

## UROLOGIA

# DENSIDAD DE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO COMO EXAMEN DIAGNOSTICO EN EL CANCER DE PROSTATA

Avelino Hernández Osti \*

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the diagnostic utility of the PSAD in prostate cancer.

**Participants/Methods:** The biopsies and ultrasound reports of 196 evaluable patients, performed at Hospital Clínica Católica, between November 1994 and October 1996, were retrospectively reviewed. The ellipsoid formula was utilized to calculate the prostate volume. The prostate was measured by a single operator.

**Results:** From the 196 evaluable patients 36% (n=70) had a positive biopsy. Sixty five (92%), out of these 70 cases, had a PSAD value  $> 0.10$ . Among the 70 patients with a positive biopsy, 50% of the cases (n=35) had an intermediate PSA (4.1-9.9 ng/ml) level and 14 cases (40%), out of these 35 had a negati-

ve digital rectal examination.

**Conclusions:** A PSAD value of 0.10 could be useful in patients with a negative digital rectal examination and intermediate PSA level in the diagnosis of prostate cancer. Using this PSAD value, between 7.1 and 9.6% cancers will still be missed. PSAD should not be used as a single parameter in the decision taking of biopsy.

## INTRODUCCION

El antígeno prostático específico es una proteasa sérica producida en las células epiteliales de los acini y ductos prostáticos. Este ha revolucionado la detección de cáncer de próstata. Desafortunadamente, el antígeno prostático específico no es específico

de cáncer, ya que otros factores como HPB (hiperplasia prostática benigna), instrumentación e infección pueden producir elevaciones de este. En un intento para distinguir pacientes con HPB de los portadores de cáncer, se introdujo el concepto de Densidad de Antígeno prostático específico (PSAD, siglas en inglés).<sup>2</sup> Benson y colaboradores, en 1989, utilizaron inicialmente la PSAD para detectar cáncer de próstata micrometastásico (radiológicamente no detectable) de una forma similar al uso de la fosfatasa ácida sérica enzimática.<sup>3</sup> Posteriormente este autor, en 1992, reportó el uso de la PSAD como un medio para distinguir entre HPB y cáncer de próstata.<sup>2</sup> PSAD se define como el cociente entre el valor del nivel de PSA (siglas en inglés de APE) y el

\* Asistente de Urología Hospital México

volumen prostático expresado en *ng/ml/cc* o *gr*. Tanto este examen, como la velocidad de PSA, el rango de referencia edad - específico y las formas moleculares de PSA (libre y acoplado) representan intentos para refinar el PSA. De manera de evaluar el valor numérico de la PSAD y su utilidad diagnóstica en el cáncer de próstata, se revisó la experiencia realizada en Urología Médica, en el Hospital Clínica Católica. Se reportan estos resultados.

## MATERIALES Y METODOS

Se revisaron retrospectivamente los reportes y biopsias de 210 pacientes a los cuales se les realizaron consecutivamente biopsia transrectal de próstata dirigida por ultrasonido entre noviembre de 1994 y octubre de 1996, en Urología Médica (Clínica Católica), a nivel de práctica privada. Las indicaciones de biopsia fueron: cualquier combinación de PSA  $>4\text{ng/ml}$ , tacto rectal (TR) anormal, neoplasia intraepitelial prostática (NIP) previa o ultrasonido transrectal (USTR) con área hipoeoica sospechosa de neoplasia. Ningún paciente tenía evidencia clínica de prostatitis al momento de la biopsia. El tacto rectal fue realizado en cada paciente por un urólogo (A.H.). No se tomó en cuenta el rango de referencia de PSA edad-específico. El valor aislado de la PSAD no fue utilizado como indicación para realizar biopsia. Este valor (PSAD), en cada paciente, fue calculado dividiendo el nivel del PSA entre el volumen prostático. El transductor utilizado en el cálculo de este último fue de 6.5 MHz tipo "End-Fi-

re", mediante la fórmula del elipsoide  $= 0.523 \times (L \times H \times A)$ .<sup>13</sup> La altura y el largo fueron siempre medidos en el plano sagital y el ancho en el transaxial. Además al obtener el resultado del volumen prostático aplicando la fórmula anterior, en caso de valores de 0.5, se redondeó al dígito siguiente en cada paciente. La medición de los diámetros fue hecha también por un sólo operador. El método de la toma de las biopsias fue el mismo que el descrito anteriormente.<sup>10</sup> No se utilizó profilaxis con antibióticos previa a cada biopsia; únicamente un microenema 4 horas antes de cada procedimiento. Posteriormente se indicó a cada paciente Lomefloxacin 400mg/d x 5d.

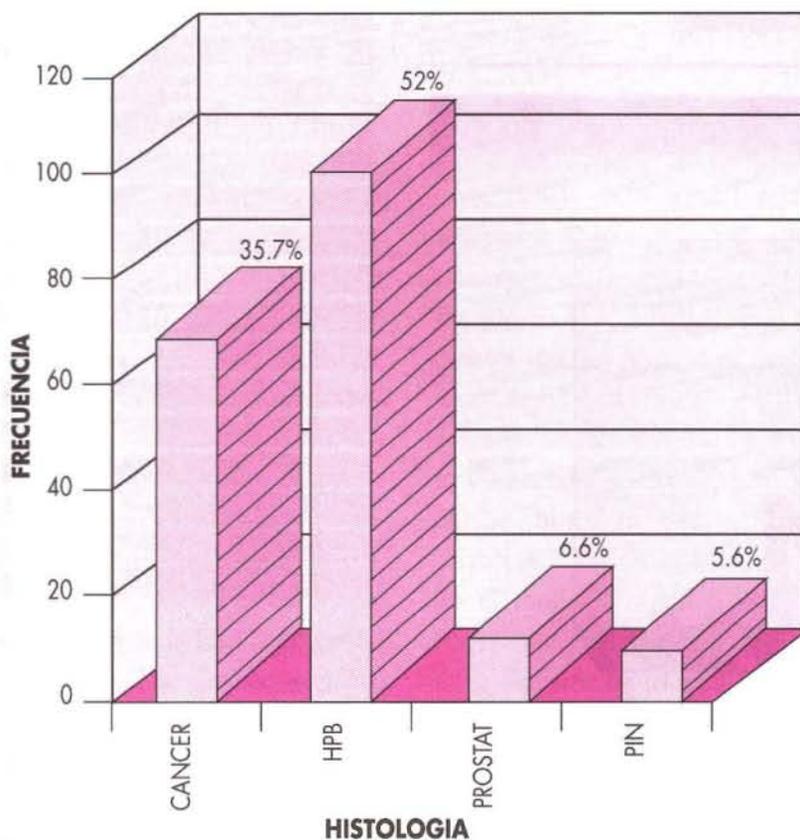
## RESULTADOS

El promedio de edad de los pacientes valorados fue de 67.3 años (rango 56-80). De los 210 pacientes sometidos a biopsias transrectales dirigidas por ultrasonido, en 36% (n=76) se detectó cáncer. En 14 pacientes no se contó con el valor del PSA (n=6 con biopsia (+) y n=8 con HPB) por lo cual fueron excluidos del estudio, quedando por lo tanto, una población total de 196 pacientes valorables. De estos, 36% (n=70) presentaron una biopsia positiva por neoplasia, 52% (n=102) con HPB, 5.6% (n=11) neoplasia intraepitelial prostática y en 6.6% (n=13), el resultado fue prostatitis (Tabla 1). En 65 (92%) de los 70 pacientes que presentaron una biopsia (+) por cáncer, el valor de la PSAD fue  $> 0 = 0.10$ . En relación al valor "standard" de 0.15: en 19% (n=13) de los 70, el valor del PSAD

fue  $< 0.14$  y en 81.% (n=57)  $> 0.15$  (Tabla y gráfico 2). El valor de la media de este grupo (el total de los 70) fue 0.85. El grado histológico (Gleason), ya sea el patrón predominante o combinado se reporta en la tabla (Tabla y gráfico 3). Entre los 70 pacientes con biopsia positiva, 50% (n=35) presentaron un nivel intermedio de antígeno prostático (4.1-9.9 *ng/ml*) (Tabla y gráfico 4). En este último grupo, 32 pacientes (91.4%) de los 35 presentaron una PSAD  $> 0 = 0.10$ . Sólo en los pacientes con rango intermedio de PSA se hizo correlación con el TR; se encontró que en 14 casos (40%) de los 35, tenían un TR negativo. De los 13 pacientes con prostatitis diagnosticada con biopsia, se encontró una media de PSAD de 0.45 (rango 0.14-1.29). La media de PSAD entre los 102 pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) diagnosticada con biopsia fue 0.18 (0.03-0.8). Se encontró un volumen prostático promedio de 56cc o gr.

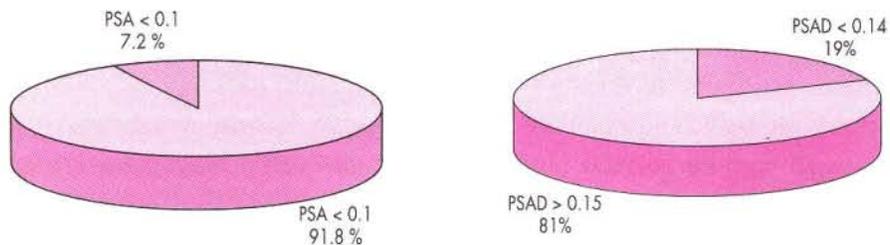
**RESULTADO DE BIOPSIAS****Tabla #1**

CANCER	70
HPB	102
PROSTAT	13
PIN	11
<b>Total pacientes n=</b>	<b>196</b>

**HISTOLOGIA DE BIOPSIAS****PACIENTES CON CANCER  
CON PSA ENTRE 4.1-9.9 NG/ML****Tabla # 2****PSA n = PACIENTES**

0.030	1
0.050	1
0.070	1
0.090	2
0.100	2
0.110	1
0.120	1
0.130	2
0.137	1
0.140	1
0.148	1
0.144	1
0.150	4
0.160	3
0.170	2
0.180	3
0.190	1
0.200	2
0.210	1
0.220	1
0.230	2
0.250	1
0.260	1
0.270	2
0.280	2
0.290	2
0.310	1
0.320	3
0.330	1
0.350	1
0.370	1
0.380	1
0.390	1
0.400	2
0.500	2
0.540	1
0.550	2
0.580	1
1.160	1
1.350	1
1500	1
1730	1
2000	1
2100	1
3.040	1
3.400	1
3.600	1
12.000	1
12.100	1
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>

**GRAFICO #2**

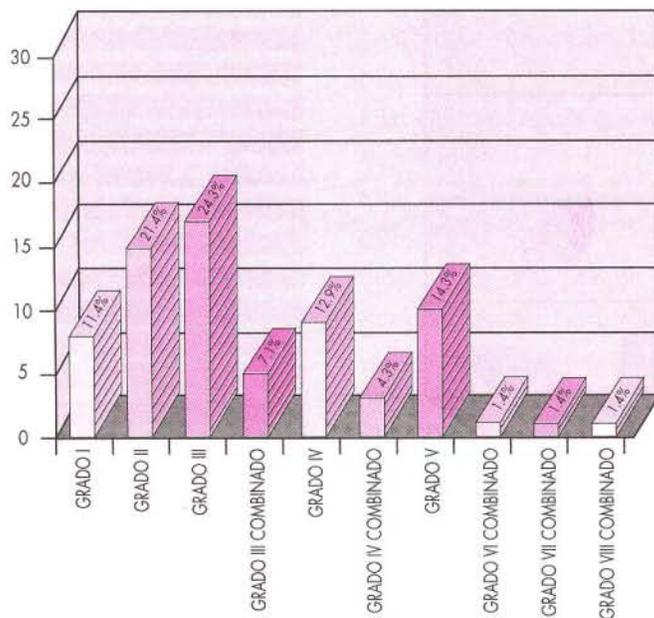


**CUADRO #1**

**Tabla #3**

Grado I	8
Grado II	15
Grado III	17
Grado III Combinado	5
Grado IV	9
Grado IV Combinado	3
Grado V	10
Grado VI Combinado	1
Grado VII Combinado	1
Grado VIII Combinado	1
<b>TOTAL: n=</b>	<b>70</b>

**GLEASON  
GRAFICO #3**



**PACIENTES CON CANCER  
CON PSA ENTRE 4.1-9.9 NG/ML**

**Tabla #4**

PSA	VOL.	PSAD
4	29	0.137
4.2	29	0.144
8	60	0.133
9.02	50	0.18
8	86	0.09
4.8	27	0.17
8	39	0.2
8	48	0.16
4.6	29	0.15
8.4	44	0.19
9.8	48	0.2
8.9	30	0.29
8.9	88	0.1
8	29	0.27
7.3	49	0.148
6.8	32	0.21
9.5	41	0.23
7.9	23	0.39
4.6	21	0.22
7	30	0.23
5.5	146	0.03
9.4	85	0.11
8.1	28	0.29
6.5	46	0.14
9.5	30	0.31
8	64	0.12
9	55	0.16
8.8	47	0.18
5.9	23	0.25
8.4	90	0.09
7	41	0.17
6.2	40	0.15
9	59	0.15
6.22	62	0.1
7.3	39	0.18

## DISCUSION

El uso de la PSAD en el diagnóstico de cáncer de próstata es aún controversial. Al revisar la literatura mediante el uso de Medline se encuentran muy diferentes variables que pueden afectar resultados como: el método de toma de biopsia (sextantes con o sin toma de biopsias dirigidas), población referida vrs screening de población, operador único (ultrasonografista) vrs múltiples, tamaño prostático e influencia del tacto rectal o ultrasonido transrectal en el resultado de las biopsias. En el presente estudio, las biopsias fueron realizadas por un sólo operador (A.H). Esto intencionalmente minimiza variaciones en el volumen prostático. Analizando el volumen prostático promedio (56cc) de los pacientes que presentaron una biopsia con HPB, se debe considerar una posible sobreestimación de este, a pesar de que la altura prostática se midió siempre en el plano sagital. Dahnert<sup>9</sup> sugiere que la medida de la altura se haga en ángulo recto en relación al eje longitudinal si se utiliza un transductor End-Fire. Aún así, la media obtenida de PSAD (0.18) de pacientes con HPB en este trabajo es similar al reportado en la literatura.<sup>11,12,14</sup> El promedio alto de la PSAD obtenido (0.45) en los casos de prostatitis demuestra el conocido impacto que produce la inflamación en el valor del PSA y argumenta en contra de la especificidad de la PSAD en general. En relación al número de biopsias realizadas en cada paciente, las seis realizadas como descritas por Hodge et al<sup>10</sup> corresponden a un standard aceptado internacionalmente. Se ha reportado la toma de doce en caso de

pacientes con próstata con un volumen mayor a 50 cc.<sup>11</sup> Algunos estudios sugieren que una PSAD de 0.15 o mayor puede ser un predictor más confiable que el PSA sólo en el screening del cáncer de próstata.<sup>4</sup> Sin embargo otros no han demostrado ninguna ventaja de la PSAD sobre el PSA en la detección temprana del cáncer de próstata.<sup>5,6</sup> En este grupo de pacientes (pre-seleccionado, ya que cada uno tenía indicación de biopsia al ser referidos), en caso de haber utilizado el valor 0.15 (PSAD) como límite, se hubieran fallado un 18.6% (n=13 pacientes) con diagnóstico de cáncer. En el rango de pacientes con valor intermedio de PSA (4.1-9.9ng/ml), el 91% (n=32) presentó una PSAD  $\geq$  0.10. Aún utilizando este último valor como "corte" para discriminar presencia de cáncer, se hubieran dejado de detectar el 9.6% de pacientes (n=3). De el total de pacientes con biopsia positiva (n=70), independientemente del valor del PSA, utilizando este mismo valor de corte (0.10), se hubieran dejado de detectar n=2 pacientes más, para un total de n=5. De resaltar, es el hecho de que en este estudio, 40% de pacientes (n=14) de el total de 35 con valor de PSA entre 4.1-9.9ng/ml presentaron un tacto rectal negativo. Este porcentaje resulta ser mucho más elevado que el rango reportado en la literatura.<sup>1,4,5,8</sup> El no haber considerado el rango de edad-específico del PSA como parámetro discriminatorio en la decisión de la toma de biopsia, podría en parte explicar esta diferencia de porcentaje. Esto adquiere mayor relevancia si consideramos que los pacientes con cáncer de próstata y un valor intermedio de PSA

(4.19.9ng/ml) tienen un porcentaje más alto de tumores órgano-confina-dos cuando el TR es normal comparado con pacientes con un TR anormal (70-85% vrs 50% respectivamente).<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

En los pacientes que presentan un tacto rectal normal y un nivel intermedio de PSA (4.1 y 9.9 ng/ml), la PSAD puede ser de utilidad diagnóstica y discriminatoria considerando un valor de 0.10. Se observó que aún este valor va a fallar en diagnosticar de 7.1 a 9.6% de pacientes con cáncer, por lo que, además, no se debe utilizar la PSAD como criterio único en la decisión de toma de biopsia.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el valor numérico de la PSAD (siglas en inglés para densidad de antígeno prostático específico) y su utilidad diagnóstica en el cáncer de próstata.

**Materiales y Métodos:** Se revisaron retrospectivamente reportes de ultrasonido y biopsias de 196 pacientes evaluables, realizados en Urología Médica, Hospital Clínica Católica, entre noviembre 1994 y octubre 1996. Para calcular el volumen prostático se utilizó fórmula del elipsoide. La medición de los diámetros fue realizada por un solo operador.

**Resultados:** De los 196 pacientes evaluables, 36% (n=70) presentaron biopsia positiva por cáncer. En 65 (92%) de estos 70 pacientes, el valor de la PSAD fue  $\geq$  0.10. Entre los 70 con biopsia (+), 50% (n=35) te-

nían PSA entre (4.1-9.9ng/ml). De estos 35 pacientes, 32 (91.4%) presentaron PSAD  $> 0 = 0.10$  y en 14 casos (40%), de estos 35, tenían un TR negativo.

**Conclusiones:** La PSAD puede ser de utilidad diagnóstica y discriminatoria considerando un valor de 0.10 en pacientes que presentan un tacto rectal normal y un nivel intermedio (4.1-9.9ng/ml) de PSA. Aún este valor va a fallar en diagnosticar de 7.1 a 9.6% de pacientes con cáncer; además no se debe utilizar la PSAD como parámetro único en la decisión de la toma de biopsia.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bazinet, M., Meshref, A.W., Trudel, C. et al: "Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsies for the early detection of prostatic carcinoma". *J. Urol.* 43:44, 1994.
2. Benson, M.C., Whang I.S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S.A., Olsson C.A., et al: "Prostate specific antigen density: A means of distinguishing BPH and prostate cancer". *J. Urol.*; 147:815-6, 1992.
3. Benson, M.C., King, K.S., Olsson, C.A.: "The determination of stage D-0 carcinoma of the prostate utilizing PSA". *Urologist's Correspondence Club*, September 1989.
4. Benson, M.C., Whang, I.S., Olsson, C.A., McMahon, D.J. y Cooner, W.H.: "The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen". *J.Urol.*, part.2, 147:817, 1992.
5. Brawer, M.K., Aramburu, E.A.G., Chen, G.L., Preston, S.D. y Ellis, W.J.: "The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma". *J. Urol.*, 150: 369, 1993.
6. Catalona, W. J., Richie, J. P., deKernion, J.B. et al: "Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristics curves". *J.Urol.*, 152: 2031, 1994.
7. Catalona, W.J., Richie, J.P., Ahmarm, F.R. et al: "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenterclinical trial of 6,630 men" *J. Urol.*, 151: 1283, 1994.
8. Cookson, M.S., Floyd, M. K., Ball, T.P. et al: "The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels". *J. Urol.* 154, 1070-3, 1995.
9. Dahnert, W.F.: "Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening". *Radiology.* 183:625-6, 1992.
10. Hodge, K.K., McNeal, J.E., Terris, M.K. Stamey, T.A.: "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate". *J. Urol.*, 142:7 1989.
11. Presti, J.C. Jr, Hovey, R., Carroll, P.R. Shinohara, K.: "Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of non palpable and stage T1c carcinoma of the prostate". *J.Urol.*, 156:1,685-0, 1996.
12. Schmid, H.P., Ravery, V., Billebaud, I. Boccon-Gibod, L.A. et al: "Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate specific antigen levels". *J. Urol.*, 47(5): 699-03, 1996.
13. Terris, M.K., y Stamey, T.A.: "Determination of prostate volume by transrectal ultrasound". *J. Urol.*, 145:984-7, 1991.
14. Thon, W.F., Gadban, F., Truss, M.C. Kuczyk, M. et al: "Prostate specific antigen density: a reliable parameter for the detection of prostate cancer?". *W. J. Urol.*, 14(1):534 1996.