Prostate-Specific Antigen level 4.0 ng per mililiter". *N. Engl. J. Med.*, 350: 2239, 2004.