

# ALGORITMO DIAGNÓSTICO BASADO EN UN MODELO MULTIVARIANTE PARA REDUCIR EL PORCENTAJE DE BIOPSIAS PROSTÁTICAS NEGATIVAS EN PACIENTES CON PSA ALTERADO O TACTO RECTAL SOSPECHOSO

J. VALER ALGARABEL\*, L. AGÜERA FERNÁNDEZ\*, J.M. ADOT ZURBANO\*, M. VIRSEDA CHAMORRO\*\*, J. MARCOS DÍEZ\*\*\*, A. GÓMEZ LÓPEZ\*\*\*, C. ALPUENTE ROMÁN\*\*\*\*

*\*Servicio de Urología. Hospital Militar de Burgos. Burgos. \*\*Servicio de Urología. Policlínica Naval de Madrid. Madrid. \*\*\*Servicio de Urología. Hospital General Yagüe. Burgos. \*\*\*\*Servicio de Urología. Hospital Gómez Ulla. Madrid.*

## PALABRAS CLAVE:

Neoplasia prostática. Antígeno prostático específico. Biopsia prostática. Ecografía. Análisis multivariante.

## KEY WORDS:

Prostatic neoplasm. Prostatic specific antigen. Biopsy. Ultrasonography. Multivariate analysis.

Actas Urol Esp. 24 (7): 549-559, 2000

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Determinar que pruebas tienen un mejor rendimiento diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer de próstata por PSA superior o igual a 4 ng/ml, o tacto rectal anormal, con el fin de disminuir el número de biopsias prostáticas negativas.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó una biopsia transrectal ecodirigida en sextantes a una serie de 400 pacientes con PSA total superior o igual a 4 ng/ml, o tacto rectal sospechoso. En estos pacientes se valoró además las características ecográficas de la próstata, el volumen prostático y el PSA libre.

**RESULTADOS:** Los parámetros de mayor rendimiento diagnóstico fueron la proporción de PSA libre (PSAL) y la densidad de PSA (DPSA), ambos con una sensibilidad del 66% y una especificidad del 70% (tomando como punto de corte óptimo un valor de 0,15), seguido del PSA total (PSAt), el tacto rectal y la presencia de zonas prostáticas hipoeoicas. Con estos datos se construyó un modelo logístico multivariante, siendo la variable resultado la probabilidad de presentar cáncer de próstata. Las variables predictivas significativas del modelo fueron el PSAL, la DPSA, el tacto rectal y la presencia y extensión de las zonas prostáticas hipoeoicas. Este modelo presentó una sensibilidad del 81% y una especificidad del 79%, tomando como punto de corte óptimo una probabilidad de padecer cáncer de próstata de 0,24. Con el fin de reducir el número de falsos negativos, se consideró como punto de corte del modelo una probabilidad del 0,1. Con este valor la sensibilidad fue del 94% y la especificidad del 54%. Si se hubiera aplicado este modelo al grupo de pacientes de nuestra serie se hubiera evitado la biopsia en 164 casos (el 41% de los pacientes), dejándose sin diagnosticar únicamente 7 casos.

**CONCLUSIONES:** La combinación de tacto rectal, PSAL, presencia y extensión de zonas hipoeoicas prostáticas y DPSA, permiten disminuir el porcentaje de biopsias en pacientes con PSAt superior o igual a 4 ng/ml, tacto rectal anormal, sin descender apreciablemente el número de cánceres de próstata detectados.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To determine what tests have a better diagnosis utility in patient with suspected prostate cancer due to PSA equal or greater than 4 ng/ml or abnormal digital rectal examination in order to reduce the number of negative prostate biopsies.

**MATERIAL AND METHODS:** We carried out a ultrasound-guided sextant transrectal biopsy in a series of 400 patient with prostate-specific antigen (PSA) levels equal or greater than 4 ng/ml or abnormal digital rectal examination. All patients had also transrectal rectal ultrasonography to value the ecographic prostatic characteristics and the prostatic volume, and a free PSA determination.

**RESULTS:** The free/total PSA ratio (PSAL) and the PSA density (DPSA) were the most powerful predictors of prostate cancer, both with a 66% sensitivity and a 70% specificity (at a 0,15 cutoff), followed by the total PSA (PSAt), the digital rectal examination and the hypoechogenic prostatic nodules. We constructed a logistic multivariate model with these data. The outcome variable of logistic model was the probability of having prostate cancer. The significant predictive variables of the model were the PSAL, the DPSA, the digital rectal examination and the presence and extension of hypoechogenic prostatic. This model had a 81% sensitivity and 79% specificity at a 0,24 probability cutoff. We considered a 0,1 probability cutoff to reduce the number of false negative. With this strategy the sensitivity was 94% and the specificity 54%. If we had applied this model to the patient of our series then, we would be able to avoid prostate biopsy in 164 cases (the 41% of the patient), leaving only 7 cases without diagnosis of prostate cancer.

**CONCLUSIONS:** The most effective combination parameters were the digital rectal examination, PSAL, presence and extension of prostatic hypoechogenic zones and DPSA. This combination allows us to diminish the percentage of negative prostate biopsy in patient with prostate-specific antigen (PSA) levels equal or greater than 4 ng/ml or abnormal digital rectal examination without significantly descending the number of detected prostate cancers.

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente entre los varones adultos, y la segunda causa de muerte por cáncer. Las medidas dirigidas a su detección precoz pueden suponer una mejoría respecto a la supervivencia de estos pacientes<sup>1</sup>.

Estas medidas son principalmente el tacto rectal (TR) y la determinación del nivel plasmático del antígeno prostático específico (PSA)<sup>2-4</sup>.

La comprobación de un tacto rectal anormal o un nivel plasmático de PSA superior o igual a 4 ng/ml, justificaría la realización de una biopsia transrectal ecodirigida para descartar un cáncer de próstata<sup>5</sup>.

La sensibilidad para la detección de cáncer de próstata con estos dos métodos es muy elevada, sin embargo su especificidad es baja<sup>6</sup>. Por ello, se han descrito otros métodos para disminuir el porcentaje de pacientes con biopsia negativa.

Los datos proporcionados por la ecografía transrectal podrían reducir el número de pacientes candidatos a biopsia prostática<sup>7,8</sup>. También se han descrito otras pruebas diagnósticas basadas en la relación entre los valores absolutos de PSA con el volumen de la próstata; la denominada densidad de PSA (DPSA)<sup>9</sup>, o con su fracción libre, mediante la razón PSA libre/total (PSA)<sup>10</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es determinar que pruebas o combinación de ellas (mediante la elaboración de un modelo multivariante), proporcionan un mejor rendimiento diagnóstico para la detección del cáncer de próstata, en pacientes con PSA total superior o igual a 4 ng/ml y/o tacto rectal sospechoso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en una serie consecutiva de 400 varones, de edad media 68,35 años (desviación standard = 8,21 años), remitidos al Servicio de Urología del Hospital Militar de Burgos para realizar una biopsia prostática transrectal ecodirigida. La biopsia prostática se indicó debido a un nivel plasmático de PSA superior o igual a 4 ng/ml en 210 casos (52,5%), un tacto rectal sospechoso en 55 casos (13,7%), o por ambos motivos en 135 casos (33,8%).

La determinación del nivel plasmático de PSA, se realizó antes de cualquier manipulación rectal, por la técnica radioinmunométrica ELISA-PSA.

Esta determinación se realizó con el mismo método y por el mismo laboratorio en todos los casos, con el fin de evitar la influencia de distintas técnicas sobre los resultados<sup>11</sup>. Se expresó en ng/ml.

La determinación del PSA libre, se realizó mediante la técnica de Hybritech (en ng/ml). La proporción de PSA libre se calculó dividiendo la concentración plasmática de PSA libre por la de PSA total. Al ser una proporción carece de unidades.

El tacto rectal se repitió por los tres urólogos que efectuaron la biopsia transrectal. Los datos del tacto rectal se clasificaron en tres categorías: normal, consistencia aumentada o consistencia pétreas.

Previamente a la biopsia se realizó una ecografía transrectal con un ecógrafo biplanar transrectal de 7,5 Mhz. El volumen prostático en centímetros cúbicos (cc) se determinó midiendo los diámetros prostáticos (en cm), y aplicando la fórmula del elipsoide (volumen =  $\pi/6 \times$  diámetro anteroposterior  $\times$  diámetro transversal  $\times$  diámetro longitudinal)<sup>12</sup>. La densidad del PSA (DPSA) se calculó dividiendo el nivel plasmático del PSA total por el volumen prostático en cc. Se expresó en ng/ml/cc.

La biopsia transrectal se efectuó con una aguja de 18 G y se tomaron muestras en sextantes. Además también se biopsiaron los nódulos ecográficos sospechosos.

Las muestras fueron remitidas para su estudio al servicio de anatomía patológica del hospital. Los datos histopatológicos se clasificaron en dos categorías: positivas (cáncer de próstata) o negativas (hiperplasia prostática benigna, prostatitis crónica o tejido prostático normal).

Los datos de los pacientes fueron almacenados en una base de datos Access, y posteriormente importados al programa informático SPSS para su estudio estadístico. Las técnicas estadísticas utilizadas fueron: la prueba de verosimilitud de la chi-cuadrado para comparar variables categóricas, la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas, y el test de Kolmogorov-Sminov para determinar la conformidad con la distribución normal.

La sensibilidad de una prueba se define como el porcentaje de enfermos positivos para esa prueba, respecto al total de enfermos. La especificidad de una prueba se define como el porcentaje de

sanos negativos para esa prueba respecto al total de sanos. El intervalo de confianza se calculó mediante el método aproximado de la distribución normal con una probabilidad del 95%.

Las curvas de rendimiento diagnóstico o curvas ROC (Receiver Operating Characteristics), se emplearon para valorar la utilidad diagnóstica de las pruebas cuantitativas. Estas curvas se construyeron trazando el punto de intersección de la sensibilidad y el porcentaje de falsos positivos (1-especificidad) para cada valor de la prueba. El punto de corte óptimo se determinó gráficamente como la intersección de la diagonal del eje de coordenadas con la curva ROC.

El modelo de regresión logística se elaboró mediante el método de eliminación por pasos de las variables no significativas según la prueba de Wald. El nivel de significación se fijó en el 95% bilateral ( $p < 0,005$ ).

## RESULTADOS

El número de pacientes con biopsia positiva fue de 109 (27,3%), mientras que en 291 pacientes (72,7%) la biopsia fue negativa.

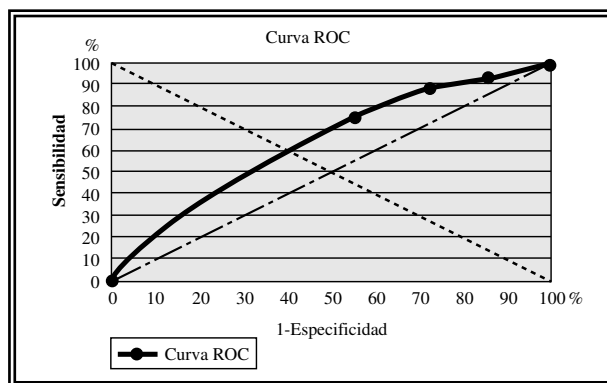
La distribución de los valores de PSA total fue significativamente no conformable con una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Sminov = 0,408,  $p = 0,0001$ ).

Los pacientes con biopsia negativa presentaron en el 50% de los casos (mediana), un valor de PSA inferior a 8,55 ng/ml, y en el 75% de los casos (percentil 75) un valor inferior a 13,23 ng/ml. La amplitud intercuartil (diferencia entre el percentil 25 y 75 fue de 7,53 ng/ml).

Los pacientes con biopsia positiva presentaron en el 50% de los casos un valor de PSA inferior a 14,71 ng/ml, y en el 25% de los casos (percentil 25) un valor inferior a 5,3 ng/ml. La amplitud intercuartil fue de 24,98 ng/ml.

Las diferencias respecto a la distribución de los niveles plasmáticos de PSA entre ambos grupos fueron significativas (U-Mann Whitney = 9868,  $p = 0,0001$ ).

La curva de rendimiento diagnóstico del nivel plasmático de PSA se muestra en la Figura 1. El punto de corte ideal correspondió a 8 ng/ml con una sensibilidad y especificidad del 60% (intervalo de confianza del 95%, entre 55% y 65%).



**FIGURA 1.** Curva de rendimiento diagnóstico de la determinación de los niveles plasmáticos de PSA total (en ng/ml). El punto de corte ideal del nivel plasmático de PSA total (máxima sensibilidad y especificidad) se establece en el punto donde la línea punteada corta a la curva ROC. Este punto corresponde en nuestra serie a un valor de 8 ng/ml con un 60% de sensibilidad y especificidad.

La relación entre la consistencia prostática al tacto rectal y el resultado de la biopsia se muestra en la Tabla I. Para valorar la validez diagnóstica del tacto rectal, se agruparon las categorías tacto aumentado y tacto pétreo en una sola categoría (tacto anormal), frente al tacto normal. La relación entre estas dos categorías y el resultado de la biopsia continuó siendo significativa (razón de verosimilitud de la chi-cuadrado = 75,82,  $p = 0,0001$ ). Con estos datos el tacto rectal presentó una sensibilidad para el diagnóstico del cáncer prostático mediante biopsia del 46% (intervalo de confianza del 95%, entre el 51% y el 41%), y una especificidad del 91,5% (intervalo de confianza del 95%, entre el 94% y el 89%).

Se valoró también si la extensión de la consistencia prostática anormal al tacto (unilateral o bilateral), presentaba valor diagnóstico en pacientes

**TABLA I**

RELACIÓN DE LA CONSISTENCIA PROSTÁTICA AL TACTO CON EL RESULTADO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Consistencia prostática al tacto	Biopsia positiva No	Si
Normal	182 (91,5%)	17 (8,5%)
Aumentada	108 (59,0%)	75 (41,0%)
Pétreo	0	17 (100%)
Total	290 (72,7%)	109 (27,3%)

Razón de verosimilitud de la chi cuadrado = 104,7;  $p = 0,0001$

con tacto rectal anormal. El resultado se muestra en la Tabla II. La sensibilidad de la observación de consistencia prostática anormal bilateral, respecto al diagnóstico de cáncer de próstata fue del 63,2% (intervalo de confianza del 95%, entre el 73% y el 53%) y la especificidad del 68,2% (intervalo de confianza del 95%, entre el 79% y el 58%).

La relación entre las características ecográficas de la próstata y el resultado de la biopsia prostática se muestran en la Tabla III. Para valorar su valor diagnóstico se agruparon estas características en dos categorías: próstata hipoecogénica y próstata normal o hiperecogénica. Estas categorías mostraron una relación significativa con el resultado de la biopsia (prueba de la razón de verosimilitud de la chi-cuadrado = 58,77,  $p = 0,0001$ ). La sensibilidad de la próstata hipoecogénica respecto al cáncer de próstata diagnosticado mediante biopsia fue de 43,4% (intervalo de confianza del 95%, entre el 48% y el 38%), y la especificidad del 90,7% (intervalo de confianza del 95%, entre el 93% y el 88%).

**TABLA II**

RELACIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA CONSISTENCIA PROSTÁTICA ANORMAL AL TACTO CON EL RESULTADO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Extensión de la consistencia prostática anormal al tacto	Biopsia positiva No	Si
Unilateral	88 (68,2%)	41 (32,8%)
Bilateral	28 (36,8%)	48 (63,8%)
Total	116 (56,6%)	89 (43,4%)

Razón de verosimilitud de la chi cuadrado = 25,09;  $p = 0,0001$

**TABLA III**

RELACIONES CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LA PRÓSTATA CON EL RESULTADO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Características ecográficas	Biopsia positiva No	Si
Normal	95 (32,6%)	11 (10,3%)
Hipoecoica	116 (39,9%)	89 (63,2%)
Hiperecoica	80 (27,5%)	7 (6,5%)
Total	291	107

Razón de verosimilitud de la chi cuadrado = 63,37;  $p = 0,0001$

La relación entre la extensión de la hipoecogenicidad prostática y el resultado de la biopsia prostática, en pacientes con alteraciones ecográficas, fue significativa (prueba de la razón de verosimilitud de la chi-cuadrado = 19,28,  $p = 0,0001$ ). La sensibilidad de la hipoecogenicidad bilateral respecto al diagnóstico de cáncer mediante biopsia, fue del 53,9% (intervalo de confianza del 95%, entre el 61% y el 47%), la especificidad fue del 79,5% (intervalo de confianza del 95%, entre el 85% y el 74%).

La relación entre la zona de hipoecogenicidad y el resultado de la biopsia, en pacientes con alteraciones ecográficas, también fue significativa (prueba de la razón de verosimilitud = 4,9,  $p = 0,027$ ). La sensibilidad de la hipoecogenicidad en la zona periférica respecto al diagnóstico de cáncer de próstata, fue del 95,4% (intervalo de confianza del 95%, entre el 98% y el 92%), la especificidad fue del 13,6% (intervalo de confianza del 95%, entre el 18% y el 9%).

La distribución de la densidad de PSA fue significativamente no conformable con una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Sminov = 0,328,  $p = 0,0001$ ).

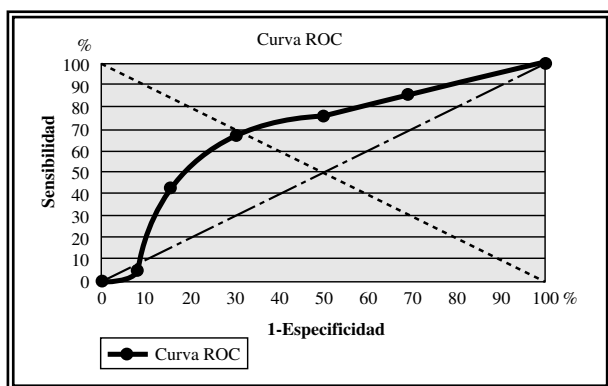
Los pacientes con biopsia negativa presentaron en el 50% de los casos (mediana), una densidad de PSA inferior a 0,18 ng/ml/cc, y en el 75% de los casos (percentil 75) un valor inferior a 0,29 ng/ml/cc. La amplitud intercuartil (diferencia entre el percentil 25 y 75, fue de 0,18).

Los pacientes con biopsia positiva presentaron en el 50% de los casos una densidad de PSA (mediana) inferior a 0,44 ng/ml/cc, y en el 25% de los casos (percentil 25) un valor inferior a 0,24 ml/ng/cc. La amplitud intercuartil fue de 0,71.

Las diferencias respecto a la distribución de la densidad de PSA entre ambos grupos fueron significativas (U-Mann Whitney = 7657,  $p = 0,0001$ ).

La curva de rendimiento diagnóstico de la densidad de PSA se muestra en la Figura 2. El punto de corte ideal correspondió a 0,15 ng/ml/cc, con una sensibilidad del 66% (intervalo de confianza del 95%, entre 61% y 71%) y una especificidad del 70% (intervalo de confianza del 95%, entre 66% y 74%).

La distribución de los niveles plasmáticos de PSA libre fue significativamente no conformable, con una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Sminov = 0,408,  $p = 0,0001$ ).



**FIGURA 2.** Curva de rendimiento diagnóstico de la determinación de la densidad de PSA (en ng/ml/cc). El punto de corte ideal de la densidad de PSA (máxima sensibilidad y especificidad) se establece en el punto donde la línea punteada corta a la curva ROC. Este punto corresponde en nuestra serie a un valor de 0,15 ng/ml/cc con una sensibilidad del 66% y una especificidad del 70%.

Los pacientes con biopsia negativa presentaron en el 50% de los casos (mediana), un valor de PSA libre inferior a 1,6 ng/ml, y en el 75% de los casos (percentil 75) un valor inferior a 2,35 ng/ml. La amplitud intercuartil (diferencia entre el percentil 25 y 75) fue de 1,39 ng/ml.

Los pacientes con biopsia positiva presentaron en el 50% de los casos un valor inferior a 1,77 ng/ml, y en el 25% de los casos (percentil 25) un valor inferior a 0,92 ng/ml. La amplitud intercuartil fue de 1,65 ng/ml.

Las diferencias respecto a la distribución de los niveles plasmáticos de PSA libre entre ambos grupos no fueron significativas (U-Mann Whitney = 11136,  $p = 0,48$ ).

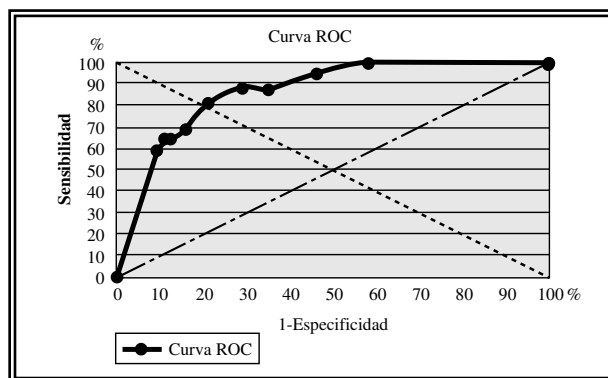
La distribución de la razón de los niveles plasmáticos de PSA libre/total (PSA<sub>l</sub>), fue significativamente no conforme con una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Sminov = 0,422,  $p = 0,0001$ ).

Los pacientes con biopsia negativa presentaron en el 50% de los casos (mediana), una razón PSA libre/total inferior a 0,2, y en el 25% de los casos (percentil 25) un valor inferior a 0,14. La amplitud intercuartil (diferencia entre el percentil 25 y 75) fue de 0,13.

Los pacientes con biopsia positiva presentaron en el 50% de los casos una razón inferior a 0,11, y en el 75% de los casos (percentil 75) un valor inferior a 0,17. La amplitud intercuartil fue de 0,09.

Las diferencias respecto a la distribución de la razón PSA libre/total entre ambos grupos fueron significativas (U-Mann Whitney = 6064,  $p = 0,0001$ ).

La curva de rendimiento diagnóstico de la razón a nivel plasmático de PSA/libre total se muestra en la Figura 3. El punto de corte ideal correspondió a 0,15 con una sensibilidad del 66% (intervalo de confianza del 95%, entre 61% y 71%), y una especificidad del 70% (intervalo de confianza del 95%, entre 65% y 75%).



**FIGURA 3.** Curva de rendimiento diagnóstico de la determinación de la razón de los niveles plasmáticos de PSA libre/total (en proporciones). El punto de corte ideal de la razón nivel plasmático de PSA libre/total (máxima sensibilidad y especificidad) se establece en el punto donde la línea punteada corta a la curva ROC. Este punto corresponde en nuestra serie a un valor de 0,15 con una sensibilidad del 66% y una especificidad del 70%.

Teniendo en cuenta los resultados del análisis bivariante, se realizó un análisis multivariante utilizando un modelo de regresión logística. Se consideró como variable resultado la probabilidad de presentar cáncer de próstata, y como variables predictoras, las distintas variables clínicas, ecográficas y niveles de PSA. Se elaboró un modelo inicial en el que se incluyeron todas las variables. Las variables incluidas inicialmente en el modelo fueron la edad (en años cumplidos), y las variables binarias: PSA  $\geq 8$  ng/ml, tacto rectal anormal, tacto rectal anormal en ambos lóbulos, ecografía hipoecogénica, ecografía hipoecogénica bilateral, ecografía hipoecogénica en zona periférica, DPSA  $\geq 0,15$  ng/ml/cc y PSA<sub>l</sub>/t  $\leq 0,15$ . Las variables cuantitativas se categorizaron para ajustarlas mejor al modelo logístico, ya que su distribución no era conforme con la distribución normal.

Mediante un proceso de eliminación por pasos, se suprimieron aquellas variables no significativas según la prueba de Wald, hasta obtener el modelo final que se muestra en la Tabla IV.

**TABLA IV**

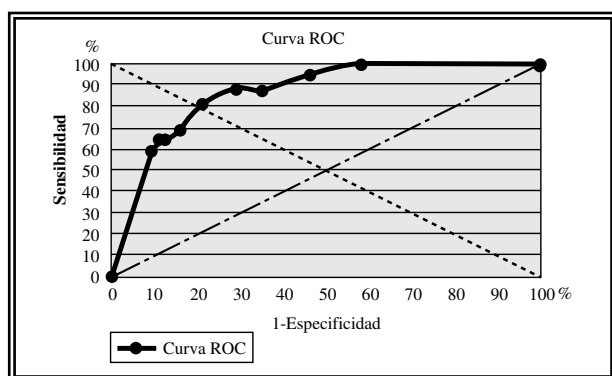
MODELO MULTIVARIANTE CON LAS VARIABLES CLÍNICAS, ECOGRÁFICAS Y DE PSA CON SIGNIFICACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PROSTÁTICO

Variable	Coefficiente de regresión logística	Odds Ratio	Coefficiente de determinación del modelo
TACTANOR	1,7014	5,4817	0,438
HIPOECOI	1,7714	5,8794	
ECOLOB	1,0232	2,7821	
PSALTR15	1,1587	3,1858	
DPSA15	,8305	2,2945	
Constante	-4,9227		

\*TACTANOR: Tacto anormal, HIPOECOI: Próstata hipoecoica, ECOLOB: Ambos lóbulos de características ecográficas iguales, PSALTR15: Razón PSA libre/total  $\leq 0,15$ , DPSA15: Densidad de PSA  $\geq 0,015$  ng/ml/cc.

Este modelo se trató como otra técnica diagnóstica, por lo que se calculó su curva ROC, para determinar el punto de corte ideal (Fig. 4). Este punto correspondió a un valor de 0,24. La sensibilidad para este punto fue del 81% (intervalo de confianza del 95%, entre 85% y 77%), y la especificidad del 79% (intervalo de confianza del 95%, entre 83% y 75%).

Debido a que se consideran cinco variables, las posibilidades totales del modelo logístico multivariante son  $2^5 = 32$ . Sin embargo, como la extensión de las alteraciones ecográficas en próstatas con ecografía normal, no son aplicables, el modelo total consta de 24 posibilidades. La probabilidad según el modelo logístico, para cada una de las posibilidades, se desarrolla en el algoritmo de la Figura 5.



**FIGURA 4.** Curva de rendimiento diagnóstico del modelo de regresión logística propuesto (en probabilidades). El punto de corte ideal de este modelo (máxima sensibilidad y especificidad) se establece en el punto donde la línea punteada corta a la curva ROC. Este punto corresponde en nuestra serie a un valor de la función logística de 0,24 con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 79%.

## DISCUSIÓN

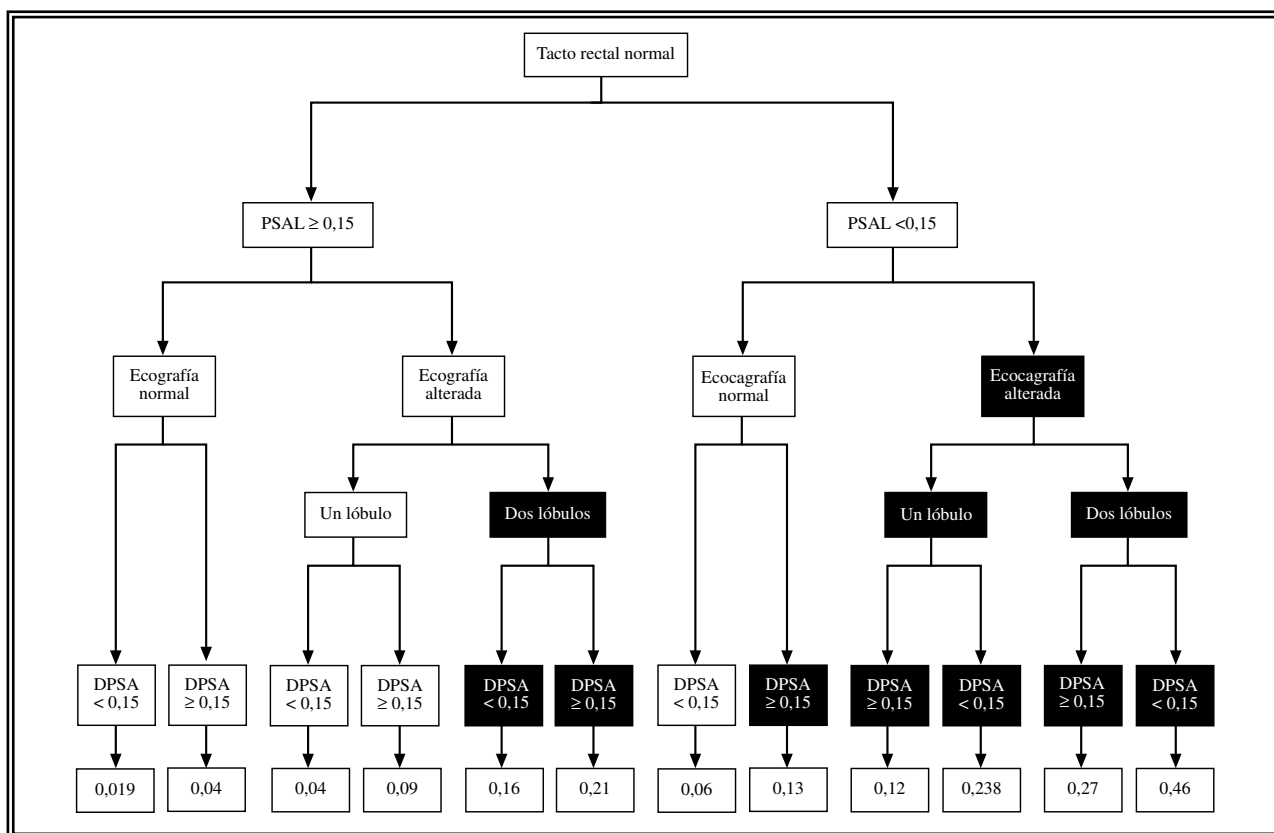
Los métodos que ofrecieron un mayor rendimiento para el diagnóstico de cáncer de próstata en nuestra serie, fueron la relación PSA libre/total y la densidad de PSA. Ambos métodos tomando como punto de corte óptimo el valor 0,15, tuvieron una sensibilidad del 66%, y una especificidad del 70%.

El nivel de PSA total presentó un rendimiento diagnóstico inferior (60% de especificidad y sensibilidad para un punto de corte óptimo de 8 ng/ml), mientras que el tacto rectal y la ecografía transrectal fueron pruebas de una elevada especificidad (91,5% y 90,7% respectivamente), pero una baja sensibilidad (46% y 43,4% respectivamente).

El valor diagnóstico de las pruebas cuantitativas depende de su punto de corte. En el caso del PSA total, cuanto mayor es el punto de corte mayor es su sensibilidad (menor número de falsos negativos), pero menor es su especificidad (mayor número de falsos positivos).

La mayoría de las publicaciones consideran como punto de corte ideal el valor de 4 ng/ml. Con este punto la sensibilidad oscilaría entre el 80% y el 90%. Sin embargo, su especificidad no superaría el 50%<sup>3,5,6,13</sup>. En nuestra serie tomando como punto de corte 4 ng/ml, la sensibilidad fue del 88%, pero su especificidad sólo del 27%.

Se ha publicado un trabajo que con un punto de corte de 3 ng/ml refiere valores de sensibilidad y especificidad superiores al 80%<sup>14</sup>. Sin embargo en este trabajo únicamente se realizaron biopsias



**FIGURA 5. Algoritmo de probabilidades del modelo logístico según el valor de sus variables. Tacto rectal normal. Algoritmo diagnóstico para el cáncer de próstata en pacientes con PSA superior o igual a 4 ng/ml o tacto rectal anormal. En la parte inferior se muestran las probabilidades según el modelo multivariante para cada caso. Los rectángulos en negro presentan una probabilidad superior a 0,1, por lo que estaría indicada la realización de una biopsia prostática. PSAL: proporción de PSA libre. DPSA: densidad de PSA en ng/ml/cc.**

en pacientes con tacto rectal o ecografía sospechosa, considerando a los pacientes con ambos parámetros normales como negativos para el cáncer de próstata. Con esta estrategia los tumores subclínicos no se detectarían, por lo que la sensibilidad estaría sobrevalorada.

El tacto rectal ha sido el principal método para la detección del cáncer de próstata hasta la aparición del PSA. Sin embargo, Valencien et al.<sup>15</sup> encontraron un 14% de pacientes con tacto rectal normal y biopsia rectal positiva, y Catalona et al.<sup>5</sup> observan que la sensibilidad del tacto rectal (55%), es significativamente inferior al PSA (82%), tomando como punto de corte 4 ng/ml.

El tacto rectal aumentaría su rendimiento diagnóstico cuanto mayor fuera el estadio tumoral<sup>16</sup>. En nuestro estudio se comprobó que la extensión del aumento de consistencia a los dos lóbulos prostáticos, elevó la sensibilidad del tacto al 63%, aunque su especificidad descendió hasta el 68%.

La ecografía transrectal permite observar las características ecográficas del parénquima prostático. Las zonas hipoeoicas serían sugerentes de malignidad. No obstante su sensibilidad sería baja: Valencien et al.<sup>15</sup> observaron en su serie que sólo un 20% de los cánceres fueron hipoeoicos. Aunque su especificidad sería alta: solamente el 18% de las lesiones benignas serían hipoeoicas<sup>15</sup>.

En la mayoría de los cánceres prostáticos, los tumores aparecerían en las zonas central o periférica, siendo muy raros en la zona de transición<sup>17</sup>. En nuestro estudio la localización periférica de la zona hipoeoicogénica aumentó la sensibilidad de esta técnica al 94,5%, aunque disminuyendo su especificidad al 13,6%, debido a la presencia de lesiones no tumorales periféricas.

Cooner et al.<sup>17</sup> encontraron un 31% de cánceres en lesiones hipoeoicogénicas biopsiadas, mientras que solamente un 5% de lesiones sospechosas al tacto rectal, pero no hipoeoicogénicas, serían

tumorales. Sin embargo para otros autores el tacto rectal tendría una sensibilidad similar a la ecografía para detectar tumores prostáticos<sup>18</sup>.

El cálculo de la densidad del PSA (DPSA) serviría para aumentar la especificidad del PSA total (PSAt), principalmente para valores de PSAt entre 4 ng/ml y 10 ng/ml. La mayoría de los autores considera que el punto de corte ideal correspondería a un valor de 0,15 ng/ml/cc. Con este punto aumentaría significativamente la especificidad de la prueba sin un descenso importante de su sensibilidad<sup>19-21</sup>.

Este punto de corte también sería el ideal para la detección del cáncer prostático en pacientes con sospechan para cualquier valor del PSAt<sup>22</sup>.

La relación PSA libre/total es otro procedimiento descrito para mejorar la especificidad del PSAt. Aunque algunos autores no encuentran que este parámetro mejore el rendimiento diagnóstico de la determinación del PSAt<sup>23</sup>, la mayoría de los trabajos publicados indican su utilidad.

No obstante no hay acuerdo sobre el punto de corte ideal: así, algunos autores sitúan el punto de corte óptimo en valores más altos que nuestro estudio<sup>24-27</sup>. Otras series coinciden en que el punto de corte óptimo es de 0,15. Por ejemplo, Mettlin et al.<sup>28</sup> con este valor consiguen una sensibilidad del 86% y una especificidad del 32%, en pacientes con sospecha de cáncer de próstata por PSAt superior a 4 ng/ml y nódulos hipoeoicos, mientras que Kuriyama et al.<sup>29</sup> obtienen una sensibilidad del 90% y una especificidad del 60% en pacientes con PSAt entre 5 ng/ml y 10 ng/ml.

En algunas series publicadas, la determinación de la proporción de PSA libre, presentaría un mayor valor diagnóstico que la densidad del PSA<sup>30-32</sup>. Sin embargo, esta conclusión no es respaldada por otros autores que consideran ambas pruebas con un valor semejante<sup>33-35</sup>. Así Akdas et al.<sup>33</sup> en una serie de pacientes seleccionados de forma semejante a los nuestros, encuentran un punto de corte similar para ambos parámetros (0,15), con una sensibilidad y especificidad semejantes (entre el 71% y el 76%). Incluso hay autores que encuentran superior la determinación de la DPSA, aunque consideran que su coste económico es mayor<sup>36</sup>.

Otra posibilidad para mejorar la especificidad de la detección del cáncer de próstata es combinar varias pruebas, con el fin de aumentar el rendimiento diagnóstico global. Una de las condicio-

nes para que esta combinación sea efectiva, es que la información suministrada por cada una de las pruebas sea independiente de las demás. El análisis multivariante, permite controlar que el efecto de cada variable predictiva sea independientemente del de las demás.

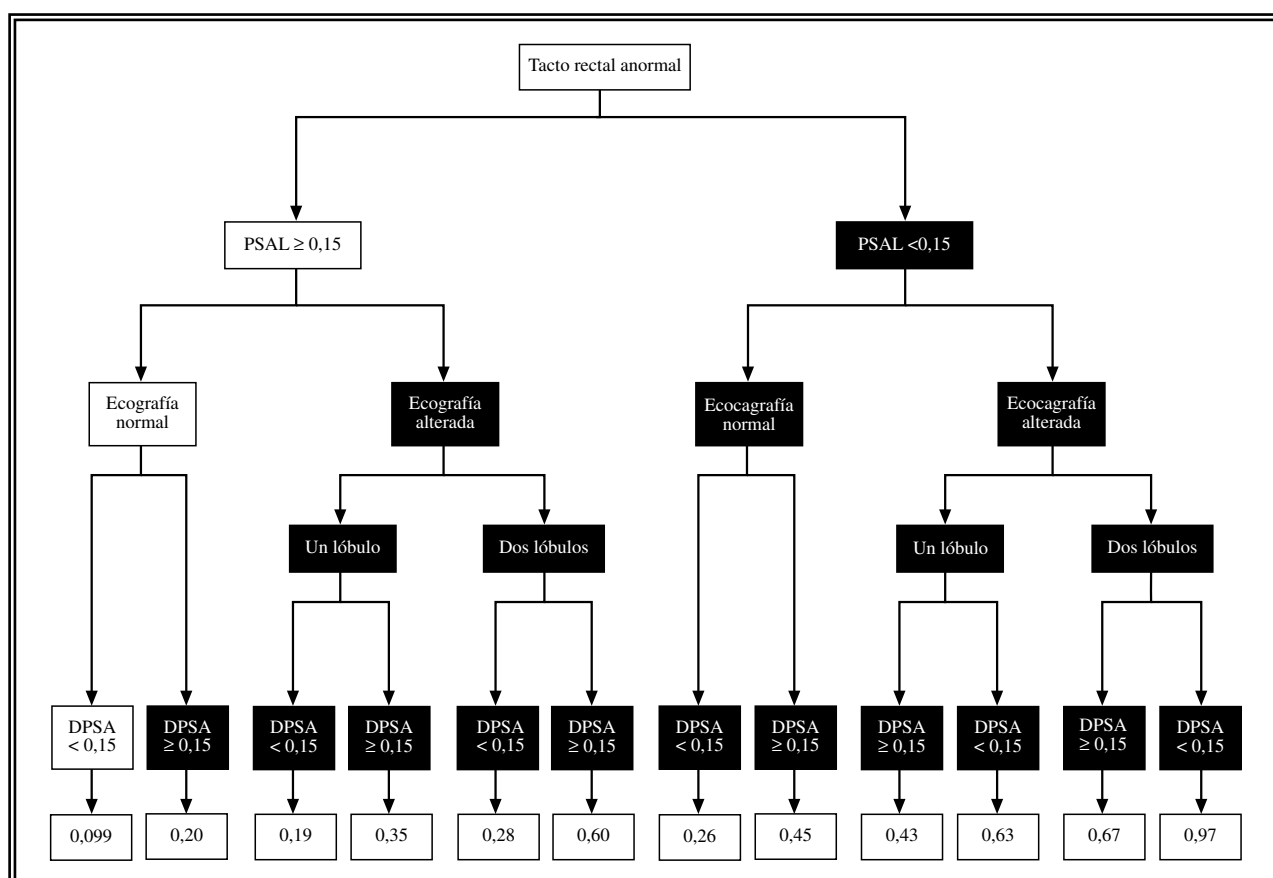
En nuestro modelo multivariante sólo resultaron pruebas independientes: el tacto rectal alterado, la determinación ecográfica de zonas hipoeoicas y su extensión, la densidad del PSA y la relación PSA/libre total. Con estas variables el punto de corte óptimo (máxima sensibilidad y especificidad) se situó en una probabilidad de padecer cáncer de 0,24. Este punto presentó una sensibilidad del 81% y una especificidad del 79%.

Si lo que interesa es reducir al máximo el número de falsos negativos, se puede disminuir el punto de corte del modelo hasta una probabilidad de 0,1. Con este punto de corte la sensibilidad aumentó hasta el 94%, con una especificidad del 54%. Esto significa que aplicando este modelo multivariante a cada paciente (Figs. 5 y 6), se podría haber evitado la biopsia prostática en 164 pacientes (41%), de los cuales únicamente 7 tendrían cáncer de próstata (6% de falsos negativos).

Otros estudios consideran que la combinación de una densidad de PSA menor de 0,15 ng/ml con un tacto rectal normal en pacientes con PSAt superior a 4 ng/ml, permite reducir el número de biopsias en un 13%, sin ningún falso negativo<sup>37</sup>. Para otros autores la combinación ideal sería el nivel de PSA total junto con la proporción de PSA libre<sup>38</sup>.

En una muestra de pacientes seleccionados con criterios semejantes a los de nuestro estudio, Bangma et al.<sup>39</sup> proponen una combinación de pruebas similar excepto en la inclusión del valor del PSA total ajustado por la edad, mientras que no consideran de utilidad los datos de la ecografía transrectal. Con esta combinación reducen el número de biopsias en un 40%, con un porcentaje de falsos negativos del 12%.

Carlson et al.<sup>40</sup>, en una serie de pacientes con PSAt entre 4 ng/ml y 20 ng/ml construyen un modelo logístico multivariante con las variables predictivas de edad, PSA total y porcentaje de PSA libre. El punto de corte ideal propuesto fue similar al nuestro (en una probabilidad de 0,2). Con este punto de corte obtienen una sensibilidad del 90% y una especificidad del 34%. Estos autores indican



**FIGURA 6. Algoritmo de probabilidades del modelo logístico según el valor de sus variables. Tacto rectal anormal. Algoritmo diagnóstico para el cáncer de próstata en pacientes con PSA superior o igual a 4 ng/ml o tacto rectal anormal. En la parte inferior se muestran las probabilidades según el modelo multivariante para cada caso. Los rectángulos en negro presentan una probabilidad superior a 0,1, por lo que estaría indicada la realización de una biopsia prostática. PSAL: proporción de PSA libre. DPSA: densidad de PSA en ng/ml/cc.**

que utilizando como punto de corte una probabilidad de 0,18, se ahorrarían un 11% de biopsias, con un porcentaje de falsos negativos del 2%.

Djavan et al.<sup>41,42</sup> elaboran un modelo multivariante que incluye como variables la densidad del PSA, la proporción de PSA libre, y la densidad del PSA respecto al volumen de la zona de transición. Estos autores encuentran que para pacientes con PSA entre 4 ng/ml y 10 ng/ml y volumen prostático inferior a 30 cc, la determinación de la densidad del PSA en relación con volumen de la zona transicional es el mejor parámetro para la predicción del cáncer de próstata, mientras que la combinación de este parámetro con el porcentaje del PSA libre tiene el máximo valor predictivo para el cáncer de próstata, no siendo necesario la valoración de otros parámetros como el PSA ajustado por la edad, la velocidad de variación del PSA, o el tacto rectal.

En nuestro modelo no utilizamos la densidad del PSA en relación con volumen de la zona transicional. Su determinación precisa de la realización de una ecografía transrectal en todos los pacientes con la medición del volumen de la zona transicional que no siempre es fácil<sup>42</sup>.

Nuestro algoritmo diagnóstico basado en el modelo multivariante (tomando como punto de corte una probabilidad de 0,1), tiene la ventaja de que en caso de un tacto rectal anormal y una proporción de PSA libre inferior a 0,15, ya estaría indicada la realización de una biopsia prostática, sin necesidad de efectuar una ecografía transrectal.

Mínguez et al.<sup>43</sup>, consideran que la presencia de un tacto rectal sospechoso o un nivel plasmático de PSA total superior o igual a 10 ng/ml, justifica la realización de una biopsia prostática. Únicamente utilizan la ecografía transrectal y la densidad de PSA, para valores de PSA total com-

prendidos entre 4 y 10 ng/ml. Con este algoritmo obtienen un 46% de biopsias negativas, porcentaje semejante al que se conseguiría con nuestro algoritmo.

Hay que recordar de todas formas que el modelo propuesto está calculado para pacientes sospechosos de cáncer de próstata por tener un PSA total superior a 4 ng/ml o un tacto rectal anormal.

La extrapolación de este modelo a la población general es problemática por dos motivos: en primer lugar la muestra no fue obtenida de forma aleatoria, sino que se trató de una serie de pacientes remitidos a un centro especializado; en segundo lugar, no conocemos la prevalencia de cáncer de próstata en pacientes que no cumplen los criterios de selección; o sea pacientes con un PSA inferior a 4 ng/ml con tacto rectal normal.

La prevalencia de cáncer de próstata en pacientes con PSA inferior a 4 ng/ml y tacto rectal es discutida. Algunos autores<sup>15</sup> encuentran que todos los pacientes con tacto rectal normal y cáncer de próstata, presentaron valores de PSA total superiores a 10 ng/ml. Sin embargo, otros demuestran desde un 5% de cánceres en pacientes con PSA entre 2,9 a 4 ng/ml y tacto rectal normal<sup>44</sup>, hasta un 22% de biopsias positivas en pacientes con niveles de PSA total entre 2,6 y 4 ng/ml rectal normal<sup>23</sup>. Es por ello que la extrapolación de este modelo a la población general, precisaría de un estudio aleatorio sobre una muestra representativa de dicha población.

## REFERENCIAS

1. BRAWER MK: Screening and early detection of prostate cancer will decrease morbidity and mortality from prostate cancer: the argument for. *Eur Urol* 1996; **29** (supp 2): 19-23.
2. ALLHOF EP, DE RIESE W, GONNERMANN O, LIEDEKE SG, SCHLICK R, HÖFNER K: Successful cost-effective algorithm in early detection of prostate cancer. *J Urol* 1991; **147**: 291A.
3. BRAWER M, CHETNER M, BEATIE J, BUCHNER D, VESSELLA RL, LANGE P: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; **147**: 841-845.
4. CATALONA WJ, SMITH DS, RATLIFF TL, DODDS KM, COPLEN DE, YUAN JJ: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1.156-1.161.
5. CATALONA WJ, RICHIE JP, AHMANN F, HUDSON M, SCARDINO P, FLANIGAN R: 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**: 1.283-1.290.
6. CATALONA WJ, HUDSON M, SCARDINO P, RICHIE J, AHMAN F, FLANIGAN R, DeKERNION J: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; **152**: 2.037-2.042.
7. LEE F, LITTRUP PJ, TORP-PEDERSEN ST, METTLIN C, McHUGH TA, GRAY JM, KUMASAKA GH: Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination versus transrectal ultrasound for screening. *Radiology* 1988; **168**: 389-394.
8. COONER W, MOSLEY BR, RUTHERFORD C, BEARD J, POND H: Prostate cancer detection in clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; **143**: 1.146-1.154.
9. BENSON M, WHANG IS, PANTUCK A, RING K, KAPLAN S, PLSSON C, COONER W: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; **147**: 815-816.
10. PARTIN AW, SUBONG E, KELLEY C, HORTOPAN S, CARTER HB, CHAN D, WALSH P: Prospective analysis of free PSA to total PSA ratio (PSAf/PSAt) for prostate cancer detection & clearance rate of PSAf after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; **422A**.
11. SÁNCHEZ DE LA MUELA P, ADOT JM, POVO J, CORTES J, BOBILLO M, SECADES I, PÉREZ-PIQUERAS JL: Análisis comparativo de dos ensayos monoclonales para la determinación del PSA. *Actas Urol Esp* 1993; **17** (9): 569-573.
12. THERRIS M, STAMEY T: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol* 1991; **145**: 984-987.
13. ALLHOFF EP, LIEDEKE SG, STIEF CG, KUCZYCK MA: Screening for prostatic cancer the case for. *European Urology Update Series* 1993; **2**: 106-111.
14. LABRIE F, DUPONT A, SUBURU R, CUSAN L, TREMBLAY M, GÓMEZ JL, EMOND J: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992; **147**: 846-852.
15. VALLANCIEN G, PRAPOTNICH B, VEILLON B, BRISSET JM, ANDRE-BOUGARAN J: Systematic biopsies of men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol* 1991; **146**: 1.308-1.312.
16. CHODAK G, KELLER P, SCHOENBERG H: Assessment screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol* 1989; **141**: 1.136-1.138.
17. COONER W, MOSLEY BR, RUTHERFORD C, BEARD J, POND H, TERRY WJ, IGEL T, KIDD D: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; **143**: 1.146-1.154.
18. PALKEN M, COBB OE, SIMONS CE, WARREN BH, ALDAPE HC: Prostate cancer: comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasound for screening. *J Urol* 1991; **145**: 86-92.
19. AKDAS A, TARCAN T, TURKERI L, CEVIK I, BIREN T: The impact of prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer when serum prostate-specific antigen levels are less than 10 ng/ml. *Eur Urol* 1996; **29**: 189-192.
20. YU HJ, LAI MK: The usefulness of prostate-specific antigen (PSA) density in patients with intermediate serum PSA level in country low incidence of prostate cancer. *Urology* 1998; **51**: 125-130.

21. TARCAN T, OZVERI H, BIREN T, TURKERI L, AKDAS A: Evaluation of prostate specific antigen density and transrectal ultrasonography-guided biopsies in 100 consecutive patients with a negative digital rectal examination and intermediate serum prostate specific antigen levels. *Int J Urol* 1997; 4: 362-367.
22. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ R, MAYAYO DEHESA T, GALBIS SANJUAN F, JIMÉNEZ CIDRE M, BURGOS REVILLA FJ, ALLONA ALMAGRO A, GÓMEZ DOS SANTOS V: Utilidad clínica de las pruebas diagnósticas disponibles en el carcinoma prostático. Resultados de 500 biopsias. Parte I: PSA densidad de PSA y PSA predecible. *Arch Esp Urol* 1997; 50: 333-338.
23. MASTERS JG, KEEGAN PE, HILDRETH AJ, GREENE DR: Free/total serum prostate antigen ratio: how helpful is it in detecting prostate cancer?. *Br J Urol* 1998; 81: 419-423.
24. REISSIGL A, KLOCKER H, POINTNER J, FINK K, HORNINGER W, ENNEMOSER O: Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* 1996; 48: 62-66.
25. REISSIGL A, KLOCKER H, POINTNER J, ENNEMOSER O, FALK M, BARTSCH G: Improvement of prostate cancer screening by determination of the ratio free/total PSA in addition to PSA levels. *Prostate* 1997; 30: 243-247.
26. RECKER F, KWIATKOWSKI MK, PIIRONEN T, PETERSSON K, GOEPEL M, TSCHILL R: Free-total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the specificity for detecting prostate cancer in patients with prostatism and intermediate PSA levels. *Br J Urol* 1998; 81: 532-538.
27. CATALONA WJ, SMITH DS, ORNSTEIN DK: Prostate detection in men with serum PSA concentration of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurement. *JAMA* 1997; 277: 1.452-1.455.
28. METTLIN C, CHESLEY AE, MURPHY GP, ARTSCH G, TOI A, BAHNSON R, CHURCH P: Association of free PSA percent, total PSA, age, and gland volume in detection of prostate cancer. *Prostate* 1999; 39: 153-158.
29. KURIYAMA M, KAWADA Y, ARAI Y, MAEDA H, EGAWA S, KOSHIBA K, IMAI K, YAMANAKA H: Significance of free to total PSA ratio in men with slightly elevated serum PSA levels: a cooperative study. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 661-665.
30. MORGAN TO, McLEOD DG, LEIFER ES, MURPHY GP, MOUL JW: Prospective use of free prostate specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen. *Urology* 1996; 48: 76-80.
31. PRESTIGIACOMO AF, STAMEY TA: Can free and total prostate specific antigen and prostate volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies?. *J Urol* 1997; 157: 189-194.
32. KLINGER HC, WOO H, ROSARIO D, CUTINHA PE, ANDERSON J, WARD AM, CHAPPLE CR: The value of prostate specific antigen (PSA) density and free: total PSA ratio in selecting patients with a normal digital rectal examination and intermediate total PSA levels for further investigation. *Br J Urol* 1998; 82: 393-397.
33. AKDAS A, CEVIK T, TARCAN T, TURKERI L, ALAMAN G, EMERK K: The role of free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol* 1997; 79: 920-926.
34. CATALONA WJ, BEISER JA, SMITH DS: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997; 158: 2.162-2.167.
35. MAEDA H, ARAI Y, OKUBO K, AOKI Y, OKADA T, MAEKAWA S: Value of the free to total prostate specific antigen ratio and prostate specific antigen density for detecting prostate cancer in Japanese patients. *Int J Urol* 1998; 5: 343-348.
36. MOROTE J, RAVENTOS CX, LORENTE JA, LÓPEZ-PACIOS MA, ENCABO G, DE TORRES I, ANDREU J: Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml. *J Urol* 1997; 158: 502-504.
37. YU HJ, LAI MK: The usefulness of prostate-specific antigen (PSA) density in patients with intermediate serum PSA level in a country with low incidence of prostate cancer. *Urology* 1998; 51: 125-130.
38. BANGMA CH, RIETBERGEN JB, KRANSE R, BLIJENBERG BG, PETERSON K, SCHROEDER FH: The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol* 1997; 157: 2.191-2.196.
39. BANGMA CH, KRANSE R, BLIJENBERG BG, SCHROEDER FH: Free and total prostate-specific antigen in a screened population. *Br J Urol* 1997; 79: 756-762.
40. CARLSON GD, CALVANESE CB, PARTIN AW: An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. *Urology* 1998; 52: 455-461.
41. DJAVAN B, ZLOTTA AR, BYTTEBIER G, HARLAT S, OMAR M, SCHULMAN CC, MARBERGER M: Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 160: 411-418.
42. DJAVAN B, REMZI M, ZLOTTA AR, SEITZ C, OLFRAM R, HRUBY, BURSA B, SCHULMAN CC, MARBERGER M: Combination and multivariate analysis of PSA-based parameters for prostate cancer reduction. *Tech Urol* 1999; 5: 71-76.
43. MÍNGUEZ MR, FERNÁNDEZ BORREL A, GÓMEZ SANCH A, RUIZ ZÁRATE C, TEBA PF, ROMERO TEJADA JC, ARELLANO GR, PEREIRA SI: Diagnóstico precoz del cáncer de próstata en pacientes con sintomatología prostática mediante TR, PSA, ECOTR y DPSA. *Actas Urol Esp* 1999; 23: 688-693.
44. COLBERG JW, SMITH D, CATALONA W: Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng/ml. *J Urol* 1993; 149: 507-509.

---

Dr. J. Valer Algarabel  
Servicio de Urología. Hospital Militar de Burgos

(Trabajo recibido el 9 Febrero de 2000)