

Punto de corte del índice: Antígeno Prostático Específico Libre (PSAI)/Antígeno Prostático Específico Total(PSAt)

Free Prostate Specific Antigen Index (Free PSA) / Total Prostate Specific Antigen (Total PSA) Accurate Cutoff

Dres. Grosman, H.;¹
Grinson, D.;²
López, M.;³
Bellora, O.;⁴
Scorticati, C.;⁵
Mazza, O.⁶

Depto. de Bioquímica Clínica
Servicio de Urología.
Hospital de Clínicas. UBA.
Bs. As., Argentina.

República de la India 2971 3º piso
TE 48073880 fax 5950-8652
halirusko@yahoo.com

¹ Jefe Sección Marcadores Oncológicos, Depto. de Bioquímica Clínica, FFyB. UBA.

² Escuela de Graduados, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.

³ Jefe Sección Ecografía Intervencionista - Médico Sección Oncología - División Urología - Hospital de Clínicas. UBA.

⁴ Jefe Sección Oncología, División Urología, Hospital de Clínicas. UBA.

⁵ Médico de Planta, Sección Oncología, División Urología, Hospital de Clínicas. UBA.

⁶ Profesor Titular y Jefe de División Urología, Hospital de Clínicas. UBA.

Introducción: El PSAt es el marcador más usado en patologías prostáticas; 10-30% circula como PSA l y 70-90% complejo (PSAc). Se ha propuesto que el índice PSAI/PSAt podría variar entre patologías benignas y malignas.

Objetivo: El Objetivo de este estudio fue establecer el mejor punto de corte para PSAI/PSAt en una población con sospecha clínica-analítica de neoplasia prostática.

Material y Métodos: A 136 varones con sospecha clínica-analítica de neoplasia prostática se les realizó tacto rectal (TR), dosajes séricos de PSAt y PSAI, ecografía transrectal y biopsia. Se calculó sensibilidad y especificidad para diferentes puntos de corte PSAI/PSAt usando como método patrón el resultado de la biopsia.

Resultados: Todos los pacientes presentaron TR no sospechoso: en 47 individuos < 60 años se detectó PSAt entre 2,50-9,99 ng/ml y en 89 con edad ≥ 60 años el PSAt estuvo entre 4,00 y 9,99 ng/ml; 85 pacientes presentaron PSAI/PSAt mayor de 25%. La especificidad diagnóstica del índice PSAI/PSAt mostró una disminución progresiva a medida que se aumentó el punto de corte manteniéndose los niveles de sensibilidad.

Conclusiones: En la población estudiada el índice PSAI/PSAt con mejor especificidad diagnóstica de CaP fue 15% en lugar del 25% empleado previamente.

PALABRAS CLAVE: PSA total; PSAI/PSAt; Cáncer de prostata.

Introduction: Total PSA is the most used marker in prostatic pathologies; 10-30% is Free PSA and 70-90% is complex PSA (cPSA). Free PSA and Total PSA can vary in different pathologic conditions.

Purpose: To establish the best Free PSA / Total PSA accurate cutoff in a population suspected of having clinical-analytic prostatic neoplasia.

Material and Methods: Digital Rectal exams together with Free PSA and Total PSA serum dosages were performed to 329 males suspected of clinical-analytic prostatic neoplasia; 85 patients had Free PSA and Total PSA greater than 25%, 136 completing the study with transrectal echography and biopsy. Sensibility and Specificity was calculated for Free PSA / Total PSA accurate cutoff using as pattern method the biopsy result.

Results: All patients presented Digital Rectal exam not suspicious: 47 < 60 years old with Total PSA between 2.5 0-9.99 ng/ml and 89 ≥ 60 years old with Total PSA between 4.00 and 9.99 ng/ml. Diagnostic specificity of Free PSA and Total PSA index showed a progressive decrease as the accurate cutoff reached, maintaining the sensibility levels.

Conclusions: In the studied population the Free PSA and Total PSA index with best diagnostic specificity of Prostate Cancer was 15% instead of 25% used in the campaign.

KEY WORDS: Total PSA; FreePSA/totalPSA; Prostatic cancer.

INTRODUCCIÓN

El Antígeno Prostático Específico (PSA) es una serino-proteasa de 30.000 Daltons, identificada por *Ablin y col.*¹ en 1970, y purificada y caracterizada por *Wang y col.*² en 1979, cuya determinación en suero constituye, junto al Examen Digital Rectal (EDR), el marcador más utilizado en la detección temprana del cáncer de próstata. Ambos métodos (PSA y EDR), en forma conjunta, son utilizados como Test de Rastreo de la población masculina adulta; existiendo acuerdo en que, cuando al menos uno de ellos es patológico, se debe realizar el diagnóstico de certeza de cáncer prostático a través de una biopsia prostática ecodirigida.

La bibliografía internacional coincide en señalar que, si bien el hallazgo de altos niveles de PSA total (PSAt) sérico es un buen indicador de cáncer prostático (valores $\geq 10,00$ ng/ml), cuando los pacientes presentan niveles moderados o en una "zona gris" (PSAt entre 4,00 y 10,00 ng/ml) la especificidad diagnóstica del método disminuye, pues, en este rango, se encuentra un elevado número de falsos positivos, no siendo posible discriminar si tal aumento se debe a una patología benigna (hiperplasia prostática benigna, prostatitis aguda, etc.) o maligna. Tal comportamiento se explica por ser el PSA un marcador de tejido prostático (así como de otros tejidos, como mama) y no de cáncer de próstata, por lo que cualquier aumento en el tamaño de la glándula puede traducirse en un PSAt aumentado.

No cabe duda de la importancia de la detección temprana de cáncer de próstata; así también la necesidad de disminuir al máximo la proporción de falsos positivos en los Test de Rastreo de la población masculina, pues el diagnóstico diferencial entre patología prostática benigna y maligna se realiza a través de la biopsia, que es una práctica invasiva. Es esta preocupación la que lleva a la búsqueda de métodos que permitan diferenciar estas patologías en pacientes con niveles moderados de PSAt que presentan EDR normal. Con este propósito, distintos autores han intentado encontrar modos de expresión del PSA que permitan disminuir el número de falsos positivos en pacientes con niveles de PSAt moderados, pero tanto la determinación de la densidad³⁻⁴ como de la velocidad del PSA y/o el establecimiento de rangos de referencia de PSA por edad no parecen mejorar la especificidad diagnóstica de dicho marcador.⁵

En 1991 *Lilja y col.*⁶ demostraron que el PSA se encuentra en suero en diferentes formas moleculares: una pequeña proporción se encuentra en su forma libre (PSAl) pero la mayor parte está unido a inhibidores de serino-proteasas, constituyendo lo que se conoce como PSA complejo (PSAc). Se ha establecido que aproxi-

madamente entre un 70 y un 90% del PSAt está unido a a-1antiquimotripsina, un 1% a a-1antitripsina y un 2% a a-2 macroglobulina. Por otra parte, se ha demostrado que la proporción de PSAl y de PSAc es diferente en presencia de patología prostática benigna o maligna,⁷ sugiriéndose que los cambios encontrados en cáncer de próstata serían debidos, mayoritariamente, al aumento del componente complejo del PSA.⁸⁻¹²

Por lo tanto, si esta última hipótesis fuese verdadera, la relación PSAl/PSAt podría variar en diferentes condiciones patológicas y, por lo tanto, constituirse en una metodología que permitiera diferenciar, en pacientes con niveles moderados de PSAt, aquellos que padecen de cáncer de próstata de los que tienen una patología benigna, disminuyendo así la proporción de falsos positivos del PSAt y, consecuentemente, el número de biopsias a realizar. Más aún, existen datos en la bibliografía internacional que avalan esta hipótesis.¹³⁻¹⁶

Sin embargo, aún no hay acuerdo entre los investigadores acerca de cuál sería el punto de corte más adecuado para el índice porcentual PSAl/PSAt. Es por ello que el objetivo del presente estudio fue establecer el mejor punto de corte para el cociente PSAl/PSAt en una población con sospecha clínica-analítica de neoplasia prostática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se tomó como población sujeta a estudio, a un conjunto de individuos que, respondiendo a la convocatoria realizada por el Hospital de Clínicas "José de San Martín" (Hospital Universitario dependiente de la Universidad de Buenos Aires) denominada Semana de la Próstata 2001, fueron considerados, en el contexto de la misma, con sospecha clínica-analítica de neoplasia prostática. De los 2715 varones que concurrieron a dicho llamado 136 fueron incluidos en esta categoría, de acuerdo con un algoritmo desarrollado especialmente para la aludida campaña (Figura 1).

Se consideró que un individuo cumplía la condición de "sospecha clínica-analítica de neoplasia prostática" cuando, presentando un EDR no sospechoso, tenía niveles moderados de PSAt (niveles entre 2,50-9,90 ng/ml para hombres < 60 años: n= 47 y niveles entre 4,00-9,90 ng/ml para varones ≥ 60 años, n=89 (5) y un índice porcentual PSAl/PSAt $\leq 25\%$.

A todos los pacientes entre las 8 y 13 horas se les realizó una extracción de 10 ml de sangre en tubo seco, teniendo un mínimo de 5 horas de ayuno. A partir de las muestras se separaron los sueros, se fraccionaron, rotularon y se mantuvieron a -70° C hasta su procesamiento. Se determinó PSAt y PSAl por enzimoimnu-

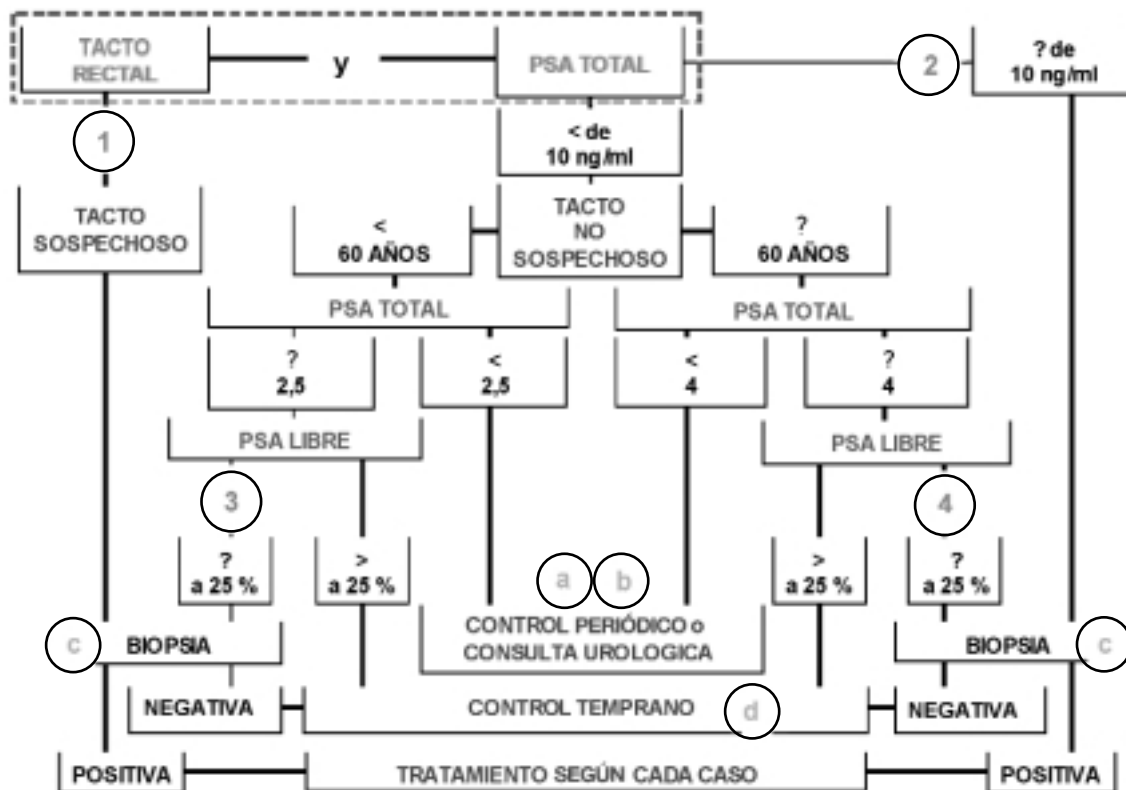


Figura 1. Algoritmo diagnóstico.

noensayos de micro-partículas (MEIA), según indicaciones del proveedor (Abbott Laboratories, Chicago, USA) CVE % 4,31 y 3,98 respectivamente. El método empleado fue previamente validado con el de referencia (Hybritech-Beckman-Coulter, USA) CVE % 3,1, habiéndose encontrado equivalencia entre los resultados de ambos en los rangos utilizados.¹⁷ Por otra parte, el laboratorio donde se procesaron las muestras tiene implementado Control de Calidad Interno con el propósito de validar las series analíticas (reproductibilidad) y participa de un Programa de Control de Calidad Externo para validar la exactitud de las mediciones. En todos los casos se calculó el índice porcentual PSAI/PSAt.

El estudio de los pacientes se completó con ecografía transrectal y biopsia randomizada de 8 tomas, cuyo resultado fue considerado como método patrón de diagnóstico de cáncer de próstata. Las biopsias se realizaron por vía transrectal, entre las 8:00 y 12:00 horas (a 12 horas de un enema evacuante y 2 horas de antibiotioterapia con ciprofloxacina 500 mg), en posición decúbulo lateral izquierdo con flexión de los miembros inferiores. Se utilizaron en los procedimientos: un Ecógrafo EUB 420 Hitachi®, con un transductor *end fire* EUP V33W de 6,5 Mhz.; con su guía de punción correspondiente;

Pistolas automáticas, marca Histo® DANA 2.2; Aguja de punción biopsia prostática, marca Biocore II® 441825 18 G 25cm. En todos los casos cada muestra fue colocada en un frasco que se rotuló de acuerdo con las características ecográficas correspondientes. Una vez terminada la punción se dieron al paciente las indicaciones correspondientes ante posibles complicaciones (proctorragia, hematuria, hemospermia, fiebre, etc.) y también las de completar la profilaxis antibiótica.

Los resultados de PSAI y PSAt y edad se presentan como media \pm E.S. Con los datos obtenidos se calculó, para diferentes puntos de corte del índice porcentual PSAI/PSAt, sensibilidad (proporción de pacientes con biopsia positiva correctamente identificados por el índice) y especificidad (proporción de pacientes con biopsia negativa correctamente identificados por el test).

RESULTADOS

Los 136 varones con "sospecha clínica-analítica de neoplasia prostática" tenían edades comprendidas entre 47 y 89 años, con una media \pm ES: (X: 63,42 \pm 0,67 años). El valor medio de PSA t fue 5,52 \pm 0,15 ng/ml y de PSAI 0,79 \pm 0,032 ng/ml.

La Tabla I sintetiza los resultados del diagnóstico por biopsia de los pacientes estudiados, puede apreciarse que la biopsia transrectal permitió diagnosticar 21 adenocarcinomas de próstata (15,4% de los pacientes estudiados).

La Tabla II relaciona el nivel del índice porcentual PSAI/PSAt con el diagnóstico de cáncer de próstata. Los valores entre paréntesis muestran el porcentaje de cáncer respecto del número total de pacientes con el correspondiente nivel de PSAI/PSAt, mientras la última columna muestra el número de CaP con un valor de corte por debajo de 15 de PSAI/PSAt y el porcentaje de patología maligna en relación con el total (21 adenocarcinomas prostáticos). Se ve claramente que menos del 10% de los pacientes con CaP presentaron índices PSAI/PSAt^o a 20%.

La Figura 2, por su parte, muestra la variación en los parámetros de sensibilidad y especificidad del índice PSAI/PSAt * 100 con su punto de corte. Las mayores variaciones se produjeron en la especificidad que disminuyó progresivamente a medida que se aumentó el punto de corte desde un 68%, cuando se tomó 13 como punto de corte hasta menos del 10% para 22 como

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma	21	15,4
Patología Benigna:		
Atrofia	11	8,1
Hipertrofia nodular benigna	66	48,5
Hipertrofia post atrofia	6	4,4
Prostatitis crónica	31	32,8
Prostatitis granulomatosa	1	0,7
Total	136	100

Tabla I. Distribución de los 136 pacientes con sospecha clínica-analítica de neoplasia prostática de acuerdo con el resultado de la biopsia.

Índice PSAI/PSAt %	Nº biopsias	Cáncer próstata	CaP %
< 5	11	4 (36,36 %)	
5,1 - 10	25	9 (36,00 %)	
10,1 - 15	40	6 (15,00 %)	19 90,47
15,1 - 20	41	0 (0 %)	
20,1 - 25	19	2 (10,53 %)	2 9,53
Totales	136	21 (15,44 %)	

Tabla II. Nivel del Índice PSAI/PSAt y su relación con el diagnóstico de cáncer de próstata

punto de corte. En contraposición, el aumento del valor del punto de corte provocó el aumento progresivo de la sensibilidad del método, aunque en márgenes más estrechos, (76% a 100%). Para contribuir a decidir cuál es el mejor punto de corte se construyó una curva ROC (Figura 3). El análisis de ambos gráficos muestra que es necesario decidir entre 14 y 15 como valor de corte, de acuerdo con los niveles de sensibilidad y especificidad que se consideren adecuados.

DISCUSIÓN

Es conocido que el cáncer de próstata se puede presentar en forma latente (histológica), clínicamente evidente y de evolución progresiva.¹⁸ La forma latente es po-

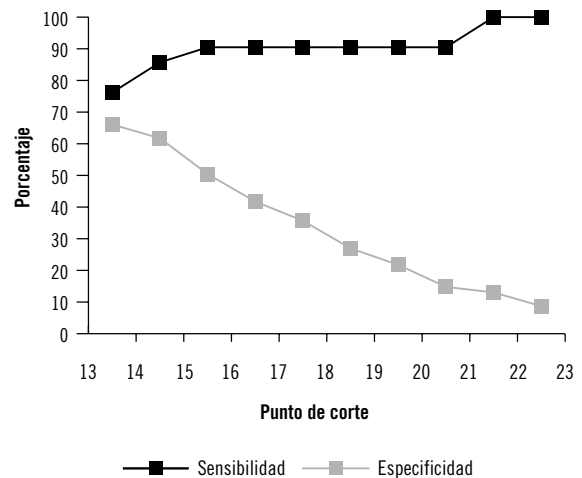


Figura 2. Variación de la sensibilidad y la especificidad con el punto de corte del Índice PSAI/PSAt * 100.

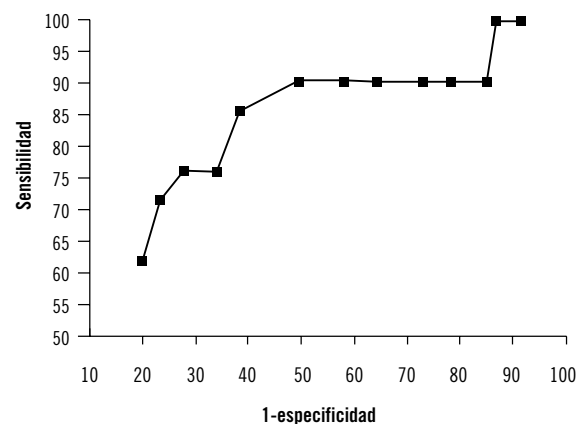


Figura 3. Curva ROC del Índice PSAI/PSAt.

co probable que se desarrolle causando una enfermedad severa y/o mortal; suele ser un hallazgo casual en autopsias o en piezas de prostatectomía por otras causas. La forma clínicamente evidente tiene manifestaciones clínicas, pero que no influirán sobre la mortalidad, ya sea porque se trata de pacientes añosos o porque presenta otras enfermedades de mayor relevancia clínica que probablemente sean la causa de su muerte y el tercer grupo de evolución progresiva que desarrollará la enfermedad en todas sus etapas e influirá directamente sobre la sobrevida.

Con el fin de lograr disminuir la mortalidad por cáncer de próstata, la Sociedad Norteamericana de Lucha Contra el Cáncer (ACS), recomienda realizar el PSA y el EDR en forma anual a hombres de 50 años en adelante que posean una expectativa de vida no menor de 10 años.¹⁹

En hombres con EDR no sospechoso el nivel de PSA adquiere una importancia fundamental, pues pasa a ser el único indicador de un posible adenocarcinoma prostático. Es sabido que el nivel de PSA sérico se relaciona con la estadificación del Carcinoma Prostático. De acuerdo con esta relación se considera que aquellos pacientes cuyos valores de PSA sérico son menores de 10,00 ng/ml tienen altas chances de corresponder a estadios localizados.²⁰ Pero también se conoce que en estos niveles es donde existe mayor número de falsos positivos: a causa de patologías benignas. Es por ello que cuando se encuentran niveles de PSA en la zona gris es especialmente importante encontrar métodos diagnósticos que permitan diferenciar patologías benignas de malignas sin necesidad de realizar una biopsia de próstata, que es un método invasivo y no exento de posibles complicaciones.

El dosaje de PSAI y el cálculo del índice PSAI/PSAt*100, como prueba complementaria del PSA en individuos en los que el nivel de este último se encontraba en la zona gris o indeterminada, como parte del algoritmo empleado durante la Semana de la Próstata 2001 permitió evitar la realización de un 25% de biopsias en individuos a los que, de todos modos, se les indicó un control temprano. En este caso se utilizó 25% como punto de corte PSAI/PSAt; sólo a los individuos que tenían índices inferiores se les indicó la realización de una biopsia prostática.

Ciento treinta y seis hombres fueron sometidos a biopsia por su valor de índice porcentual PSAI/PSAt, lo que permitió el diagnóstico de 21 adenocarcinomas, mostrando que el método aún presenta falsos positivos. Por esta razón se analizó la variación de la sensibilidad y la especificidad del método con distintos puntos de corte.

Al estudiar la variación de la sensibilidad y la especificidad con el punto de corte del índice PSAI/PSAt se encontró que, de acuerdo con la curva ROC podría elegirse como punto de corte 14 o 15; sin embargo, dado que este último es el que muestra una sensibilidad del 90%, aún cuando esto podría implicar hacer algunas biopsias más, esto se compensa por la posibilidad de detectar más precozmente un adenocarcinoma, por lo que se considera que el punto de corte recomendable para el índice porcentual PSAI/PSAt es 15. No obstante, es de destacar que se necesitan estudios más exhaustivos para corroborar este hallazgo, dado que no se estudiaron hombres con índices superiores a 25% y que, por otra parte, el número de individuos estudiados se vio disminuido por la deserción de algunos de los pacientes que originalmente se habían citado.²¹

CONCLUSIONES

En la población estudiada el punto de corte para el índice PSAI/PSAt con mayor especificidad diagnóstica de CaP fue del 15% (sin variaciones de la sensibilidad) con respecto del valor de 25% utilizado en el algoritmo diagnóstico en la Semana de la Próstata 2001.

El uso de este nuevo punto de corte podría disminuir el número de falsos positivos y, por lo tanto, de biopsias a realizar, con la indicación de controles tempranos (dosajes de PSAI y PSAI junto a la realización del EDR).

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ablin R.J., Soanes W.A., Bronson P y cols.: Precipitating antigens of de normal human prostate. *J. Reprod. Fertil.* 1970; 22 (3): 573-574.
2. Wang M. C., Valenzuela L. A., Murphy G.P.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.* 1979; 17: 159-163.
3. Benson M. C., Whang I. S., Pantuck A. y col.: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J. Urol.* 1992; 147 (3 Pt2): 815-816.
4. Filella X., Alcaves J., Molina R. y col.: Usefulness of prostate-specific antigen density as a diagnostic test of prostate cancer. *Tumour Biol.* 1996; 17 (1); 20-26.
5. 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*; 1993; 270 (7) ; 860-864.
6. Lilja H., Christenssen A., Dahlen U. y col: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with a1-antichymotrypsin. *Clin. Chem.* 1991; 37 (9): 1618-1625.

7. 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.* 1996; 156 (2Pt1); 350-354.
8. Brawes MK, Cheli CD, Neaman IE y cols. Complexed Prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compares with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J. Urol.* 2000; 163 (5): 1476-1480.
9. 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.* 2001 165 (59); 1549-1553.
10. 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* 2001. 46: (1) 55-62.
11. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S 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.* 1991; 51 (1): 222-226.
12. Pürönen T, Pettersson K, Oesterling J y cols.: In Vitro Stability of free prostate specific antigen (PSA) and Prostate Specific antigen (PSA) complexed to α 1-antichymotrypsin in blood samples. *Urology*, 1996, 48 (6^a) 81-87.
13. Demura T, Shinohara N, Tanaka M y cols.: The proportion of free to total Prostate Specific Antigen.: a method of detecting prostate carcinoma. *Cancer*, 1996; 77 (6): 1137-1143.
14. Oesterling JE, Jacobsen S, Klee GG y col.: Free, complexed and total serum prostate specific antigen:establishment of appropriate reference ranges of their concentrations and ratios. *Journal of Urology*, 1995; 154 (3): 1090-1095.
15. Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W y cols.: Determination of the "Reflex range"and appropriate cutpoints for % freePSA in 413 men referred for prostate evaluation using the AxSYM System. *Urology* 1997; 49 (1): 19-27.
16. Vashi AR, y Oesterling JE.: Percent Free Prostate Specific Antigen:Entering a new era in the deteccion of prostate cancer. *Mayo. Clin. Proc.* 1997; 72 (4): 337-344.
17. Grosman, H. Cornelio, C. Leiracha, S.y cols.: 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.
18. Dhom G.: Epidemiologic aspect of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate. *J. Cancer Res. Oncol.* 1983; 106: 210-218.
19. Smart CR.: The Results of Prostate Carcinoma Screening in the U.S. As Reflected in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program *Cancer*; 1997; 80 (9): 1835-1844.
20. Lee CT, Oesterling JE.: Utilización del antígeno prostático específico para eliminar la estadificación mediante gammagrafía ósea con radioisótopos. En: Clínicas de Urología de Norteamérica. Antígeno prostático específico, el mejor marcador humoral prostático, Vol.2, Oesterling JE, Ed. Mc. Graw Hill-Interamericana, México D.F., 1997.
21. López M., Grosman H., Bellora O. y cols. Epidemiología del Cáncer de Próstata bajo la óptica de una Campaña de Detección Temprana. Premio Paglieri 2003, *Rev. Arg. de Urología*, 69, N° 4.