

PREMIO
DR. LUIS E. PAGLIERE
2003

Epidemiología del cáncer de próstata bajo la óptica de una campaña de detección temprana

Epidemiology of prostate cancer through the perspective of an early detection campaign

Dres. López, M. A.;^{1,2}
Grosman, H.;³
Bellora, O. G.;^{1,4}
Surur, D. M.;¹
Grinson, D.;³
Nolazco, C. A.;^{1,5}
Sandoval, M. A.;⁶
Elsner, B.;⁷
Mazza, O. N.⁸

¹ Médico de Planta División Urología, Sección Oncología.

² Jefe de Sección Ecografía Intervencionista

³ Departamento de Bioquímica Clínica y Escuela de Graduados. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

⁴ Jefe Sección Oncología División Urología

⁵ Jefe de Consultorios Externos División Urología

⁶ Fellow de Urodinamia y Neurofisiología - División Urología

⁷ Profesor Titular y Jefe de Departamento Anatomía Patológica

⁸ Profesor Titular y Jefe de División Urología

Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina

Colaboradores: Equipo de Uro-Oncología* Anatomía Patológica**

* Garrido, Gustavo; Staneloni, Esteban; Scorticati, Carlos; Rizzi, Alfredo; Rege, Eduardo; Rodríguez, Norberto; Vilche, Juan Manuel; Vidal, Christian; Savignano, Sebastián.

**Paes de Lima, Andrea

Introducción: El cáncer de próstata (Ca P) es la segunda causa de muerte por cáncer entre los hombres. Desde hace más de una década, para disminuir la mortalidad por Ca P se desarrollan campañas de rastreo poblacional, tendientes a identificar carcinomas precozmente e instituir tratamientos con mayor potencial curativo. Este estudio resume los hallazgos de la campaña denominada "Semana de la Próstata 2001", desarrollada por la División Urología del Hospital de Clínicas "José de San Martín", utilizando un algoritmo creado especialmente.

Material y Métodos: A 2.686 varones (edad: $63,41 \pm 0,188$ años) se les realizó examen digital rectal, dosaje de antígeno prostático específico (PSA) total y, según los resultados de estos exámenes, PSA libre y/o biopsia prostática ecodirigida.

Resultados: Se detectaron 65 Ca P (índice de detección global = 2,42 %; índice respecto de individuos biopsiados = 22,82%). Se encontró un ascenso progresivo del índice de detección desde los 50 años y hasta los 80. El 53,85 % de los adenocarcinomas diagnosticados pueden considerarse confinados al órgano y pertenecientes, por ello, a la población que busca identificar una campaña de rastreo poblacional.

Conclusiones: La "Semana de la Próstata 2001" implicó grandes costos y esfuerzos, justificados, sobre todo, por la información recogida y la formación adquirida por quienes intervinieron en ella.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de Próstata; Detección temprana; Campaña rastreo poblacional

Introduction: Prostate cancer (Ca P) is the second cause of death by cancer among men. Since a decade ago, in order to lower the mortality of prostate cancer, population-based screening campaigns were developed, tending to detect prostate cancer in the early stage and provide curative-intended treatments. This study reflects the findings of the campaign "Prostate Week 2001", carried out at the Urology Division of Hospital de Clínicas "José de San Martín", using an algorithm specially created.

Material and Methods: 2,686 men (aged: 63.41 ± 0.188 years old) underwent digital rectal exam, dosing of PSA and/or ultrasound-guided prostate biopsy.

Results: 65 Ca P were detected (Global Detection Index = 2.42 %; Biopsied Men Index = 22.82%). A progressive rise in the detection index from 50 to 80 years old was found. 53.85% of the diagnosed adenocarcinomas could be considered organ-confined and be part of the population that early detection campaigns aims at.

Conclusions: "Prostate Week 2001" implied high costs and effort, that can be justifiable considering the amount of information collected and the training and experience gained by those who participated in the campaign.

KEY WORDS: Prostate cancer; Early detection, Screening

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (Ca P) es la neoplasia visceral más común en hombres americanos y europeos y la segunda causa de mortalidad por cáncer en el sexo masculino, luego del cáncer de pulmón.¹

El diagnóstico de esta enfermedad basada exclusivamente en los síntomas de presentación conlleva el riesgo de hallazgo en un estadio avanzado. Desafortunadamente, no hay cura para esta etapa y las opciones de tratamiento actuales sólo pueden prolongar la supervivencia y ofrecer paliación hasta la inevitable aparición del estadio refractario, o la muerte.

Actualmente la detección temprana y la terapia definitiva de la enfermedad localizada ofrecen la única estrategia disponible para reducir las tasas de mortalidad. De hecho, cuando el CaP se encuentra confinado a la glándula y recibe un tratamiento con intención curativa, la progresión de la enfermedad ocurre raramente. Es por esto que, sin terapia curativa disponible para el tratamiento del cáncer avanzado, la alternativa más prometedora para mejorar el pronóstico es la detección temprana.^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}

Tres métodos son comúnmente aceptados para el diagnóstico temprano del CaP: el **examen digital rectal (EDR)**, el **antígeno prostático específico (PSA-Sigla Internacional)** y la **ecografía prostática transrectal (EPTR)**. Sin embargo, actualmente la EPTR se usa como método auxiliar para la toma de biopsia prostática, indicada por los hallazgos en el EDR y el PSA.^{13, 14}

El EDR es el método tradicionalmente aceptado para la detección del CaP. A pesar de eso, se sabe que es impreciso, subjetivo, depende de la experiencia del examinador y generalmente detecta la enfermedad en etapa avanzada; sólo un 30-40% de los cánceres detectados por EDR son confinados al órgano al momento del diagnóstico.¹⁵

La determinación del PSA en suero es relativamente simple y demostró ser útil para el diagnóstico y seguimiento clínico de pacientes tratados por CaP. Se vio un crecimiento exponencial de la incidencia de esta enfermedad desde 1986, año en que comienza a utilizarse en la práctica médica diaria. Numerosos estudios se realizaron para determinar la eficacia del EDR, el PSA y la combinación de ellos. En general, el PSA dobla la tasa de detección comparada con el EDR, detectando además un número significativo de tumores perdidos por éste. Por otro lado, el EDR es capaz de detectar tumores que cursan con niveles de PSA normal.

Para las distintas campañas de rastreo poblacional, se deben cumplir las siguientes condiciones para justificar su realización:¹⁶ la enfermedad en evaluación debe

representar un problema sustancial de salud pública, la fase asintomática no metastásica debe ser reconocible, disponer de métodos de rastreo poblacional con apropiada sensibilidad y especificidad, el potencial curativo debe ser significativamente mejor en los estadios tempranos comparado con los avanzados y el tratamiento de los casos detectados debe disminuir la tasa de mortalidad global de la enfermedad.

OBJETIVOS

1. Efectuar la detección temprana del cáncer de próstata en una población de riesgo etario (más de 50 años) limitado al área de influencia de un hospital universitario.
2. Concientizar a la comunidad sobre la necesidad de un control periódico de la salud prostática aprovechando el potencial de penetración de un Hospital Universitario.
3. Efectuar un estudio de campo mediante la recolección de datos epidemiológicos referentes al cáncer de próstata y patología prostática concurrente, a los fines de generar conocimientos relacionados con las disciplinas de la salud que han intervenido.
4. Evaluar el diagrama de flujo operativo, basado en los datos de la campaña, que permita poner en práctica una metodología eficiente de diagnóstico temprano del cáncer de próstata.
5. Integrar en una disciplina operativa coordinada, las diferentes instancias de recursos humanos de un Hospital Universitario (profesionales médicos, bioquímicos, estadígrafos, personal técnico y alumnos)

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Material

La población estudiada estuvo constituida por varones convocados por el Hospital Universitario. La muestra respondió a una convocatoria lanzada por medios periodísticos (radial, televisivo y gráfico) en la semana previa al desarrollo de la campaña. La limitación explícita del llamado estuvo en el género (masculino) y en la edad (mayores de 50 años) y en forma implícita la proximidad geográfica, es decir Capital y Conurbano Bonaerense. Para realizar esta Campaña se contó con la participación de 32 médicos urólogos, 4 bioquímicos, 4 técnicos, 6 enfermeros, 6 secretarías y 80 estudiantes de medicina, que se encargaron del ordenamiento operativo y de los formularios de historia clínica de los pacientes.

Entre el 23 y 30 de abril de 2001 se atendieron a 2.715 varones que concurrieron a la "Semana de la Próstata 2001". Se comenzó su atención a las 8 horas

con un relevamiento de datos mediante un formulario pre-impreso, orientado por los monitores. Estos incluían filiación, antecedentes médicos, hábitos, medicación, síntomas urinarios y sexuales y entrega de la documentación identificatoria y programación del retiro de los resultados. Con la ficha correspondiente los pacientes concurren a los consultorios donde se les extrae sangre para el dosaje de PSA, a continuación un médico de la División Urología realizó el EDR, determinando si el mismo era o no sospechoso. Finalmente se entregó a los asistentes una citación para retirar los resultados en la Secretaría de la Cátedra.

Se utilizó un algoritmo que consideró a los concurrentes clínicamente sospechosos de neoplasia prostática, cuando evidenciaron:

1. EDR independientemente de cualquier otro factor.
2. EDR no sospechoso y un PSA total (PSAt), igual o mayor de 10,00 ng/ml.
3. EDR no sospechoso con valores de PSAt \geq de 2,50 y $<$ de 10,00 ng/ml para varones $<$ de 60 años y por fracción libre de PSA, resultó un cociente del 25 % o menor.

4. EDR no sospechoso, con un nivel de PSAt \geq a 4,00 y $<$ de 10,00 ng/ml y por fracción libre del PSA, resultó un cociente del 25% o menor, para los hombres $>$ de 60 años.

Analizados los resultados de la ficha individual de cada concurrente, los niveles de PSAt y en caso necesario el cociente porcentual PSAI / PSAt, se entregó a los concurrentes una ficha explicativa, con la actitud que se aconsejaba adoptar, de acuerdo con el algoritmo utilizado (Figura 1).

- a. Al evidenciar normalidad en todos los parámetros, se sugirió evaluación periódica según el rango etario.
- b. Al detectar evidencia de hipertrofia prostática o el índice internacional de sintomatología prostática alterado (IPSS), se sugirió consulta a un urólogo.
- c. Cuando se estableció un grado de sospecha de neoplasia prostática, se ofreció la realización de una EPTR con biopsia eco-dirigida con ocho tomas, en la Sección Ecografía de la División Urología, así como el estudio anátomo-patológico de las muestras,

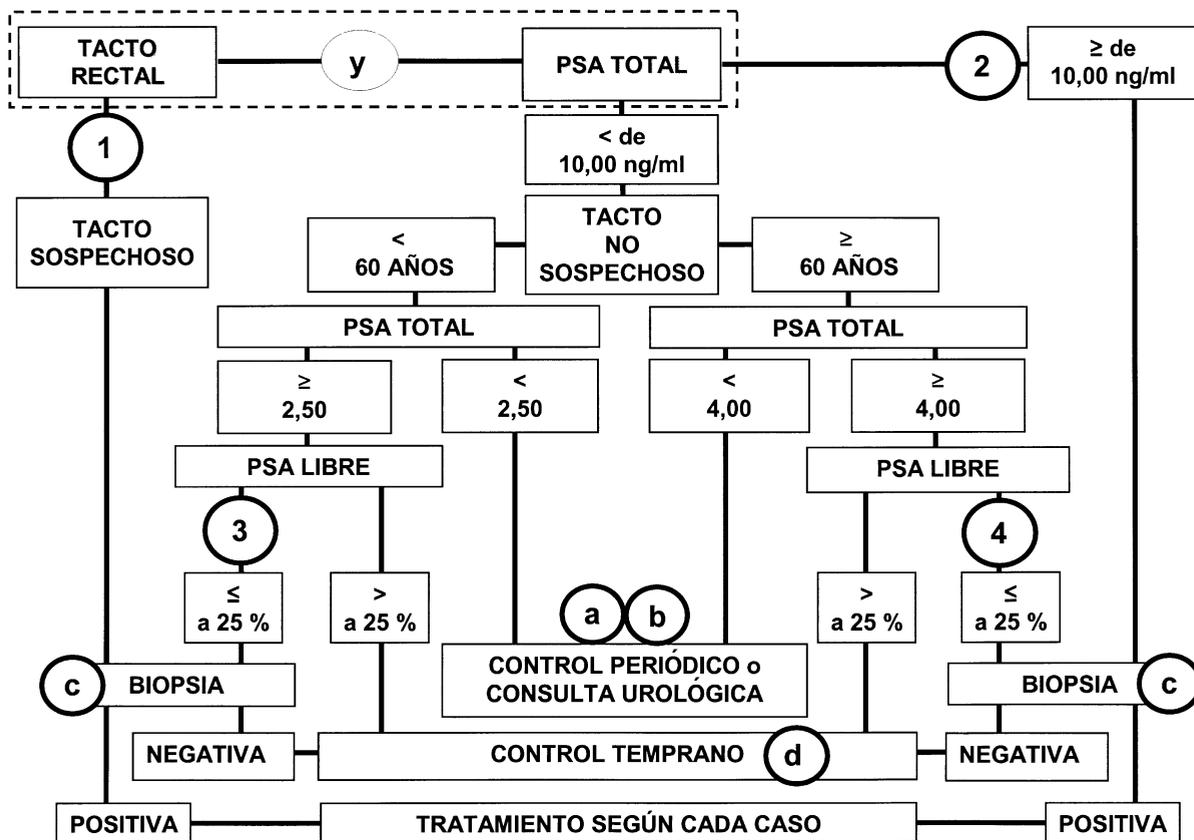


Figura 1. Algoritmo diagnóstico

en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital.

- d. A los pacientes que presentaron un cociente PSAI / PSA_t mayor de 25% (grupo opcional), se les sugirió reevaluación temprana, en la Sección Oncología de la División Urología del Hospital de Clínicas "José de San Martín". La misma sugerencia se efectuó cuando la biopsia resultó negativa para neoplasia.

Métodos

Antígeno Prostático Específico - Estado Actual

El PSA es una serino-proteasa, cuya determinación en suero, junto EDR, constituye el marcador más utilizado en la detección temprana del CaP. Los dos métodos (PSA y EDR) son usados como Test de Rastreo de la población masculina adulta y cuando al menos uno de ellos es patológico se realiza el diagnóstico de certeza de CaP a través de una biopsia de próstata.

La bibliografía internacional coincide en señalar que, si bien el hallazgo de altos niveles de PSA_t es un buen indicador de este tipo de cáncer, cuando los pacientes presentan niveles moderados (entre 4,00 y 10,00 ng/ml) su especificidad diagnóstica disminuye, encontrándose un elevado número de falsos positivos, pues en estos niveles el método tiene baja capacidad de discriminar entre patologías prostáticas benignas y malignas.

Eso se debe al hecho de que el PSA no es un marcador de CaP, sino de tejido prostático, entre otros.

En 1991 Lilja¹⁷ y col. demostraron que el PSA circula en suero en diferentes formas moleculares: un 10 al 30 % se encuentra en su forma libre, inactiva (PSAI) y el resto está unido a inhibidores de serino-proteasas, constituyendo lo que se conoce como PSA complejo (PSAc). Aproximadamente, 70-90% del PSA_t está unido a α -1antitripsina, 1% a α -1antitripsina y 2% a α -2 macroglobulina. Por otra parte, se ha demostrado que la proporción de PSAI y de PSAc es diferente en presencia de patología prostática benigna o maligna,¹⁸ sugiriéndose que los cambios encontrados en CaP serían debidos, mayoritariamente, al aumento del componente complejo.^{19,20,21,22,23}

Por lo tanto, si esta última hipótesis fuese verdadera, la medición de PSA_t y PSAI y la relación entre ambas podría constituirse en una metodología que permitiría diferenciar, en pacientes con niveles moderados de PSA_t, a aquellos que padecen CaP de los que tienen patología benigna, disminuyendo así la proporción de falsos positivos del PSA_t, lo que implica disminuir la cantidad de biopsias a realizar. Es esta preocupación la que lleva a la búsqueda de métodos que permitan diferenciar estas patologías en pacientes con niveles moderados de PSA_t con EDR normal.

Para realizar la extracción de sangre los pacientes debieron concurrir con un mínimo de 5 horas de ayuno, las mismas se realizaron entre las 8 y 13 horas. A cada paciente se le extrajo 10 ml de sangre venosa con aguja 21G x 1", que fue colocada en tubos con acelerador y centrifugada a 1.600 RPM durante 15 minutos. Los sueros, así separados, fueron fraccionados en tubos *Eppendorf* rotulados y guardados a -70°C hasta su procesamiento.

Se determinó PSA_t y PSAI por enzimo-inmunoensayos de micro-partículas (MEIA), según indicaciones del proveedor (*Abbott Laboratories*, Chicago. USA) CVE % 4,31 y 3,98 respectivamente. El método empleado había sido validado previamente con el de referencia internacional (*Hybritech-Beckman-Coulter*, USA) CVE % 3,1.²⁴

El valor límite internacionalmente aceptado para el PSA_t de 4,00 ng/ml., ha sido aplicado para los varones mayores de 60 años; mientras para los menores de 60 años se aplicó un valor de corte de 2,5 ng/ml.²⁵

El laboratorio donde se procesaron las muestras tiene implementado Control de Calidad Interno con el propósito de validar las series analíticas (reproducibilidad) y participa de un Programa de Control de Calidad Externo para validar la exactitud de las mediciones.

Ecografía Prostática Transrectal

Para la realización de la EPTR con biopsia eco-dirigida se citó a los pacientes con sospecha clínica-analítica a una consulta con alguno de los médicos de la Sección Ecografía Intervencionista de Urología.

En esa entrevista se les informó el resultado de los estudios realizados en la primera etapa y los motivos de la indicación de biopsia y se les explicó en qué consistía el procedimiento y los posibles riesgos del mismo.

Se trabajó simultáneamente durante tres días en tres salas entre las 8:00 y 18:00 horas, utilizando los siguientes equipos: Ecógrafo *EUB 420 Hitachi*®, con un transductor *end fire EUP V33W* de 6,5 Mhz. Ecógrafo *Sono-site*® con transductor *end fire* de 6,5 Mhz, Ecógrafo *My-sono*® con transductor *end fire* de 6,5 Mhz cada uno con su guía de punción correspondiente, pistolas automáticas marca *Histo*® DANA 2.2 y agujas de punción biopsia prostática marca *Biocore II*® 441825 18 G 25 cm.

El tipo de biopsia a realizar se decidió de acuerdo con el siguiente criterio:

- a. EDR sospechoso, sin área hipocogénica y PSA_t normal: **biopsia con guía digital del área sospechosa.**
- b. EDR sospechoso, más área hipocogénica coincidente con el EDR y PSA_t en rango de sospecha: **biopsia del área sospechosa más randomizada (x 8 tomas).**

- c. EDR sospechoso, más área hipocogénica no coincidente con el tacto y PSA_t normal: **Biopsia digito-dirigida del área sospechosa del EDR, más ecodirigida del área hipocogénica.**
- d. EDR normal, más área hipocogénica y PSA_t en rango de sospecha: **biopsia del área hipocogénica más randomizada (x 8 tomas).**
- e. EDR normal, sin área hipocogénica y PSA_t en rango de sospecha: **biopsia randomizada (x 8 tomas).**

Metodología estadística

Los datos obtenidos se presentan como número de personas, porcentaje o media \pm error estándar, según correspondiera. La comparación del nivel de PSA_t entre patologías se realizó por ANOVA, usándose el test de Scheffé como post-test; en todos los casos se consideró que había diferencia estadísticamente significativa cuando se hubiera obtenido un $p = 0,05$. Se calculó, para PSA_t, EDR y el cociente porcentual PSA_t/PSA_i sensibilidad, especificidad, poder predictivo positivo y poder predictivo negativo.

Sensibilidad: Es la proporción de pacientes con la enfermedad que son correctamente identificados.

Especificidad: Es la proporción de pacientes sin la enfermedad que son correctamente identificados por el test.

Valor predictivo positivo de una prueba representa la proporción de pacientes con test positivo correctamente diagnosticados como enfermos.

Valor predictivo negativo de una prueba, representa la proporción de pacientes con un test negativo correctamente diagnosticados como libres de enfermedad.

RESULTADOS

Entre 23 y el 30 de abril de 2001, concurrieron a la denominada "Semana de la Próstata 2001", 2.715 varones, 29 de los cuales se consideraron no evaluables, por no haber completado el cuestionario o no haber accedido a la realización del EDR. La edad promedio de los 2.686 hombres evaluables fue $63,41 \pm 0,188$ años (rango: 24-96 años); el 37,53 % eran < de 60 años ($n = 1.008$) mientras que 1.678 eran ≥ 60 años (62,47%).

De los 1.008 varones < a 60 años, 870 (32,39%) tuvieron valores de PSA_t < a 2,50 ng/ml, 122 (4,54%) PSA_t entre 2,50 y 9,99 ng/ml y 16 (0,59%) cursaron con valores $\geq 10,00$ ng/ml de dicho marcador. En cuanto a los 1.678 varones ≥ 60 años, el 76,75% ($n = 1.288$) tuvieron valores de PSA_t < a 4,00 ng/ml, 288 pacientes (17,1%) entre 4,00 y 9,99 ng/ml y 102 (6,07%) cursaron con valores $\geq 10,00$ ng/ml.

De los 2.686 hombres evaluados, 2.419 (90,05 %) presentaron EDR no sospechoso, mientras que de los 267 (9,94 %) con EDR sospechoso, 219 (82,02%) correspondían a pacientes \geq de 60 años y 48 (17,97%) a < de 60 años.

Analizando los resultados en base al algoritmo diagnóstico (Figura 2) se evidencia que 2.025 hombres presentaron ambos parámetros de *screening* dentro de los rangos considerados normales para su edad (grupo "Control periódico o consulta urológica", en el algoritmo), 329 tuvieron niveles de PSA_t entre 2,50 o 4,00 - 9,99 ng/ml con EDR no sospechoso (por lo que fueron derivados para estudiarles PSA_i) y 332 hombres fueron dirigidos desde el inicio a biopsia (267 como resultado de un EDR sospechoso y 65 por presentar un PSA_t ≥ 10 ng/ml).

De los 329 hombres a los que se les determinó PSA_i, 85 presentaron índices PSA_i/PSA_t superiores a 25% (grupo control temprano según algoritmo) y los restantes 244 hombres (índice PSA_i/PSA_t $\leq 25\%$) fueron derivados a biopsia. Por lo tanto, quedó establecido un grupo de 576 hombres con sospecha de neoplasia (332 por presentar EDR sospechoso y/o PSA_t ≥ 10 ng/ml y 244 por presentar índice PSA_i/PSA_t $\leq 25\%$ y EDR no sospechoso).

De los 576 pacientes con sospecha de cáncer prostático, el 50,52% ($n = 291$) no concurrieron o no aceptaron la biopsia. De los 285 pacientes, en 65 (22,8%) se detectó neoplasia de próstata (44 por EDR sospechoso y/o PSA ≥ 10 ng/ml y 21 por índice PSA_i/PSA_t $\leq 25\%$).

De los 576 pacientes con sospecha de cáncer prostático, el 50,52% ($n = 291$) no concurrieron o no aceptaron la biopsia. De los 285 pacientes, en 65 (22,8%) se detectó neoplasia de próstata (44 por EDR sospechoso y/o PSA ≥ 10 ng/ml y 21 por índice PSA_i/PSA_t $\leq 25\%$).

La Tabla 1 presenta los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo con los dos valores de corte utilizados para PSA_t en la población biopsiada total (285 pacientes) hombres < de 60 años (47 pacientes) y \geq de 60 años (238 pacientes). Las diferencias en la sensibilidad y especificidad fueron máximas al variar el punto de corte de 2,50 a 4,00 ng/ml, para el grupo de pacientes menores de 60 años; sin embargo, la misma modificación no provocó variaciones en los parámetros del grupo de individuos \geq de 60 años.

En la Tabla 2 se muestran los mismos parámetros para el EDR que evidencian una especificidad y un poder predictivo negativos máximos en los varones menores de 60 años.

El Gráfico 1, por su parte, evidencia la variación en los parámetros de sensibilidad, especificidad y poderes predictivos positivo y negativo del índice PSA_i/PSA_t* 100 cuando se toman distintos puntos de corte para el mismo.

De acuerdo con el algoritmo diagnóstico, de los 2.686 pacientes evaluados a 2.025 (75,39%) se les sugirió control periódico, y a 85 control temprano (por te-

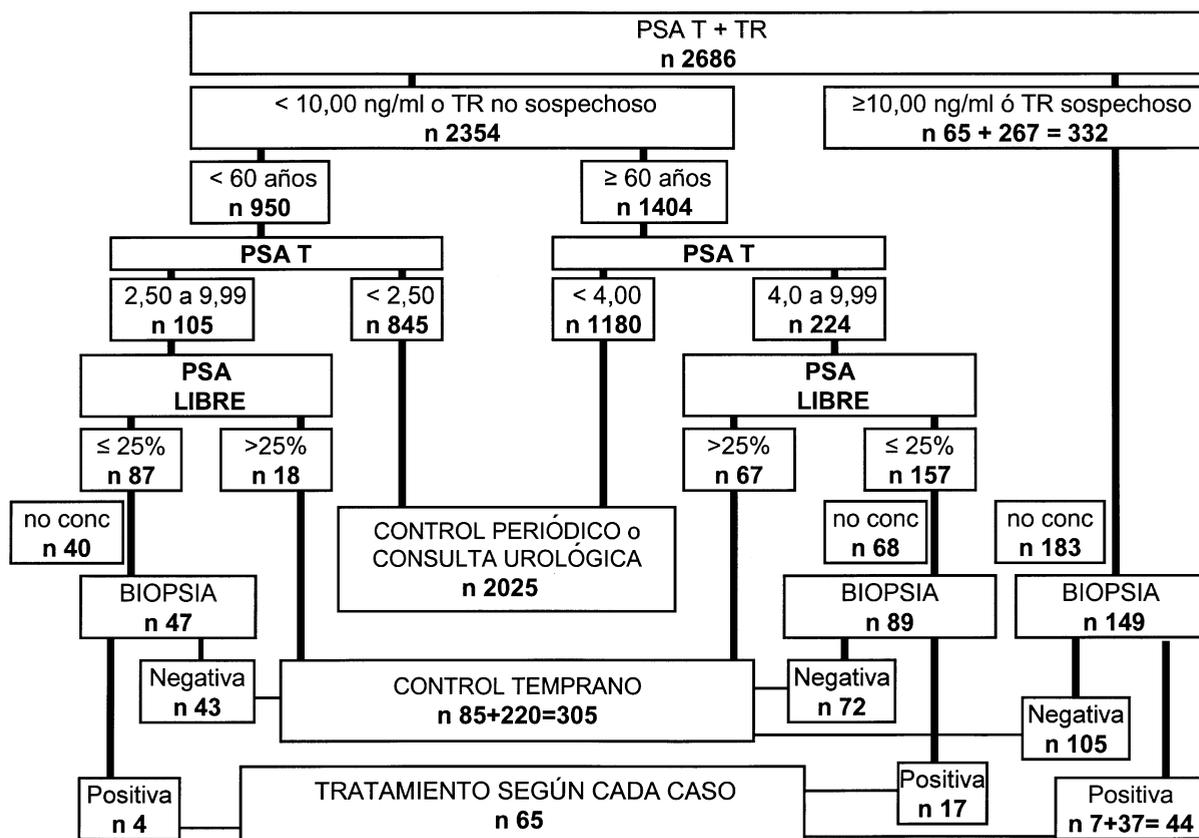


Figura 2. Distribución de los pacientes.

ner un cociente porcentual PSAI/PSAt > de 25%. De los 576 pacientes (21,44% del total) candidatos a biopsia concurren 285 (10,61% del total) (Tabla 3). Es de destacar que de éstos tuvieron un diagnóstico final de CaP 65 varones (22,81%), lo que indica un índice de detección global del 2,41%

DISCUSIÓN

Desde hace ya más de una década, con el fin de lograr disminuir la mortalidad por CaP se desarrollan, en distintos países (entre ellos el nuestro), campañas de rastreo poblacional, definidas como el examen de una población asintomática en la que existe la probabilidad de encontrar individuos con esta enfermedad, realizándose con la intención de identificar a los pacientes con la suficiente precocidad (fase preclínica) como para instituir un tratamiento exitoso. La Sociedad Norteamericana de Lucha Contra el Cáncer (ACS), recomienda realizar el PSA y el EDR en forma anual a hombres >

de 50 años que posean una expectativa de vida > de 10 años.²⁶

Los resultados muestran que la "Semana de la Próstata 2001" logró un índice de detección global de Ca P del 2,42% y un índice de 22,82% respecto del total de los individuos biopsiados, valores que son inferiores a las de algunas campañas previas^{27,28,29,30} y similares o superiores a las de otras.³¹ Por otra parte, si se considera el índice de detección por número de biopsias realizadas en individuos de una misma década, se observa que, a partir de los 50 años y hasta los 80, hay un ascenso progresivo del índice de detección de Ca P.¹³

Es sabido que el nivel de PSAt sérico se relaciona con la mayor o menor probabilidad de metástasis óseas. De acuerdo con la relación PSAt y estadificación de Ca P, se considera que aquellos pacientes cuyos valores de PSAt sérico son menores de 10,00 ng/ml tienen altas chances de corresponder a estadios localizados.³² De acuerdo con ello, el 53,85% de los pacientes a los que se les diagnosticó adenocarcinoma (n = 35) pertenecerían

Punto de corte	Población biopsiada		< 60 años		≥ 60 años	
	≤ 2,5 ng/ml	≤ 4,0 ng/ml	≤ 2,5 ng/ml	≤ 4,0 ng/ml	≤ 2,5 ng/ml	≤ 4,0 ng/ml
Sensibilidad (%)	98,46	93,85	100	75	98,25	96,49
Especificidad (%)	10,91	24,09	8,33	43,33	11,88	16,88
Poder Predictivo Positivo (%)	24,62	26,75	12,70	15,00	28,43	29,25
Poder Predictivo Negativo (%)	96,00	92,98	100	92,86	95,00	98,10

Tabla 1. Comparación entre los distintos puntos de corte de PSAT.

	Población biopsiada		
	< 60 años	≥ 60 años	
Sensibilidad (%)	57,00	50,00	57,89
Especificidad (%)	65,00	80,00	59,38
Poder Predictivo Positivo (%)	32,46	25,00	33,67
Poder Predictivo Negativo (%)	83,63	92,31	79,83

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del Examen Digital Rectal (EDR).

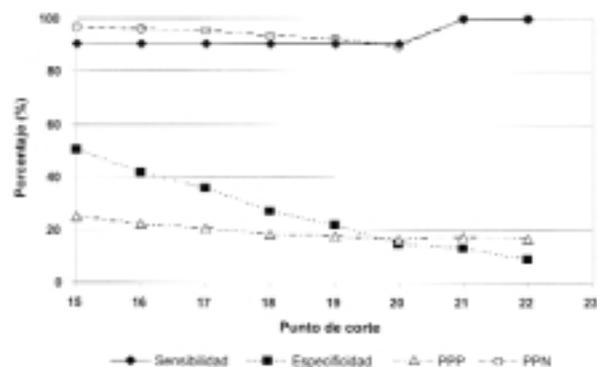


Gráfico 1. Variación de Sensibilidad, Especificidad, Poder Predictivo Positivo (PPP) y Poder Predictivo Negativo (PPN) de PSAL/PSAT*100 con distintos puntos de corte.

a este grupo, que, por otra parte, es la población que se busca identificar en todas las campañas.

La "Semana de la Próstata 2001" se propuso también concientizar a los hombres de la necesidad de un control periódico de su salud prostática y, el hecho de que la concurrencia a la campaña fuera masiva sería un primer indicio del logro de este objetivo. Si comparamos ésta con las campañas anteriores realizadas en el Hospital de Clínicas^{27,28} ha habido un incremento sig-

nificativo en la afluencia de hombres para ser estudiados. También hay que destacar que de los 2.715 concurrentes 2.686 completaron la primera etapa de estudio, lo que representa un avance respecto de campañas anteriores del Hospital. Sin embargo, la proporción de individuos con sospecha de cáncer que desertaron de la convocatoria a biopsia se mantuvo en el mismo porcentaje.^{27,28} Estos niveles de deserción son coincidentes también con los de otras campañas internacionales, como por ejemplo, la experiencia de Holanda¹³. Este alto índice de deserción después de la primera etapa sugiere que, para posteriores ediciones de una campaña habría que pensar en explicarle a la población, más claramente, los alcances de la misma, de modo que, todo individuo que entre a ella sepa que puede ser necesario que se le realice una biopsia de próstata.³⁶

En relación con la evaluación de los criterios adoptados al realizar el algoritmo que rigió la "Semana de la Próstata 2001", es posible afirmar, en principio, que, si se considera la población general (independientemente de la edad de los individuos estudiados) no existen grandes diferencias en la sensibilidad y la especificidad del PSAt al tomar como punto de corte 2,50 ng/ml o 4,00 ng/ml. Sin embargo, para pacientes menores de 60 años, el punto de corte de 2,50 ng/ml logró una sensibilidad del 100% (a costa de una mala especificidad), la que sin embargo se vio compensada con el 80% de especificidad que mostró el EDR en estos pacientes. Por otra parte, en los pacientes ≥ de 60 años no parece haber diferencias entre tomar 2,50 ng/ml o 4,00 ng/ml como punto de corte de PSAt, siendo también en este grupo más específico el EDR que el PSAt (Tablas 1 y 2). Estos resultados avalan el hecho de haber estudiado en todos los asistentes a la campaña EDR y PSAt en forma complementaria, pues muestran que el EDR es capaz de detectar carcinomas en hombres que presentan valores de PSAt en los rangos de referencia para su edad. Asimismo, el PSAt puede presentarse en niveles aumentados en individuos en los que el EDR no muestra signos de sospecha. Otro resultado que avala al al-

Condición final	Subtipo	n	n total	porcentaje
Sin biopsia	Normal	2025	2025	75,39 %
PSA L/T >25%	Control temprano	85	85	3,16%
Diagnóstico por biopsia	Adenocarcinoma	65		
	Atrofia	19		
	Hipertrofia nodular benigna	129		
	Hipertrofia post atrofia	12		
	Prostatis crónica	55		
	Prostatitis granulomatosa	2		
	PIN alto grado	1		
	Tejido fibromuscular	2	285	10,61 %
Sin diagnóstico final	No biopsia por intolerancia	1		
	No biopsia por masa rectal	1		
	Se negó a biopsia	3		
	No concurre a biopsia	277		
	Trató en otro hospital	9	291	10,83%
Total concurrencia evaluable		2686	2686	100,00%

Tabla 3. Resumen Semana de la Próstata 2001

goritmo empleado es el de la utilización del PSAI como prueba complementaria del PSA_t en individuos en los que el nivel de este último se encontraba en la zona gris o indeterminada, pues permitió evitar la realización de un 25% de biopsias en individuos a los que, de todos modos, se les indicó un control temprano.

Cabe destacar que, de acuerdo con los resultados obtenidos con posterioridad al estudio de los concurrentes y aquí presentados, se sugiere que el valor de corte para PSA_t en pacientes menores de 60 años sería de 2,50 ng/ml (Tabla 1).

Para el índice porcentual PSAI/PSA_t se encontró que el valor de corte del 15% tuvo mayor especificidad con respecto al 25% utilizado en el algoritmo diagnóstico, pudiendo disminuir de esa manera el número de biopsias a realizar y por lo tanto los falsos positivos (Gráfico 1).

Estos parámetros, junto al EDR permitirán obtener el máximo de sensibilidad y de especificidad en el rastreo de adenocarcinomas prostáticos.

CONCLUSIONES

El punto 1 de los objetivos planteados: "Efectuar la detección temprana del cáncer de próstata en una po-

blación de riesgo etario (más de 50 años) limitado al área de influencia de un Hospital Universitario".

Variables logradas:

1. Teniendo en cuenta que la convocatoria provino de una institución hospitalaria, sin apoyo gubernamental ni comunal, la propuesta del Hospital Universitario trascendió los límites de la ciudad en que está inserto. La investigación evaluó 1.381 varones de la Ciudad de Buenos Aires (Tabla 2) lo que constituye el tres y medio por mil de la población de varones mayores de 50 años (393.000 según el censo 2001).
2. La operatoria de detección temprana del CaP se pudo llevar a cabo empleando en la totalidad de los pacientes las herramientas de diagnóstico previstas con los estándares de calidad propuestos (reactivos de PSA_t y PSAI de laboratorios reconocidos a nivel mundial), disponibilidad de todas las determinaciones de PSAI requeridas por protocolo, biopsias con metodologías e instrumental apropiados y un soporte informático y estadístico adecuado.

Variables no logradas:

1. Se ha detectado un menor número de pacientes con

CaP que la expectativa poblacional a la luz de los estudios de prevalencia por edad realizados en informes de autopsia.

2. No se logró una actitud consecuente en la conclusión del proceso diagnóstico (deserción a la convocatoria a biopsias) en el grupo de mayor riesgo.
3. Si bien la convocatoria fue para mayores de 50 años sin discriminación ni filtros, el grupo de riesgo con mayores beneficios terapéuticos (de 50 a 60 años) representó sólo el 33,4% de la muestra.
4. El costo beneficio de la pesquisa tumoral (costo de la campaña sobre CaP diagnosticados) resultaría difícil de soportar si se lleva la cifra de personas evaluadas al número real de población que se intenta incluir en el rédito de una campaña de estas características.

El punto 2 de los objetivos: "Concientización en la comunidad sobre la necesidad de un control periódico de la salud prostática aprovechando el potencial de penetración de un Hospital Universitario" se cumplió satisfactoriamente al evaluar el número de medios de prensa gráfica, radial y televisiva que respondió a la convocatoria, así como el espacio otorgado en la mayoría de ellos.

Punto 3 de los objetivos: "Efectuar un estudio de campo mediante la recolección de datos epidemiológicos referentes al CaP y patología prostática concurrente a los fines de generar conocimientos relacionados con las disciplinas de la salud que han intervenido". La semana permitió detectar un número significativo de otras patologías urológicas prevalentes en el grupo etario evaluado.

Punto 4 de los objetivos: "Evaluar un diagrama de flujo operativo, basado en los datos de la campaña, que permita poner en práctica una metodología eficiente de diagnóstico temprano del CaP". Tomando como referencia la Figura 1 donde se ha delineado el flujo diagnóstico empleado en la campaña, se puede incorporar a instancias de los resultados obtenidos, el empleo sistemático del PSAI en los menores de 60 años con PSA_t entre 2,50 y 4,00 ng/ml, así como en los pacientes de cualquier edad con PSA_t entre 4,00 y 10,00 ng/ml. A la luz de nuestros resultados, quedaría también determinada como ecuación de corte para indicar la biopsia de próstata, el índice 0,15 de la relación PSA libre/total.

Finalmente, destacamos la vigencia del EDR en el diagrama de flujo, ya que en aquellos pacientes con PSA_t dentro de rangos de referencia, éste fue fundamental en el diagnóstico de cáncer.

El punto 5 de los objetivos: "Integrar en una disciplina operativa, coordinada, las diferentes instancias de

recursos humanos de un Hospital Universitario (profesionales: médicos, bioquímicos, estadígrafos, personal técnico y alumnos avanzados de medicina)". Se logró ensamblar en un accionar coordinado a todo el equipo de salud convocado, tanto en las instancias de programación y ejecución como en la recolección y análisis de los resultados. La Semana de la Próstata 2001 creó en el equipo de salud una dinámica operativa que se mantuvo y facilitó ulteriores proyectos. De igual forma permitió el desarrollo de tres cursos con presencia activa "hands on" de Biopsia Prostática y Ecografía Transrectal con un elevado número de pacientes aportados por la campaña (aproximadamente 100 por curso) lo que permitió a los cursandos una práctica inédita en este tipo de programas.

Resumimos en un párrafo final:

Bajo la óptica de la Semana de la Próstata 2001 del Hospital de Clínicas, las campañas de detección temprana del CaP fallan en el objetivo primario de detectar nuevos casos de acuerdo con las expectativas y los costos insumidos. Pero teniendo en cuenta que los objetivos fundamentales de un Hospital Universitario tienden a generar información, transmitirla y en base a ello aportar a la comunidad los mejores planteles de profesionales de la salud, la Semana de la Próstata 2001 cumplió con creces sus objetivos justificando el costo y el esfuerzo demandados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wingo, P.A., Tong, T., Bolden, S.: Cancer statistics 1995. *Cancer J, Cl*, 45 (8): 8-30, 1995.
2. Mettlin, C., Lee, F., Drago, J. y col.: The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*, 67: 2949-2958, 1991.
3. Crawford, E.D., DeAntoni, E.P., Etzioni, R. y col.: Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a National Community-based Program. *Urology*, 47 (6): 863-869, 1996.
4. Labrie, F., Candas, B., Cusan, L. y col.: Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. *Urology*, 47 (2): 212-218, 1996.
5. Schmid, H.P., Billebaud, R.T., Toublanc, L.A. y col.: Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urology*, 47 (5): 699-703, 1996.
6. Mettlin, C.J., Murphy, G. P., Babaian, R.J. y col.: Observations on the early detection of prostate cancer from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*, 80 (9), 1814-1817, 1997.
7. Smith, D.S., Humphrey, P.A., Catalona, W.J.: The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen. The Washington University Experience. *Cancer*, 80 (9): 1852-1857, 1997.

8. Beemsterboer, P.M.M., Koning, H.J., Kranse, K.R. y col.: Prostate specific antigen testing and digital rectal examination before and during a randomized trial of screening for prostate cancer. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *J. Urol.*, 164: 1216-1220, 2000.
9. Catalona, W.J., Partin. A.W., Slawin, K.M. y col.: Percentage of free psa in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicenter clinical trial. *Urology*, 55 (3): 372-376, 2000.
10. Djavan, B., Zlotta, A., Remzi, M. y col.: Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1051 men. *J. Urol.*, 163: 1144-1149, 2000.
11. Schroder, F.H., Roobol-Bouts, M., Vis, A.N. y col.: Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology*, 57 (1): 83-90, 2001.
12. Fowler, J.E., Bigler, S.A., Farabaugh, P.B.: Prospective study of cancer detection in black and white men with normal digital rectal examination but prostate specific antigen equal or greater than 4.0 ng/ml. *Cancer*, 94 (6): 1691-1667, 2002.
13. Rietbergen, J.B.W., Kranse, R., Kirkels, W.J. y col.: Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection. *Br. J. Urol.*, 79 (suppl.2): 57-63, 1997.
14. Babaian, R.J., Johnston, D.A., Naccarato, W. y col.: The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J. Urol.*, 165: 757-760, 2001.
15. Smith, D.S., Catalona, W.J.: Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*, 45 (1): 70-74, 1995.
16. Gohagan, J.K., Prorok, P.C., Kramer, B.S., Cornett, J.E.: Prostate cancer screening in the prostate lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the national cancer institute. *J. Urol.* 152: 1905-1909, 1994.
17. Lilja H., Christenssen A., Dahlen U. y col: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α 1-antichymotrypsin. *Clin. Chem.* 37: 1618-1625, 1991.
18. Prestigiacomo A.F., Lilja H., Pettersson K. y col: Comparison of the free fraction of serum prostate-specific antigen (PSA) in men with benign and cancerous prostates. *J. Urol.* 156: 350-354, 1996.
19. Brawes y col: Complexed Prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compares with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J. Urol.* 163: 1476-1480, 2000.
20. Mitchell I. D., Croal B.L., Ross I. y col.: A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *J. Urol.* 167: 2017-2024, 2002.
21. Jung K., Elgeti U., Lein M y col: Ratio of free or complexed prostate specific antigen (PSA) of total PSA: Which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clinical Chemistry* 46: (1) 55-62, 2001.
22. Ulf-Hakan Stenman, Jari Leinonen y col: A Complex between Prostate-specific Antigen and α 1-antichymotrypsin is the major form of Prostate-specific antigen in serum of Patients with Prostatic Cancer. *Cancer Research*, 51: 222-226, 1991.
23. Timo Pürönen; Kim Pettersson; Joseph Oesterling and Hans Lilja: In Vitro Stability of free prostate specific antigen (PSA) and Prostate Specific antigen (PSA) complexed to α 1-antichymotrypsin in blood samples. *Urology* 48 (6A) 81-87, 1996.
24. Grosman, H. Cornelio, C. Leiracha, S., Nolzco, C. Lopez, M., Mazza, O.: Evaluación de dos métodos para el dosaje de Antígeno Prostático Específico Total (PSAt). Presentado en el XXXI Congreso de la Federación Argentina de Urología, XXXIX Congreso de la Sociedad Argentina de Urología. 24 a 27 de noviembre de 2002, Mar del Plata.
25. Oesterling J.E.; Jacobson S J; Chute C G y col: Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men.Establishment of age specific references ranges.*JAMA*; 270-860, 19932
26. Smart CR.: The Results of Prostate Carcinoma Screening in the U.S. As Reflected in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*; 80 (9): 1835-1844, 1997.
27. Borghi M, Grosman H, Becher E, Montes de Oca L, Rozanec J, Holland M, Scorticati C.: Semana de la próstata. *Rev. Arg. Urol.* 59 (3): 156-159, 1994.
28. Borghi M, Montes de Oca L, Rozanec J, Becher E, , Albervo J, Socolovsky R, Othatz R, Juaneda R, Grosman H, Holland M.: Campañas '93 y '94 de diagnóstico precoz de cáncer de próstata. Presentado en el XXV Congreso de la Confederación Argentina de Urología y XX-XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Urología, 13-15 de Setiembre 1995, Santa Fe, 2º Premio.
29. De Antoni E, Crawford D.: Prostate Cancer awareness week. *Cancer Sspl*, 95 (7): 1874-1879, 1995.
30. Yamamoto M, Hibi Hatsushi, Miyabe K.: Role of prostate specific antigen and digital examination in the detection of prostate cancer. *J. Urol.* 1: 74-77,1994.
31. Cooner y col.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J. Urol.* 167: 966-974, 2002.
32. Talcote JA.: What patients should be told before agreeing to a blood test that could change their lives. *Urology* 61: 7-9, 2003.