



ASOCIACION ENTRE PUNTAJE DE GLEASON, NIVEL DE PSA, DPSA Y VOLUMEN PROSTÁTICO EN UNA SERIE DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PROSTATA

ASSOCIATION BETWEEN GLEASON SCORE, PSA LEVEL, PSAD AND PROSTATE VOLUME, IN A SERIES OF PATIENTS WITH PROSTATE ADENOCARCINOMA

Benedetti-Padrón Inés¹
 Barrios-García Lía²
 Segovia-Fuentes Javier³

Correspondencia: inebenedetti@hotmail.com

Recibido para revisión: enero – 15 – 2012. Aceptado para publicación: febrero – 29 – 2012.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de próstata es el segundo cáncer en frecuencia en hombres a nivel mundial, su incidencia ha aumentado por el uso de métodos de detección precoz como: las revisiones rutinarias, el Antígeno Prostático Específico (PSA) y sus fracciones, como método de tamizaje y la accesibilidad y eficacia diagnóstica de la biopsia transrectal. La clasificación de Gleason es el método histopatológico más utilizado y aceptado para proporcionar información sobre el pronóstico del cáncer de próstata.

Objetivo: determinar la asociación entre la presencia de adenocarcinoma prostático y el puntaje de Gleason, con el volumen prostático, el nivel de PSA y la densidad de PSA (DPSA).

Metodología: se revisaron los informes de estudios de ecografía transrectal de próstata, PSA e informes de patología de pacientes remitidos a consulta ecográfica para realización de biopsia transrectal de próstata, por sospecha de adenocarcinoma, entre agosto del 2008 y diciembre del 2010, en una institución prestadora de servicios de salud de la ciudad de Cartagena. Colombia.

Resultados: la presencia de adenocarcinoma se encuentra relacionada con mayor nivel de PSA, así como con mayor nivel de DPSA. Por el contrario, el volumen prostático aislado no presentó esta asociación. Los niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml cuando la DPSA es menor de 0,15 ng/ml/cc, se asociaron a menor riesgo de cáncer. No hubo correlación directa entre el nivel de PSA, el volumen prostático y la DPSA con el puntaje de Gleason en las biopsias transrectales.

Conclusión: el nivel sérico de PSA sigue siendo útil en identificar cáncer de próstata agresivo, especialmente cuando se puede excluir la elevación relacionada con la hiperplasia prostática utilizando la densidad de PSA, y además ninguna de las pruebas clínicas pre-biopsia analizadas tuvo valor como predictor de la diferenciación tumoral.

Rev.Cienc.biomed. 2012;3(1):58-68

PALABRAS CLAVE

Próstata; Adenocarcinoma prostático; Puntaje de Gleason; Antígeno prostático específico (PSA); Densidad de antígeno prostático específico (DPSA).

¹ Médico. Especialista en Patología. Docente. Facultad de Medicina. Grupo de investigación Histopatología. Universidad de Cartagena. Estudiante del Doctorado de Ciencias Biomédicas. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia

² Médico. Especialista en Patología. Docente. Facultad de Medicina. Grupo de investigación Histopatología. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

³ Médico. Especialista en Radiología. Docente. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

SUMMARY

Introduction: Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide, its incidence has increased by the use of early detection methods such as routine checks, the Prostate Specific Antigen (PSA) and its fractions as a method of screening and accessibility and diagnostic efficacy of transrectal biopsy. The Gleason score is the method most widely used and accepted histopathological to provide prognostic information for prostate cancer.

Objective: To determine the association between the presence of prostate adenocarcinoma and the Gleason score with prostate volume, PSA level and PSA density (PSAD).

Methodology: We reviewed the reports of studies of transrectal ultrasound of prostate, PSA and pathology reports of patients referred for consultation ultrasound for transrectal biopsy of the prostate, for suspected adenocarcinoma, between august 2008 and december 2010, at a health services institution in the city of Cartagena. Colombia.

Results: The presence of adenocarcinoma is associated with higher levels of PSA, as well as with higher levels of DPSA. By contrast, isolated prostate volume did not show this association. PSA levels between 4 and 10 ng/ml when the DPSA is less than 0.15 ng/ml/cc, were associated with lower cancer risk. There was no correlation between the level of PSA, prostate volume and PSAD with Gleason score of transrectal biopsies.

Conclusion: The serum level of PSA is still useful in identifying aggressive prostate cancer, especially when you can exclude the elevation-related prostatic hyperplasia using PSA density, and also that none of the pre-biopsy clinical trials analyzed had value as predictor of tumor differentiation. **Rev.Cienc.biomed. 2012;3(1):58-68**

KEYWORD

Prostatic adenocarcinoma; Gleason score; Prostate specific antigen (PSA); Prostate Specific Antigen Density (PSAD).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el segundo cáncer en frecuencia en hombres a nivel mundial, cerca del 75% de los casos ocurre en países desarrollados (1, 2). En Colombia entre los años 2002 a 2006 se reportó una tasa ajustada por edad de 47.8 por 100.000 habitantes (3). En relación con la mortalidad, se estiman 258000 muertes en 2008, siendo la sexta causa de muerte por cáncer en hombres a nivel mundial y la segunda en Estados Unidos (1,2). En Colombia se ha informado entre los años 2000 a 2006 una tasa de mortalidad ajustada por edad de 12.4 por 100.000 habitantes (4). La incidencia de esta neoplasia ha aumentado en forma notoria, en ello han influido factores como: las medidas de detección precoz en revisiones rutinarias, el advenimiento del Antígeno Prostático Específico (PSA, del inglés prostate-specific antigen) y sus fracciones como método rutinario de tamizaje, y la accesibilidad y eficacia diagnóstica de la biopsia transrectal (5-7).

Entre el 70 y el 80% de los pacientes con cáncer de próstata son mayores de 65 años; es infrecuente en los hombres menores de 45

años y cerca del 70% se presenta en la zona periférica de la glándula (5). Una enfermedad clínicamente localizada suele sospecharse a partir de un PSA elevado o un tacto rectal anormal, lo que indica la realización de una biopsia guiada por ecografía transrectal de la próstata.

El diagnóstico se establece con el examen histopatológico de las biopsias transrectales (8). Para establecer el grado, el método más usado es el Sistema de Gleason (9). Este sistema de evaluación se fundamenta en el patrón arquitectural del adenocarcinoma. Se utilizan cinco patrones básicos (numerados del 1 al 5), para generar una suma histológica, obtenida de los dos patrones dominantes, ésta puede oscilar entre 2 y 10 (10).

Los cinco patrones histológicos van del patrón 1, el más diferenciado, al patrón 5 el más indiferenciado. Luego se suma el patrón primario predominante, con el patrón secundario, el segundo en cuanto al porcentaje de la muestra que ocupa, de esta forma se determina el puntaje final del Gleason. Si existe un solo patrón, la suma se realiza considerándolo como patrón primario y secundario (10).

La clasificación de Gleason es también el método histopatológico más ampliamente utilizado y aceptado para brindar información sobre el pronóstico del cáncer de próstata. Los análisis univariados y multivariados casi siempre identifican el grado de Gleason como uno de los predictores más significativos. El puntaje de Gleason entre 5 y 7, es el más común, estos siempre incluyen un patrón 3. El puntaje de Gleason 7 resulta de la combinación de un patrón de alto grado, corresponde a un carcinoma pobremente diferenciado, estos pacientes tienen una evolución intermedia entre los que tienen un puntaje de 5 a 6 y los de 8 a 10, se considera que es de peor pronóstico cuando el patrón predominante es 4. El puntaje de Gleason 8 se relaciona con estadios clínicos avanzados, donde el tumor no se encuentra confinado a la próstata. Mientras que los puntajes de Gleason 9 y 10, se asocian a enfermedad clínicamente detectable por fuera de la próstata (11).

Además el puntaje de Gleason tiene un valor pronóstico en relación con el riesgo de muerte por cáncer de próstata, en los pacientes con Gleason de 6 o menos el riesgo de mortalidad por cáncer de próstata en 15 a 20 años es insignificante (1,2% o menos) y es sustancialmente menor que el riesgo de muerte por causas concurrentes independientemente de la edad al diagnóstico. Por el contrario, el riesgo de mortalidad por cáncer de próstata en hombres con Gleason de 8 a 10 es de 31% o más en 15 a 20 años y es sustancialmente mayor que el riesgo de muerte por causas concurrentes. No hay diferencias sustanciales en la mortalidad a 15 años entre Gleason 3 + 4 (4,2% al 6,5%) y 4 + 3 (6,6% a 11%) (12).

El PSA es una serina proteasa codificada en el cromosoma 19, miembro de la familia del gen de la calicreína humana, se secreta en el líquido seminal, donde actúa para licuar el coágulo seminal. Se encuentra en concentraciones mucho más bajas en el suero, donde existe en formas ligada y libre. La forma ligada es más abundante y se encuentra normalmente en complejos con las antiproteasas α 1-antiquimiotripsina o α 2-macroglobulina. El valor sérico normal de PSA aceptado generalmente es de 4,0 ng/

ml o menos, aunque más recientemente se ha sugerido un límite de PSA de 2,5 ng/ml en los hombres menores de 60 años (13,14).

El PSA no es específico de cáncer, puede encontrarse elevado además en casos de inflamación e infección prostática, hiperplasia prostática e instrumentación urológica reciente, por lo cual aunque es considerado un buen marcador tumoral para el cáncer de próstata, muestra ciertas limitaciones en su potencial diagnóstico (15). El principal problema existe cuando el nivel de PSA está entre 4,1 y 10 ng/ml, pues se ha demostrado que cerca del 60% de los pacientes en este rango son sometidos a biopsias innecesarias; en contraste, el 15% de los pacientes con valores de PSA por debajo de 4ng/ml tienen adenocarcinoma. Además este marcador no permite diferenciar entre enfermedad agresiva e indolente, por esto se han implementado una serie de pruebas para mejorar su especificidad, incluyendo el PSA estratificado por edad, la velocidad del PSA, la densidad de PSA (DPSA), los cocientes PSA libre: PSA total y complejo, PSA: PSA total y actualmente se están haciendo esfuerzos para descubrir nuevos marcadores adecuados para uso clínico (14).

Cuando es usado el punto de corte estándar de 4,0 ng / ml de PSA, el cáncer de próstata se detecta en aproximadamente un tercio de los casos. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los hombres con un nivel de PSA entre 4.1 y 10 ng/ml tienen extensión extraprostática del cáncer, con peor pronóstico en comparación con aquellos con enfermedad confinada a la próstata (16).

Por otra parte, alrededor del 20% de los cánceres detectables se producen en varones con nivel de PSA menor de 4,0 ng/ml (17), lo que sugiere que una parte sustancial de los tumores se pierde clínicamente cuando se usa un punto de corte de PSA de 4,0 ng / ml. La reducción del punto de corte de PSA puede aumentar la detección de neoplasias clínicamente relevantes, sobre todo en hombres más jóvenes en los que la hiperplasia prostática probablemente no contribuye de manera significativa a elevar los niveles de PSA y puede aumentar también la detección del número de lesiones confinadas

a la próstata y probablemente curables (18). Recientemente, el punto de corte estándar de 4,0 ng/ml ha sido evaluado críticamente, y varios estudios han apoyado un umbral de PSA absoluto inferior para recomendar la biopsia de próstata. Los resultados de dicho análisis indican que la prevalencia de cáncer de próstata en pacientes con niveles más bajos de PSA es sustancial (18)

La velocidad del PSA es el cambio de la concentración del PSA con el tiempo. D'Amico et al (19) señalan que cuando el PSA sérico aumenta más de 0,75 ng/ml por año, existe un riesgo significativo de cáncer de próstata con independencia del valor absoluto de PSA en el suero.

La DPSA considera la relación entre la concentración de PSA y el tamaño de la próstata, pues, es posible que una concentración elevada de PSA no sea sospechosa en pacientes con una próstata muy agrandada, sin embargo el uso de la DPSA para interpretar los resultados de PSA está en controversia pues podría pasar por alto el cáncer en estos pacientes (20, 16). La DPSA se mostró en principio como un parámetro aceptable para diferenciar carcinoma de próstata de enfermedad benigna (17), aunque estudios posteriores presentaron resultados dispares (21, 22). Un valor de DPSA de 0,15 demostró mejorar la detección cuando el PSA está entre 4 y 10 ng/ml, sin embargo este hallazgo no ha sido concluyente, pues otros autores no han encontrado ventaja al compararlo con el uso aislado del nivel de PSA (23). Los pacientes con una o más biopsias prostáticas negativas tienen una mayor probabilidad de padecer un cáncer de próstata cuando el PSAD y el PSAV son elevados.

El objeto del presente estudio es reportar evidencia acerca de la asociación del puntaje de Gleason con el volumen prostático, el nivel de PSA y la densidad de PSA (DPSA) en pacientes con adenocarcinoma de próstata en este medio. Constituyendo un aporte a los estudios de utilidad de estas pruebas, no solo en la detección temprana, sino en la identificación de factores pronósticos, importantes al seleccionar el manejo apropiado en cada caso, para evitar el sobretatamiento en pacientes con resultados

favorables y realizar un tratamiento más agresivo y un seguimiento más estricto en los casos con mayor riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico retrospectivo. La población la constituyeron hombres remitidos a consulta ecográfica para realización de biopsia transrectal de próstata, por sospecha de adenocarcinoma, en el período comprendido entre agosto del 2008 y diciembre del 2010, en una institución prestadora de servicios de salud de la ciudad de Cartagena.

Se revisaron los informes de estudios de ecografía transrectal de próstata, realizadas con un equipo Shimadzu SDU-2200 con transductor biplanar de banda ancha de 5-8 Mhz, en los que se registra el volumen prostático, obtenido de manera automática con la fórmula de la elipsoide (diámetro transversal x diámetro AP x diámetro sagital x 0.52), la máxima longitud en sagital se obtuvo siempre midiendo la próstata desde el cuello vesical hasta su vértice, el diámetro transversal se tomó siempre en el corte de la base prostática y en este mismo corte se midió el diámetro AP.

Para la toma de la biopsia se utilizó una pistola de biopsia Bard-magnum, con aguja 18G, obteniendo cilindros de 1.7 cm. de longitud. Las biopsias por sextantes se tomaron en zona periférica, parasagitales derechas e izquierdas en base, tercio medio y vértice prostático y en nódulos sospechosos. En las biopsias por octantes, se agregaron dos cilindros tomados de la zona central a lado y lado de la línea media.

Fueron revisados los informes del nivel de antígeno prostático específico (PSA) y de patología de las biopsias transrectales de próstata, de dichos pacientes. La DPSA fue calculada como la relación entre el nivel de PSA y el volumen prostático obtenido por ecografía, se establecieron dos parámetros: mayor o igual a 0,15 ng/ml y menor de 0,15 ng/ml.

Los datos fueron almacenados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. El análisis se

llevó a cabo a través del paquete estadístico Graph Pad PLT 1.5m. versión 500, del cual se obtuvieron tablas y gráficos. Se estimaron las medidas de tendencia central junto con estadísticas de dispersión a las variables cuantitativas. Las asociaciones se estimaron a través de la prueba paramétrica T de Student y la prueba de Fisher. Se consideró como significativo un $p < 0,05$. Para evaluar el desempeño predictivo de las variables clínicas pre-biopsia se construyeron curvas ROC.

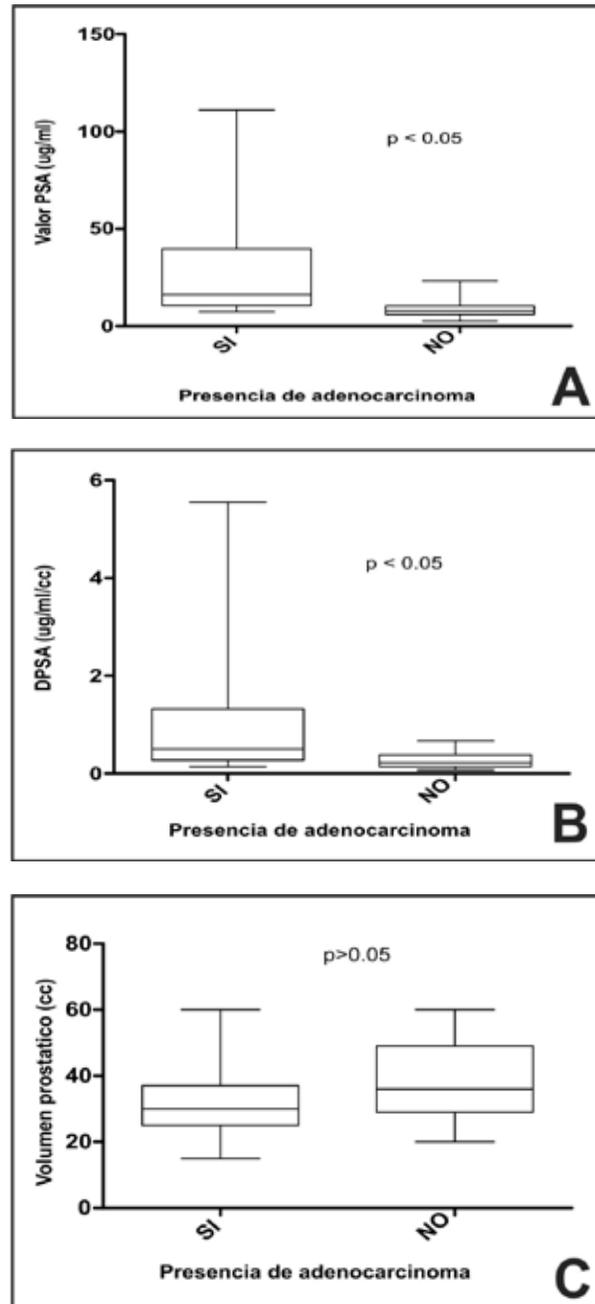
RESULTADOS

Fueron estudiados 46 pacientes, con una edad promedio de 65,1 años (rango, 46 a 79 años). La edad promedio de los pacientes con cáncer fue de 66.4 años (rango, 46 a 78 años) lo cual se corresponde con la que la literatura. El nivel sérico promedio de PSA fue de 16.76 ng/ml (rango, 2 ng/ml a 111ng/ml). La DPSA en promedio fue de 0,61 ng/ml/cc (rango, 0,06 ng/ml/cc a 5,5 ng/ml/cc). El volumen prostático en promedio fue 35,93 cc (rango, 15 a 60 cc).

De los 46 pacientes estudiados. 17 (37%) fueron diagnosticados con adenocarcinoma prostático en el estudio de la biopsia transrectal. No se encontró diferencia significativa en relación a la edad, entre el grupo con adenocarcinoma y el grupo sin cáncer.

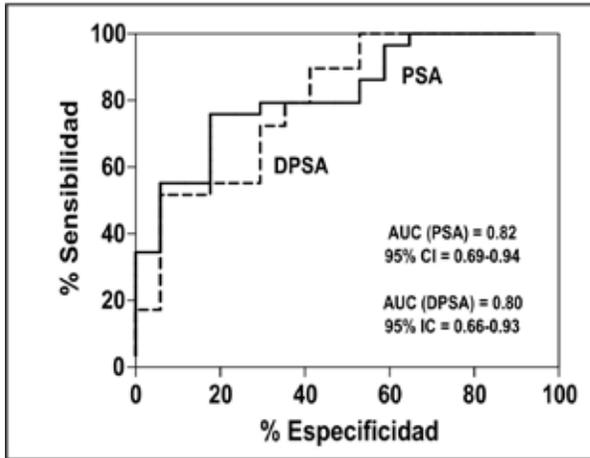
El promedio del nivel sérico de PSA fue significativamente más alto en los pacientes con adenocarcinoma (Media: 28,5 ng/ml, rango 7 a 111 ng/ml), comparado con los pacientes sin adenocarcinoma (Media: 9,8 ng/ml, rango 2 a 23 ng/ml). La DPSA en los pacientes con cáncer fue 1,17 ng/cc (rango 0,13 a 5,5 ng/cc), significativamente más alta que en los pacientes sin cáncer (Media 0,27 ng/cc, rango 0,06 a 0,66 ng/cc). El volumen de la glándula prostática determinado por ecografía no presentó una asociación significativa con la presencia o ausencia de adenocarcinoma. El valor promedio en los pacientes con adenocarcinoma fue de 32,3 cc (rango 15 a 60 cc) comparado con 37,7 cc (rango 20 a 60 cc) en los pacientes sin cáncer (Figura N°1).

Figura N° 1. Diagramas de caja de PSA (A), DPSA (B) y volumen prostático (C) en pacientes con y sin adenocarcinoma



Al comparar los niveles de PSA con la DPSA a través de una curva ROC se encuentra que las áreas bajo la curva resultan similares es decir, en la población de estudio estas dos variables pre-biopsia no difieren en capacidades predictivas de presencia de adenocarcinoma (Figura N° 2).

Figura N° 2. Curva ROC de PSA y DPSA en pacientes con y sin adenocarcinoma.



La tasa de cáncer fue del 12,5% en los pacientes con PSA entre 4-10 ng/ml y 66.7% para aquellos con PSA > 10 ng/ml. No se encontró ningún cáncer en los pacientes con PSA menor de 4 ng/ml. En el 94% (16) de los pacientes con cáncer se encontró DPSA por encima de 0,15 ng/ml/cc, mientras que de los 8 pacientes con DPSA menor de 0,15 ng/ml/cc, solo 1 tuvo cáncer (Tabla N° 1).

De 21 pacientes con valores de PSA por encima de 10 ng/ml, 14 (66.7) tuvieron cáncer, en este grupo, todos presentaron la DPSA por encima de 0,15 ng/ml/cc. De los pacientes con cáncer y niveles séricos de PSA entre 4 y 10 ng/ml, el 66,7% tuvo una DPSA por encima de 0,15 ng/ml/cc. Por lo tanto, los valores de PSA altos, en pacientes con DPSA menor de 0,15 ng/ml/cc se asocian con muy bajo riesgo de cáncer (Tabla N° 2).

TABLA N° 1 RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS TRANSRECTALES POR NIVELES SÉRICOS DE PSA Y DPSA					
		Benigno (n=29)	%	Cáncer (n=17)	%
Categoría PSA	2.5 – 4 ng/ml	1	100,0	0	0,0
	4.1-10.0 ng/ml	21	87,5	3	12,5
	≥ 10.1 ng/ml	7	33,3	14	66,7
Categoría DPSA	≤ 0.15 ng/ml/cc	7	87,5	1	12,5
	> 0,15 ng/ml/cc	22	57,8	16	42,2

Tabla N° 2 RELACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE PSA Y DPSA EN BIOPSIAS CON Y SIN ADENOCARCINOMA						
	PSA (ng/ml)					
	2.5 – 4 (n=1)		4.1-10.0 (n=24)		≥ 10.1(n=21)	
DPSA ng/ ml/cc	Benigno (%)	Cáncer (%)	Benigno (%)	Cáncer (%)	Benigno (%)	Cáncer (%)
> 0,15	0	0	15 (88,2)	2 (11,8)	7 (33,3)	14 (66,7)
≤ 0.15	1(100,0)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	0	0
Total	1	0	21	3	7	14

TABLA N° 3
RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE PSA, DENSIDAD DEL PSA Y VOLUMEN PROSTÁTICO, CON EL PUNTAJE DE GLEASON EN LAS BIOPSIAS TRANSRECTALES

Datos clínicos pre-biopsias	Rango	Puntaje de Gleason		Prueba exacta de Fisher
		<7 N (%)	≥7 N (%)	
PSA	4.1-10.0 ng/ml	3 (100,0)	0 (0,0)	p=0.08
	≥ 10.1 ng/ml	5 (35,7)	9 (64,3)	
VOLUMEN PROSTÁTICO	≤ 40 cc	5 (38,5)	8 (61,5)	p=0.29
	>40 cc	3 (75,0)	1 (25,0)	
DENSIDAD PSA [DPSA]	≤ 0.15 ng/ml/cc	1 (100,0)	0 (0,0)	p=0.47
	> 0,15 ng/ml/cc	7 (43,8)	9 (56,2)	

El 47,1 % (8) de los pacientes con adenocarcinoma se encontraron en el rango del puntaje de Gleason de 5 a 6; el 29,45% (5) tuvo un puntaje de Gleason de 7 y el 23,5% (4) restante tuvo un puntaje de Gleason en el rango de 8 a 10.

Todos los pacientes con puntaje de Gleason igual o mayor de 7 (9) estuvieron asociados a niveles altos de PSA sérico (mayor de 10 ng/ml), mientras que solo se encontraron valores de PSA menores de 10 ng/ml en los pacientes con puntaje de Gleason menor de 7.

El volumen de la glándula prostática determinado por ecografía fue menor de 40cc en el 76,4% (13) de los casos con adenocarcinoma. De los casos con volumen mayor de 40 cc, el 75% estuvo asociado con puntaje de Gleason menor de 7. Cuando el volumen fue menor de 40 cc no se observó asociación con las diferentes categorías de Gleason.

Todos los pacientes con puntaje de Gleason igual o mayor de 7 se asociaron con una DPSA mayor de 0,15 ng/ml/cc, el único

paciente con DPSA menor de 0,15 ng/ml/cc tuvo un puntaje de Gleason menor de 7.

De 14 pacientes con valores de PSA por encima de 10 ng/ml, 9 (64,3%) tuvieron un puntaje de Gleason mayor de 7. En este grupo, todos tuvieron una DPSA por encima de 0,15 ng/ml/cc. (Tabla N° 3)

Por tanto en ninguna de las pruebas de pre-biopsia estudiadas se encontró asociación significativa con el puntaje de Gleason establecido en las biopsias transrectales.

DISCUSIÓN

El PSA es una herramienta valiosa para la detección de adenocarcinoma prostático, pero no es perfecta. En los últimos veinte años ha sido el principal criterio utilizado para decidir qué paciente debe ser llevado a biopsia, pues se ha aceptado que su nivel se relaciona directamente con el riesgo de cáncer (24). Sin embargo, esta prueba carece de la sensibilidad y la especificidad para detectar con precisión la presencia de esta neoplasia, debido a que su nivel sérico

también puede encontrarse elevado en condiciones tales como hiperplasia prostática (HPB) y prostatitis (25). La incidencia de adenocarcinoma prostático en pacientes con niveles de PSA por debajo del nivel aceptado de 4,0 ng/ml es similar a la incidencia de cáncer de próstata en pacientes con PSA entre 4.0-10.0 ng/ml (26). Por esto en pacientes con niveles del PSA entre 4 y 10ng/ml, y más recientemente entre 2,5 a 10 ng/ml, la especificidad en la detección de cáncer ha sido más desafiante (27).

Una medición del PSA sérico de 4 ng/ml se considera generalmente como el umbral por encima del cual se debería realizar una biopsia de próstata, aunque la especificidad de la prueba es pobre cuando los valores del PSA están por debajo de 10 ng/ml. Entre el 25 y 40% de varones con niveles del PSA entre 4 y 10 ng/ml padecerán de cáncer de próstata, lo que significa que el 60-75% de los varones con el PSA dentro de este rango se someterán a biopsias innecesarias. A la inversa, un umbral del PSA de 4 ng/ml no predice entre el 20 y el 40% de los cánceres, de los cuales una proporción importante son órgano-confinados clínicamente significativos (28,29).

Los niveles altos de PSA en pacientes con próstatas grandes requieren de una prueba que permita definir si el aumento es debido a una mayor cantidad de tejido prostático o a un carcinoma. En estos casos, la densidad del PSA se ha usado como una herramienta para distinguir estos procesos, pues además de la hiperplasia, en los procesos inflamatorios como las prostatitis, la DPSA se mantiene en niveles por debajo de 0,15 ng/ml/cc (30). Seaman et al reportaron una relación directa entre DPSA y el riesgo de adenocarcinoma (31). Benson et al refirieron que la DPSA es considerablemente más alta en los varones con cáncer prostático que en aquellos con hiperplasia prostática benigna (0,581 contra 0,044, $p < 0,002$). Un valor de corte de la DPSA de 0,15 ng/ml/cc fue recomendado en estudios anteriores, lo que evitó que el 50% de estos pacientes se sometiera a biopsias innecesarias (32,33).

No obstante, Catalona et al (34) han descrito que este valor de corte tiene sensibilidad

insuficiente, y hasta el 30-50% de los cánceres no fueron detectados cuando se consideró un punto de corte de 0,15 ng/ml/cc. El mismo autor posteriormente, comparó la DPSA con los niveles de %PSA libre, demostrando que su utilidad como parámetro para la decisión de realizar biopsia, es semejante, cuando se toma como punto de corte un valor de 0,078 para la DPSA. Teniendo el %PSA libre la ventaja de no requerir medición de volumen a través de una ecografía transrectal (35). Esta necesidad de obtener el volumen prostático hace que el uso de la DPSA como método de tamizaje sea limitado.

Autores como Stamey et al y Al-Azab et al (36,24) han concluido que el volumen prostático es un fuerte predictor de adenocarcinoma, cuando los niveles de PSA están entre 2 y 9 ng/ml. Además es un parámetro necesario para obtener la DPSA. Bazinet et al mostraron que la medición del volumen mejoró la especificidad para detectar cáncer con estos niveles de PSA (37). Un hecho llamativo en este estudio es que el volumen prostático promedio, no mostró una diferencia significativa entre los pacientes con cáncer y aquellos cuyos resultados de biopsia fueron negativos, lo cual difiere con los estudios antes mencionados y está de acuerdo con lo descrito por Uzzo et al (38) en relación a que el volumen prostático aislado no tiene un valor predictivo de presencia de adenocarcinoma.

La incidencia de cáncer en pacientes con PSA por encima de 10 ng/ml fue de 66.7% lo cual también ha sido comprobado por autores como Keetch *et al* (39), quienes demostraron un rendimiento diagnóstico de la biopsia entre 20 y 30% cuando los niveles de PSA se encontraban entre 4 y 10 ng/ml, que se incrementó hasta el 50 a 70% cuando la concentración de PSA era mayor de 10 ng/ml

En el presente estudio, con punto de corte de 0,15 ng/ml/cc, se encontró un paciente con adenocarcinoma y PSA de 8,3 ng/ml, en contradicción con la propuesta de Catalona et al y Heidenreich et al, de no hacer biopsias en pacientes con DPSA menor de 0,15 y PSA entre 4 y 10 ng/ml. (28,29). Al igual que en otras investigaciones, este caso representa un porcentaje mínimo, como en

el caso de Bazinet et al quienes encontraron cáncer solo en 2 de 23 pacientes, con estas características. El concepto del punto de corte de 0,15 de la DPSA, cuando el PSA está entre 4 y 10, sigue en controversia y muchos dudan de la necesidad de hacer biopsias sistemáticas a estos pacientes (37). Además este paciente tuvo un puntaje de Gleason bajo, por lo que podría corresponder a uno de los llamados tumores clínicamente insignificantes (40).

El puntaje de Gleason es considerado el factor más determinante para caracterizar el potencial biológico del cáncer de próstata, es la variable más específica para predecir su agresividad, lo que conlleva un gran valor pronóstico y juega un papel importante en la elección del tratamiento (41, 42).

En el presente estudio la asociación entre los niveles de PSA y el puntaje de Gleason en biopsias transrectales no fue significativa, al igual que lo observado con la DPSA y el volumen prostático al no mostrar asociación con dicho puntaje. Al contrario de lo reportado por Kundu *et al* (40), quienes encontraron mayor riesgo de tumores no órgano-confinados con valores de DPSA altos, usando un punto de corte mayor de 0,19 ng/ml/cc, en el estudio en que relacionaron la DPSA con las características patológicas en los especímenes de prostatectomía.

Al Shakarchi et al compararon el nivel de PSA con el puntaje de Gleason y encontraron pequeñas discrepancias en esta relación, mientras que autores como Gyasi-Sarpong describieron una relación inversa entre ambos y Giannarini encontró que el nivel de PSA y la DPSA estuvieron menos estrictamente relacionados con el puntaje de Gleason debido a que hubo una superposición entre sus valores (43-45).

Es llamativo el hecho de que 22 pacientes con una DPSA superior al punto de corte (0.15) resultaron negativos en las biopsias. Estos pacientes, ameritarían ser sometidos a nueva biopsia, particularmente, si sus niveles de PSA no descienden en controles posteriores o si aumentan. De acuerdo a los

resultados de Otori et al los pacientes con niveles de PSA por encima de 10 ng/ml, baja DPSA y biopsia negativa, deben someterse a seguimiento y no realizarles nueva biopsia, en cambio, pacientes con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml con alta DPSA (mayor de 0.15) y resultados negativos sí deberían ser de nuevo intervenidos para obtener biopsia (46).

Los resultados presentados pueden tener limitaciones inherentes a los problemas de reproducibilidad de parámetros como la DPSA y el puntaje de Gleason, debidas a la variabilidad inter observador en la obtención del volumen prostático y en la definición de los patrones histológicos de la neoplasia.

CONCLUSIONES

Los niveles de PSA y la DPSA son fuertes predictores de cáncer prostático. La presencia de adenocarcinoma está relacionada con un mayor nivel de antígeno prostático específico (PSA), así como con mayor nivel de densidad del antígeno prostático específico (DPSA). Por el contrario, el volumen prostático aislado no presentó esta asociación. Los niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml cuando la DPSA es menor de 0,15 ng/ml/cc, se asociaron a menor riesgo de cáncer. No se encontró una correlación directa entre el puntaje de Gleason en las biopsias transrectales y el nivel de PSA, relación que tampoco fue encontrada con el volumen prostático y la DPSA. Por tanto ninguna de las pruebas clínicas de pre-biopsia analizadas, mostró valor como predictor de la diferenciación tumoral. Los datos muestran que el nivel sérico de PSA sigue siendo útil para identificar cáncer de próstata agresivo, especialmente cuando se puede excluir la elevación relacionada con la hiperplasia prostática utilizando la densidad de PSA.

CONFLICTOS DE INTERÉS: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan 2008, cancer fact sheet, Prostate cancer Incidence and mortality worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp> consultado, 9-diciembre 2010.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer J for Clinicians*. 2011;61:69-90.
3. Instituto Nacional de Cancerología, El cáncer en cifras, incidencia. <http://www.cancer.gov.co/documentos/Incidencia/Tabla%2087.pdf> consultado, 9-diciembre 2010.
4. Instituto Nacional de Cancerología, El cáncer en cifras, mortalidad. <http://www.cancer.gov.co/documentos/Mortalidad/Mortalidad%20nacional%20por%20tipo%20de%20c%C3%A1ncer%202000-2006%20.pdf> consultado, 9-diciembre 2010.
5. Routh JC, Leibovich BC. Adenocarcinoma of the prostate: epidemiological trends, screening, diagnosis, and surgical management of localized disease. *Mayo ClinProc*. 2005;80:899-907.
6. Chodak G. Prostate cancer: epidemiology, screening and biomarkers. *Rev Urology*. 2006;8(suppl 2):S3-S8.
7. Shah RB, Zhou M, LeBlanc S, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63 in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1161-1168.
8. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in *prostate* needle biopsy tissue. *J Clin Pathol*. 2007;60:34-42.
9. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*. 2004;17:292-306.
10. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:125-128.
11. Bostwick DG. Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol*. 1994;102:S38-56.
12. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, et al. Predicting 15-Year Prostate Cancer Specific Mortality After Radical Prostatectomy. *Journal of Urology*. 2011;185:869-875.
13. Chikezie O, Madu and Yi Lu. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *J of Cancer*. 2010;1:150-177.
14. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schroder FH, Bangma C. Screening for Prostate Cancer in 2008 II: The Importance of Molecular Subforms of Prostate-Specific Antigen and Tissue Kallikreins. *European Urology*. 2009;55(3):563-574.
15. Stephan C, Cammann H, Meyer H, Lein M, Jung K. PSA and new biomarkers within multivariate models to improve early detection of prostate cancer. *Cancer Letters*. 2007;249:18-29.
16. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JC. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate specific antigen. *JAMA*. 1996;276:1309-1315.
17. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate specific antigen and the prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal*. 1990;4:135-137.
18. Scott G, Cavallo C, Lowe F. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/ml for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology*. 2005;65:549-553.
19. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351:125-135.
20. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991;324:1156-1161.
21. Lokner DH, Crawford RE, Miller GJ. Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in cases of pathologically proven prostate cancer. *J Urol*. 1993;149:414-420.
22. Brawer MK, Aramburu D, Chen GL. The inability of prostate-specific antigen index to enhance the predictive value of prostate-specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J urol*. 1993; 150(2p):369-373.
23. Rodríguez A, González A. Importancia de la velocidad y la densidad de PSA en la predicción de cáncer de próstata en la pieza de RTU o adenomectomía de pacientes con biopsia prostática previa negativa. *Actas Urol Esp*. 2008;32:779-786.
24. Al-Azab R, Toi A, Lockwood G, Kulkarni G, Fleshner N. Prostate volume is strongest predictor of cancer diagnosis at transrectal ultrasound-Guided prostate biopsy with prostate-specific antigen values between 2.0 and 9.0 ng/mL. *Urology*. 2007;69:103-107.
25. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am*. 1997;24:293-297.
26. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol*. 2004;172:1297-1301.
27. Reis L O, Zani E L, Alonso J.C, Simões F A, Rejowski R F, Ferreira U. ¿Impacta el criterio para indicar la biopsia prostática sobre su exactitud? Estudio prospectivo llevado a cabo sobre una población de pacientes ambulantes. *Actas Urológicas Españolas*. 2011;35:10-14.
28. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151:1283-1290.
29. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Acta Urol Esp*. 2009;33:113-126.
30. Piovesan AC, de Campos Freire G, Miranda FC, Cordeiro P, Yamada R, Srougi M. Incidence of

- Histological Prostatitis And Its Correlation With PSA Density. Clinics. 2009;64:1049-1051.
31. Seaman EK, Whang IS, Cooner W, Olsson CA, Benson MC. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. Urology. 1994;43:645-648.
 32. Benson MC, Whang IH, Olsson CA, McMahon DJ, and Cooner WH. The use of prostatic specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostatic specific antigen. J Urol. 1992;147:817-821.
 33. Lodeta B, Benko G, Car S, Filipan Z, Stajcar D, Dujmović T. Prostate specific antigen density can help avoid unnecessary prostate biopsies at prostate specific antigen range of 4-10 ng/ml Acta Clin Croat. 2009; 48:153-155.
 34. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, *et al.* Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol. 1994;152: 2031-2036.
 35. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, *et al.* Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology. 2000;56:255-260.
 36. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, *et al.* Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml. Correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. J Urol. 2002;167:103-111.
 37. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, Begin LR, and Elhilali MM. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology. 1994;43:44-52.
 38. Uzzo R G, Wei J T, Waldbaum *et al.* The influence of prostate size in cancer detection, Urology. 1995;46:831-836.
 39. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. J Urol. 1994;151:1571- 1574.
 40. Kundu S.D, Roehl K.A, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate Specific Antigen Density Correlates with Features of Prostate Cancer Aggressiveness. J Urology. 2007;177:505-509.
 41. Moussa AS, Li J, Soriano M, *et al.* Prostate biopsy clinical and pathologic variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. BJU Int. 2009;103:43-48.
 42. Tilki D, Schlenker B, John M, *et al.* Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: Results from a single institution series. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2009;29(5):508-514.
 43. Gyasi-Sarpong K, Boateng K, Aboah K, Opoku P, Adu Gyamfi M. Correlation of Pre-operative Prostate Specific Antigen (PSA) With Gleason Grading in Prostate Cancer Diagnosis. Urology 2008;72 (suppl):S122-S123.
 44. Al Shakarchi J A, Wasfi D. Audit of PSA and Gleason scoring in prostatic carcinoma. European Urology Supplements. 2009;8:567.
 45. Giannarini G, Scott C A, Moro U, Pertoldi B, Beltrami C A, Selli C. Are PSA density and PSA density of the transition zone more accurate than PSA in predicting the pathological stage of clinically localized prostate cancer? Urologic Oncolo. 2008;24(4):353-360.
 46. Ohori J, Dunn K P, Scardino P. Is Prostate-Specific Antigen Density More Useful Than Prostate-Specific Antigen Levels In The Diagnosis Of Prostate Cancer? Urology. 1995;46:666-671.



GRUPO DE INVESTIGACIÓN: BIOQUÍMICA Y ENFERMEDADES

LÍNEAS: Biología celular y molecular del cáncer. Bioquímica clínica de las enfermedades cardiovasculares. Bioquímica de las enfermedades infecciosas. Errores innatos del metabolismo. Estrés Oxidativo

Email: cmonerizpretel@yahoo.com