



Validez diagnóstica de la densidad del antígeno prostático en la detección de cáncer de próstata

Vázquez-Ortega L, Fernández-Carreño A, Cantellano-Orozco M, Camarena-Reynoso H, Hernández-Castellanos V, Shuck-Bello C, Leos-Acosta C, Andrade-Platas D, Morales-Montor G, Pacheco-Gabliher C, Calderón-Ferro F



■ RESUMEN

Introducción: Uno de los elementos argumentados para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con tacto rectal negativo y antígeno <10 ng/mL incluye la densidad del antígeno que se define como la relación que guarda el valor del antígeno con el volumen prostático total. Se ha demostrado que éste puede ayudar a predecir positividad en las biopsias, disminuir el número de biopsias innecesarias y predecir la agresividad del mismo.

Material y métodos: Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, en el cual se tomaron en cuenta todos los pacientes a los que se les han realizado biopsias prostáticas en los últimos cinco años en nuestro hospital y que cuentan con antígeno prostático inicial, ultrasonido transrectal con mediciones de volumen prostático y densidad del antígeno, volumen de zona transicional con su densidad, resultado histopatológico y en caso de ser positivo para adenocarcinoma prostático el valor por escala de Gleason: número de fragmentos positivos y porcentaje de los mismos. Se hizo un análisis estadístico para valorar la sensibilidad y especificidad de diferentes valores de corte.

■ ABSTRACT

Background: Prostate antigen density defined as the relation of the antigen value with total prostate volume is argued to be one of the diagnostic elements for prostate cancer in patients presenting with negative rectal examination and prostate antigen <10 ng/ml. It has been shown that this density can help predict biopsy positivity, decrease the number of unnecessary biopsies and predict the aggressiveness of the disease.

Materials and methods: A retrospective, cross-sectional study was carried out which took into account all patients who had had prostate biopsies within the last 5 years at our hospital and studies determining initial prostate antigen, transrectal ultrasound measuring prostate volume and antigen density, transitional zone volume and density, histopathological results and Gleason score in cases of adenocarcinoma, number of positive fragments and their percentages. Statistical analysis was carried out to evaluate sensitivity and specificity of different cut-off point values.

Results: From a total of 747 biopsies, 260 patients met with all established inclusion criteria. Mean age was 68 years with a range from 43 to 88 years. Mean prostate antigen was 23.26 with a range from 0.6 to 623 ng/dL. Prostate density varied from 0.01 to 5.08 ng/ml. When cut-off point value was 0.17 ng/mL/cc there was 77% sensitivity, a 60% specificity and 87% negative predictive value.

Conclusions: A cut-off point of 0.17 ng/mL/cc is helpful in adequately predicting the absence of cancer in prostate biopsies.

Servicio de Urología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Correspondencia: Leopoldo Vázquez Ortega. Club América 52-5, Col. Villas Lázaro Cárdenas C.P. 14370. Correo electrónico: drvazquezortega@yahoo.com.mx

Resultados: De un número total de 747 biopsias se contaron con 260 pacientes con todos los criterios de inclusión establecidos. La media de edad fue de 68 años con rango de 43 a 88; la media del antígeno prostático fue de 23.26 con rangos desde 0.6 hasta 623 ng/dL. La densidad prostática varió entre 0.01 y 5.08 ng/mL. Con un valor de corte de 0.17 ng/mL/cc, se observó una sensibilidad de 77% y especificidad de 60% con un valor predictor negativo de 87%.

Conclusiones: Un punto de corte de 0.17 ng/mL/cc nos ayuda a predecir, adecuadamente, la ausencia de cáncer en las biopsias prostáticas.

Palabras clave: antígeno prostático, densidad, detección, cáncer próstata.

Key words: *prostatic antigen, density, detection, prostate cancer.*



■ INTRODUCCIÓN

Dentro de las opciones que existen para el diagnóstico del cáncer prostático, se cuenta con el tacto rectal y la determinación del antígeno prostático específico (APE). El tacto rectal no sólo falla en la discriminación entre patología benigna y maligna, sino también en la inhabilidad de identificar enfermedad curable, pero no palpable.^{1,2} El APE fue aprobado por la FDA como ayuda en la detección del cáncer de próstata en 1994. El APE fue identificado inicialmente en tejido prostático en 1970, purificado en 1979 e identificado en sangre en 1980. El tejido prostático con cáncer se ha reportado que libera 10 veces APE por gramo que el tejido benigno. Éste ha demostrado poca precisión por su elevación en patología benigna y maligna.³ Por esto, numerosos estudios han utilizado otros parámetros para refinar su sensibilidad. La densidad del APE (DAPE) y el porcentaje de fracción libre (FL) han demostrado de manera independiente mejorar la especificidad en la detección del cáncer, y así también disminuir las biopsias innecesarias en pacientes con APE entre 4.1 y 10 ng/mL.^{4,5}

En 1995, Catalana reportó el porcentaje de fracción libre y demostró que utilizando un corte ≤ 23.4 ng/mL, se detectaban 90% de los cánceres y cerca de un tercio de las biopsias pudieron evitarse. En 1992, Benson introdujo el concepto de densidad del APE (que se define como la relación que guarda el valor del antígeno con el volumen prostático total).⁶ La utilidad de ésta ha sido cuestionada, pero se ha visto que disminuye significativamente la tasa de biopsias innecesarias sin sacrificar significativamente la detección de cáncer prostático.^{7,8} La fracción libre del APE y la densidad del APE han demostrado, de manera independiente, el poder de incrementar la especificidad para el diagnóstico de cáncer

prostático en hombres con niveles de antígeno entre 4.1 y 10 ng/mL. El APE, en relación con el volumen prostático debe reflejar el volumen del cáncer en la glándula que en consecuencia se asocia con el pronóstico.

El objetivo principal del presente estudio es identificar el punto de corte del valor de la densidad del antígeno prostático con una sensibilidad y especificidad mayor para predecir adenocarcinoma prostático. Dentro de los objetivos secundarios se incluyen: *a)* determinar la sensibilidad y especificidad de este valor obtenido para predecir grado tumoral (Gleason); *b)* notar la utilidad de la densidad de la zona transicional y buscar un punto de corte con una sensibilidad y especificidad alta.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal y retrospectivo. Se tomó como universo de estudio a todos los pacientes de la consulta externa, a los cuales se les realizaron biopsias prostáticas, según los criterios para realizarlas de nuestro servicio que incluyen: tacto rectal sospechoso; antígeno prostático > 10 ; antígeno prostático entre cuatro y 10 con FL $< 20\%$. Se incluyeron a los pacientes de marzo de 2002 a septiembre de 2007, pacientes del Hospital "Dr. Manuel Gea González". Los criterios de inclusión fueron a aquellos pacientes con una o más biopsias prostáticas con valores de antígeno prostático específico y fracción libre, ultrasonido transrectal con medición de volumen prostático total, volumen de zona transicional, densidad del APE, densidad de zona transicional, resultado histopatológico y, en caso de ser positivo, para adenocarcinoma prostático; el valor de Gleason primario, secundario y la suma de ellos; el número de biopsias positivas, porcentaje y localización. Las biopsias

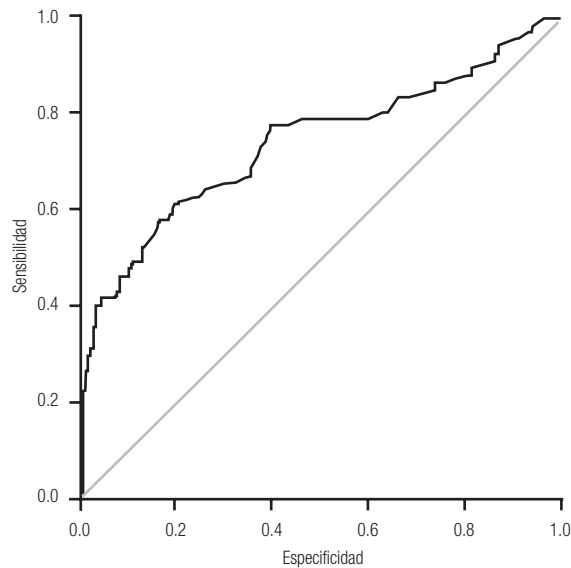


Figura 1. Curva ROC para establecer el punto de corte de la densidad del antígeno. Se puede observar la curva que se hace con los diferentes puntos sobre la misma que ayuda a establecer el punto con mayor especificidad y sensibilidad (gráfica extraída directamente del programa estadístico).

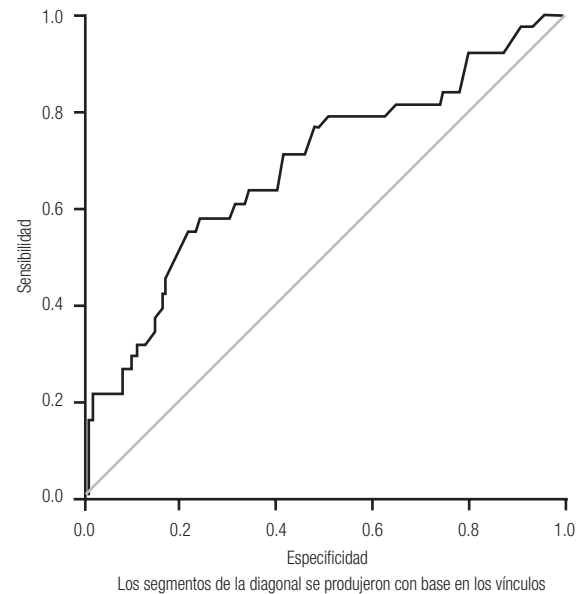


Figura 2. Curva ROC para densidad zona transicional. Se observa en la gráfica los valores con sensibilidad y especificidad ayudando a sacar el punto de corte que es el que presenta mejor sensibilidad y especificidad.

Tabla 1. Puntos de corte estudiados

Valor corte*	Sensibilidad**	Especificidad**	VPP**	VPN**
0.15	79	53	39	86
0.17	77	60	42	87
0.19	71	63	42	85

*En ng/mL/cc **En porcentajes VPP = Valor predictivo positivo VPN = Valor predictivo negativo

prostáticas fueron realizadas con ultrasonido *Aloka*TM y transductor endocavitario. En el análisis estadístico se tomó como variable principal la densidad del antígeno prostático y se hicieron varios cortes en su valor para determinar el valor con mejor sensibilidad y especificidad para predecir positividad de adenocarcinoma prostático mediante el análisis estadístico de las curvas ROC. También se tomaron valores de corte para densidad de zona transicional y se vio la asociación de estos puntos de corte con el pronóstico clínico y evolución. Además de la curva ROC se utilizó la prueba de Bonferroni.

■ RESULTADOS

De un número total de 747 biopsias en los últimos cinco años, realizadas en nuestro hospital, sólo se contaron

con 260 pacientes con todos los criterios de inclusión establecidos; la gran mayoría de los que no se incluyeron fue por expediente incompleto. La media de edad fue de 68 años con rango de 43 a 88; la media del antígeno prostático fue de 23.26 con rangos desde 0.6 hasta 623 ng/dL.

El número de series de biopsias realizadas fue de: una en 202 pacientes, dos en 45, tres en 13 y cuatro en uno. Se diagnosticó adenocarcinoma prostático en 80 pacientes (30.65%), atipia en siete (2.68%) y NIP alto grado en cuatro (1.53%); la media del volumen prostático calculado fue de 55.16 cc. El volumen medio de la zona transicional fue de 20.72 cc. De los pacientes con adenocarcinoma prostático, 32 tuvieron Gleason ≥ 7 (40%). La densidad prostática varió entre 0.01 y 5.08 ng/mL/cc (media 1.44 ng/mL/cc; DE 1.43).

Se realizó un análisis y se determinó la curva COR para valorar puntos de corte (**figura 1**). Con los puntos de corte más representativos se obtuvieron la sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos positivos y negativos, viendo que el mejor punto de corte es de 0.17 ng/mL/cc con sensibilidad 77%, especificidad 60%, valor predictivo positivo 42% y predictivo negativo 87% (**tabla 1**).

Se analizaron los valores de la DAPE, tanto para los pacientes sin cáncer como para aquellos con uno de

Tabla 2. Diferencia de los valores de densidad del antígeno prostático específico entre grupos

Grupos	Media densidad ng/mL/cc
Sin cáncer	0.18
Gleason < 7	0.44
Gleason ≥ 7	1.43

*En ng/mL/cc **En porcentajes VPP = Valor predictivo positivo VPN = Valor predictivo negativo

alto riesgo ≥ 7 y se observaron diferencias significativas entre los grupos (**tablas 2 y 3**).

En el análisis de curva ROC para la densidad de zona transicional se determinaron los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad (**figura 2**), siendo de 0.37 ng/mL/cc con sensibilidad 71%, especificidad 55%, valor predictivo positivo de 35% y lo más importante valor predictivo negativo de 84%.

■ DISCUSIÓN

La utilidad de la densidad del antígeno prostático ha sido establecida en algunos artículos publicados. Bazinet y cols., así como Beduschi y cols., publicaron que con una densidad >0.15 ng/mL/cc se tiene una sensibilidad de 91% con especificidad de 63%.^{8,9} En estudios realizados en nuestro país, Garza y cols., presentaron que con DAPE > 0.15 ng/mL/cc se detecta cáncer en 37% mientras que con densidades menores a este corte sólo en 8%.¹⁰

En nuestro grupo poblacional se estudiaron tanto los cortes estipulados en los estudios publicados como el que nosotros definimos y se compararon observándose que el mejor punto de corte es de 0.17 ng/mL/cc. La importancia de definir este punto es que predice que 87% de los pacientes con DAPE menor a este valor no tienen cáncer, lo que evitaría realizar biopsias innecesarias a estos pacientes tanto iniciales como consecutivas. En el caso de la densidad de la zona transicional se ha establecido un punto de corte de 0.30 ng/mL/cc,¹¹ mientras que en nuestra población observamos que el mejor punto es de 0.37 ng/mL/cc, con un valor predictivo negativo de 84%.

■ CONCLUSIONES

El punto de corte 0.17 ng/mL/cc, tiene la mejor sensibilidad y especificidad para predecir cáncer prostático en

Tabla 3. Análisis de Bonferroni

Grupos compartidos*	P	Intervalos confianza 95%
0-1	0.009	-0.474:-0.528
0-2	0.000	-1.53:-0.984
1-0	0.009	0.0528:0.474
1-2	0.000	-1.318:-0.6769
2-0	0.000	0.984:1.537
2-1	0.000	0.676:1.318

*Grupo 0: sin cáncer. Grupo 1: cáncer de próstata con Gleason <7. Grupo 2: cáncer de próstata con Gleason ≥7

biopsias prostáticas y la DAPE se correlaciona directamente proporcional con la agresividad tumoral. Para la zona transicional el mejor punto de corte es de 0.37 ng/mL/cc, con un valor predictivo negativo de 84%.

BIBLIOGRAFÍA

- James B, Armenakas N, Fracchia J. Influence of prostate volume and percent free prostate specific antigen on prostate cancer detection in men with a total prostate specific antigen of 2.6 to 10 ng/mL. *J Urol* 2007;177:1741-1744.
- Spurgeon S, Hsieh Y, Rivadinera A, Garzotto M. Classification and regression tree analysis for the prediction of aggressive prostate cancer on biopsy. *J Urol* 2006;175:918-922.
- Gjengsto P, Paus E, Halvorsen J, Hoisaeter PA. Predictors of prostate cancer evaluated by receiver operating characteristics partial area index: a prospective institutional study. *J Urol* 2005;173:425-428.
- Warlick C, Trock B, Landis P. Delay versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(5):355-7.
- Kundu S, Rohel K, Catalona W. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol* 2007;177:505-509.
- Morote. 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* 1994;158:502.
- Lam J, Cheung K, Benson M, Goluboff E. Comparison of the predictive accuracy of serum prostate specific antigen levels and prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in Hispanic-American and white men. *J Urol* 2003;170:451-456.
- Bazinet M. Prospective evaluation of prostate-specific density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994;43:44-51.
- Beduschi MC. Prostate-specific antigen density. *Urol Clin N Am* 1997;24:323.
- Garza M. Importancia de la densidad del APE en el diagnóstico de cáncer de próstata. *Rev Mex Urol* 2005;65(6) 427-430.
- Ohigashi T, Kanao K, Murais M. Prostate specific antigen adjusted for transition zone epithelial volume: the powerful predictor for the detection of prostate cancer on repeat biopsy. *J Urol* 2005;173:1541-1545.