

PAPEL DE LA VELOCIDAD DEL PSA EN LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. UN ESTUDIO CON 986 VARONES

M. LUJÁN GALÁN, A. PÁEZ BORDA, I. ROMERO CAJIGAL,
J.M. GÓMEZ DE VICENTE, E. MARTÍN OSÉS, A. BERENGUER SÁNCHEZ

Servicio de Urología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

PALABRAS CLAVE:

Antígeno próstata-específico. Cáncer de próstata. Factor tiempo.

KEY WORDS:

Prostate-specific antigen. Prostatic neoplasms. Time factors.

Actas Urol Esp. 25 (3): 193-199, 2001

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar el papel de la velocidad del PSA (VPSA) en la detección del cáncer de próstata (CaP).

MATERIAL Y MÉTODOS: Se evaluaron, en dos visitas diferentes, 986 varones procedentes de un programa de screening del CaP (601 de ellos acudieron también a una tercera visita). Se determinó el PSA sérico en cada visita (PSA1, PSA2 y PSA3). Los criterios de biopsia en PSA2 y PSA3 fueron PSA > 4 ng/ml, o VPSA > 0,7 ng/ml/año. Se comparó el rendimiento diagnóstico de la VPSA con otras opciones (PSA aislado, tacto rectal -TR-, y densidad de PSA -DPSA-).

RESULTADOS: La mediana de edad fue 57 años. La mediana de los intervalos entre visitas fue de 679 y 852,5 días, respectivamente. Durante PSA2 se indicaron 122 biopsias (91 realizadas). Tras PSA3, se indicaron 78 (24 hechas). Siete CaP se detectaron durante PSA2, y 5 tras PSA3. La sensibilidad de la VPSA (dos determinaciones) fue de 0,86, y especificidad de 0,95, no diagnosticando 1 cáncer de 7, y necesitando 7,5 biopsias por cáncer. En los casos con tres muestras de PSA disponibles, VPSA no diagnosticó 2 cánceres de 5, y se necesitaron 2,7 biopsias por cáncer. El PSA aislado detectó el 86% de los cánceres, multiplicando por 2 el número de biopsias necesarias. Ni el TR, ni la DPSA mejoraron el rendimiento diagnóstico de la VPSA cuando se combinaron con este parámetro.

CONCLUSIONES: El rendimiento diagnóstico de la VPSA es inaceptable en nuestro entorno. La necesidad de repetir sucesivamente las biopsias en estos estudios los hace difíciles de reproducir, por lo que su papel debe ser cuestionado.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the role of PSA velocity (PSAV) in the detection of prostate cancer (Pca) when compared to other valid alternatives.

PATIENTS AND METHODS: From a Pca screening program, 986 men were evaluated in two visits (601 of them agreed for a third visit). Serum PSA was performed in every visit (PSA1, PSA2 and PSA3). All Pca diagnosed after PSA1 were excluded. Criteria for biopsy (PSA2 and PSA3) were PSA > 4 ng/ml, or PSAV > 0.7 ng/ml/year. Diagnostic performance of PSAV was compared with other options (PSA alone, DRE, and PSA density -PSAD-).

RESULTS: Median age was 57 years. Median interval between visits were 679 days and 852.5 days respectively. During PSA2, 122 biopsies were indicated (91 performed). After PSA3, 78 were indicated and 24 done. This great proportion of not biopsied men was due to refusal. Seven Pca were detected during PSA2, and 5 during PSA3. Sensitivity of PSAV (two draws) was 0.86, specificity 0.95, missed 1 cancer of 7 and needed 7.5 biopsies per cancer. When three PSA samples available, PSAV missed 2 cancers of 5, and 2.7 biopsies per cancer needed. PSA alone detected 86% of the cancers, multiplying by 2 the number of biopsies needed. Not DRE, nor PSAD improved the diagnostic performance of PSAV when combined with this parameter.

CONCLUSIONS: Diagnostic performance of PSAV was found to be unacceptable in our hands. The need for a third biopsy in these studies make them difficult to reproduce. Validation of PSAV is a difficult task to achieve, we think its role remains questioned.

Desde su generalización, la determinación sérica del antígeno específico prostático (PSA) ha supuesto un importante avance en la detección precoz, diagnóstico, y evaluación de los resultados de la terapia del cáncer de próstata (CaP)¹.

No obstante, aunque es el mejor marcador que existe en este contexto, no se trata de una proteasa cáncer-específica, por lo que está lejos de ser el test ideal, y cuenta con un margen apreciable de falsos positivos y negativos. En concreto, una gran proporción de pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) muestran valores elevados de PSA que se superponen con los de pacientes con cáncer. Por esta razón se han diseñado distintas alternativas de interpretación de este marcador² con el objeto de optimizar su rendimiento diagnóstico y reducir la proporción de falsos positivos.

Una de las posibles alternativas es la velocidad del PSA (VPSA), o incremento de PSA en función del tiempo. Carter^{3,4} describió por primera vez este parámetro, estableciendo valores mayores de 0,75 ng/ml/año como sospechosos de CaP, reduciendo de modo notable la proporción de falsos positivos (y, por tanto, el número de biopsias).

El objetivo del presente estudio es validar el papel de la VPSA en el diagnóstico del CaP con respecto a otras alternativas válidas en el contexto de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

De una muestra de 3.100 varones (2.576 con PSA sérico disponible) reclutados en un programa de screening del CaP⁵ hemos seleccionado 986, con el único criterio de haber sido evaluados en dos ocasiones espaciadas en el tiempo. En 601 de ellos se llevó a cabo una tercera evaluación. En cada una de las visitas (PSA1, PSA2 and PSA3) se determinó el valor de PSA sérico mediante análisis inmunoenzimático (Hybritech Tandem-E PSA). Durante PSA1 se realizó un tacto rectal (TR), considerándose como sospechosos el aumento de consistencia de la glándula y la existencia de nódulos. No se realizó TR en las siguientes visitas (PSA2 y PSA3).

Los criterios para la primera biopsia (primera visita o PSA1) fueron los siguientes: 1) *TR sospechoso*: En estos casos se indicó biopsia sextante randomizada dirigida mediante ecografía trans-

rectal (ECOTR), con un ecógrafo Siemens Sonoline SI-450 (biplanar, 7.5MHz), independientemente del valor de PSA1. De modo adicional se biopsiaron las anomalías en la ecoestructura. 2) *PSA1 > 10 ng/ml*: Se indicó ECOTR + biopsia, realizada de igual modo. 3) *PSA1 entre 4 y 10 ng/ml*: Se indicó biopsia si densidad de PSA (DPSA) mayor de 0,15⁶.

Todos los casos de CaP diagnosticados durante la primera visita fueron excluidos del estudio. Los criterios de biopsia durante la segunda y tercera visitas fueron: 1) *PSA > 4 ng/ml*, y 2) *VPSA > 0,7 ng/ml/año*.

En este estudio analizamos la hipotética relación entre VPSA y CaP, TR sospechoso, y la edad del paciente. También se estudió su rendimiento diagnóstico respecto de otras alternativas válidas en la interpretación de los niveles de PSA.

Se calculó la VPSA en valores absolutos [(PSAt - PSAt-1) x 365 / intervalo (días)], así como en incremento porcentual con respecto al valor inicial. En los casos con tres determinaciones de PSA disponibles, se calculó el valor medio de VPSA (media aritmética de dos VPSA consecutivas)⁷. Se compararon los valores de VPSA entre hombres con o sin CaP, para lo que se empleó el test de la "t de Student".

También se estableció comparación (mediante el test del chi cuadrado) entre los grupos con TR normal y sospechoso, con respecto a los valores de VPSA. Se investigó además la posible relación entre VPSA y edad, con la ayuda del coeficiente de correlación de Pearson (r).

El estudio del rendimiento diagnóstico de la VPSA comprendió el cálculo de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos (para punto de corte de 0,7 ng/ml/año) para la detección de CaP, así como el área bajo la curva ROC. Un análisis similar se llevó a cabo para el TR, PSA sérico aislado > 4 ng/ml, DPSA > 0,15⁶, y para las combinaciones posibles entre estos tests. Por último, se calculó el número de biopsias necesarias por cada cáncer en todas las combinaciones mencionadas.

El tratamiento estadístico de los datos se llevó a cabo mediante una base de datos informatizada. Se ofrece el error estándar de la media (EEM) de los índices estudiados cuando necesario.

RESULTADOS

Las edades de los 986 varones del estudio osciló entre los 49 y los 88 años, con una media de 58,9 (EEM = 0,24), y una mediana de 57 años. El intervalo entre las dos primeras visitas (PSA1-PSA2) se encontró entre los 217 y los 1.673 días, media 653,3 (EEM = 6,8), mediana 679 días. El tiempo transcurrido entre la segunda (PSA2) y tercera (PSA3) visitas osciló entre 197 y 1.315 días, media 802 (EEM = 9,6), mediana 852,5 días. Durante la primera visita, 54 pacientes (5,5%) mostraron un TR sospechoso.

La distribución de PSA1, PSA2 and PSA3 se muestra en la Tabla I. En el grupo con dos determinaciones de PSA, se detectó una VPSA > 0,7 ng/ml/año en 58 enfermos (5,9%). Entre los pacientes con un tercer PSA disponible, 25 (4,2%) mostraron una VPSA media por encima de este límite.

TABLA I

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN RANGOS DE PSA

Valor de PSA (ng/ml)	PSA1	PSA2	PSA3
0-4	2497 (89,8%)	872 (88,4%)	530 (87,3%)
4,1-10	235 (8,4%)	96 (9,8%)	63 (10,4%)
> 10	50 (1,8%)	18 (1,8%)	14 (2,3%)
Total	2782	986	607

PSA1, PSA2, PSA3 = Determinaciones de PSA durante la primera, segunda y tercera visitas respectivamente.

Durante PSA1 se indicaron 105 biopsias (91 realizadas). Tras PSA2 se indicaron 10 biopsias por VPSA > 0,7 ng/ml/año (sólo realizadas 7), 64 por persistencia de PSA > 4 ng/ml (realizadas 46), y en 48 pacientes se indicó la biopsia por la concurrencia de ambos criterios (38 biopsiados). Tras la tercera visita, sólo una biopsia se indicó (y se realizó) por VPSA > 0,7 ng/ml/año; 53 se indicaron por PSA > 4 (16 realizadas), y 24 por ambas razones (7 realizadas). Esta elevada proporción de biopsias no llevadas a cabo (mayor en la tercera visita) se debió a rechazo de los pacientes a someterse al procedimiento. Los resultados de las mencionadas biopsias respecto de los valores de PSA1, PSA2, PSA3, VPSA absoluta y valor porcentual se ofrecen en las Tablas II y III. En resumen, se detectaron 7 cánceres durante la segunda visita (ninguno de ellos metastásico al diagnóstico, 5 con enfermedad localizada), con una tasa de detección de 0,71%. El valor medio de VPSA fue de 0,22 en el grupo sin anomalías tras la biopsia prostática, frente a 2,07 (p = 0,018) en el grupo con cáncer. Tras la tercera visita, sólo cinco cánceres (3 localizados, ninguno metastático) fueron detectados. De nuevo se encontró una diferencia significativa (p = 0,03) cuando se comparó la media de VPSA en varones con biopsia negativa (0,3 ng/ml/año) frente a pacientes con cáncer (1,36 ng/ml/año).

No se encontraron diferencias en los valores de VPSA (p = 0,985) o VPSA media (p = 0,975) con respecto a los hallazgos del TR. Tampoco se

TABLA II

VALORES DE PSA DURANTE LAS TRES VISITAS EN RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS DE LAS BIOPSIAS

Primera visita				Segunda visita						Tercera visita					
Biopsia	PSA1 (ng/ml)			Biopsia		PSA2 (ng/ml)			Biopsia		PSA3 (ng/ml)				
	R	m	M			R	m	M			R	m	M		
986 pacientes sin evidencia de CaP	0-19,7	2,1	1,4	No biopsia	895	0,1-25,9	1,4	1	No biopsia	577	0-73,7	2,1	1,1		
				Biopsia (-)	84	1,6-20,7	6,6	5,9	Biopsia (-)	19	2,9-15,3	6,1	5,6		
				Cáncer	7	3,6-22,7	11,4*	9,3	Cáncer	5	4,9-13,8	8,3**	7,8		
				Global	986	0,1-25,9	2	1,2	Global	601	0-73,7	2,2	1,2		

R = rango; m = media; M = mediana.

PIN = Neoplasia intraepitelial prostática

*p = 0,002.

**p = 0,146 (no significativo).

TABLA III

VELOCIDAD DE PSA DURANTE LA SEGUNDA Y TERCERA VISITAS EN RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS DE LA BIOPSIA

Segunda visita (PSA2)				Tercera visita (PSA3)			
		Valor medio VPSA (ng/ml/año)	Valor medio VPSA (%)			VPSA media (ng/ml/año)	VPSA media (%)
No biopsia	895	-0,20	-4,19	No biopsia	577	0,2	13,34
Biopsia (-)	84	0,31	60,9	Biopsia (-)	19	0,3	42,7
Cáncer	7	2,07*	59,05	Cáncer	5	1,36**	109,61
Global	986	-0,13	2,35	Global	607	0,21	15,05

(*) p = 0,018

(**) p = 0,03

encontró correlación alguna entre VPSA ($r = 0,007$, $p = 0,834$) o VPSA media ($r = -0,03$, $p = 0,501$) y la edad del paciente.

La sensibilidad de la VPSA (Tabla IV), como test aislado para la detección de CaP fue de 0,86, con una especificidad de 0,95, con valores predictivos positivo y negativo de 0,1 y 1 respectivamente cuando se tuvieron en cuenta sólo dos determinaciones de PSA. El área bajo la curva

ROC alcanzó un valor de 0,902, sólo se perdió 1 cáncer de 7, y fueron necesarias 7,5 biopsias por cada CaP detectado. En los pacientes con tres determinaciones de PSA, la VPSA media mostró una sensibilidad de 0,60 y una especificidad de 0,96, con valores predictivos de 0,12 (positivo) y 1 (negativo), y área ROC de 0,782. Se perdieron 2 cánceres de 5, y fueron necesarias 2,7 biopsias/CaP.

TABLA IV

COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE ALGUNAS ALTERNATIVAS UTILIZADAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CaP TRAS LA SEGUNDA VISITA (PSA2), N = 986

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Área ROC	Cánceres detectados	Biopsias realizadas/CaP
TR aislado	0,14	0,95	0,02	0,99	0,544	1	11
PSA2 (> 4 ng/ml) aislado	0,86	0,89	0,05	1	0,873	6	14
VPSA aislada (> 0,7 ng/ml/año)	0,86	0,95	0,10	1	0,902	6	7,5
DPSA2 (> 0,15) aislada	0,71	0,96	0,10	1	0,835	5	7,4
PSA2 + TR	0,86	0,85	0,04	1	0,854	6	14,2
VPSA + PSA2	1	0,88	0,06	1	0,940	7	13
VPSA + TR	0,86	0,90	0,06	1	0,878	6	8,5
VPSA + DPSA2	0,86	0,92	0,08	1	0,891	6	9,7
VPSA + TR + PSA2	1	0,84	0,04	1	0,921	7	13
VPSA + TR + PSA2 + DPSA2	1	0,84	0,04	1	0,921	7	13

VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; TR = tacto rectal; VPSA = velocidad de PSA (dos determinaciones); DPSA2 = densidad de PSA (segunda visita).

Se estableció comparación entre varias alternativas diagnósticas: PSA aislado (> 4 ng/ml), TR, VPSA, y VPSA media por separado y teniendo en cuenta las posibles combinaciones entre estos tests (Tablas IV y V). Cabe destacar que la mayor sensibilidad (100%) se alcanzó en combinaciones que incluyeron VPSA y PSA. No obstante, las mayores especificidades y valores predictivos positivos los ofrecieron VPSA, VPSA media, y DPSA. El rendimiento diagnóstico global (área bajo la curva ROC) osciló entre 0,54 (TR aislado) y 0,94 (VPSA - o VPSA media- en combinación con PSA).

Por último, en las Tablas IV y V se muestran parámetros de gran importancia para la evaluación de la capacidad diagnóstica de estas alternativas: el número de cánceres detectados y el número de pacientes que deberían someterse a biopsia para este propósito. Los tests que necesitaron un menor número de biopsias fueron VPSA (7,5 biopsias/CaP), perdiendo sólo un cáncer (menos del 15% de los tumores), y la VPSA media (2,7 biopsias), aunque dejando de detectar hasta 2 de cada 5 cánceres cuando se empleó de modo aislado. El PSA aislado es también capaz de detectar 6 tumo-

res (86%) pero con el coste de multiplicar por 2 el número de biopsias necesarias (14 biopsias/CaP). Ni el TR ni la DPSA mejoraron la capacidad diagnóstica de la VPSA (o VPSA media) cuando se utilizaron en combinación con este parámetro.

DISCUSIÓN

El concepto de velocidad de PSA (VPSA) fue inicialmente introducido por Carter³, quien observó que el incremento del PSA con el tiempo mostraba una curva exponencial en pacientes con CaP, y no una lineal como en el grupo de hombres sanos o con HBP. Estableció que un incremento igual o superior a 0,75 ng/ml/año era indicativo de la existencia de cáncer, con una sensibilidad similar a la obtenida al emplear el valor de PSA ≥ 4 como único criterio de biopsia, aunque con una mayor especificidad y, por ello, un menor número de biopsias necesarias. El beneficio de este parámetro se obtiene cuando se consideran al menos tres determinaciones consecutivas de PSA con un intervalo entre ellas lo suficientemente largo (2 años)⁷. Brawer⁸ demostró que un incremento anual de PSA superior al 20% del valor basal debería ser

TABLA V

COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE ALGUNAS ALTERNATIVAS UTILIZADAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CaP TRAS LA TERCERA VISITA (PSA3, N = 601)

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Área ROC	Cánceres detectados	Biopsiadas realizadas/CaP
PSA3 (> 4 ng/ml) aislado	1	0,88	0,06	1	0,939	5	4,6
VPSA media aislada ($> 0,7$ ng/ml/año)	0,60	0,96	0,12	1	0,782	3	2,7
DPSA3 ($> 0,15$) aislado	0,60	0,95	0,10	1	0,777	3	3
PSA3 + TR	1	0,81	0,01	1	0,905	5	4,6
VPSA media + PSA3	1	0,88	0,06	1	0,939	5	4,8
VPSA media + TR	0,60	0,88	0,04	1	0,740	3	3,7
VPSA media + DPSA3	0,6	0,93	0,07	1	0,766	3	4,7
VPSA media + TR + PSA3	1	0,81	0,04	1	0,904	5	4,8
VPSA media + TR + PSA3 + DPSA3	1	0,81	0,04	0,01	0,903	5	4,8

VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; TR = tacto rectal; VPSA media = valor medio de dos VPSA consecutivas (tres determinaciones de PSA disponibles); DPSA3 = densidad de PSA (tercera visita).

tomado como sospechoso. Por el contrario, otros autores no han confirmado el papel de este parámetro para diferenciar los pacientes con HPB y CaP⁹, perdiendo hasta el 23% de los cánceres en hombres con PSA $\geq 2,8$ ng/ml y VPSA inferior a 0,75 ng/ml/año.

En el presente estudio hemos estudiado el papel de la VPSA en la detección de CaP, teniendo en cuenta dos (986 varones) o tres (601) determinaciones consecutivas de PSA. Se detectaron un total de 7 CaP tras la segunda visita y 5 tras la tercera. Se encontró una diferencia significativa de VPSA (y VPSA media) entre los pacientes con y sin cáncer. Tras el análisis del rendimiento diagnóstico de las diferentes alternativas (Tablas IV y V), puede apreciarse que la mejor eficacia (teniendo en cuenta dos determinaciones de PSA) se obtiene empleando el único criterio de VPSA $> 0,7$ ng/ml/año (sólo 7,5 biopsias necesarias para cada CaP, detectando el 86% de los cánceres). No obstante, si se tiene en cuenta el tercer PSA, los valores de sensibilidad de la VPSA media disminuyen dramáticamente hasta 0,60. El PSA2 aislado > 4 ng/ml ofreció idéntica sensibilidad (86%) que la VPSA, aunque PSA3 aislado detectó todos los tumores. Si se empleara el PSA como único criterio de biopsia, el número necesario de estos procedimientos sería doblado. En resumen, en nuestra experiencia la VPSA reduce aproximadamente a la mitad el número de biopsias necesarias, pero con una sensibilidad inaceptable (alto índice de cánceres no detectados). Por ello, el PSA aislado es el test que mejor perspectiva ofrece, sin ser mejorada por la combinación simultánea de VPSA, DPSA, o TR.

En nuestro estudio hemos incluido intervalos entre determinaciones de PSA lo suficientemente largos, con valores medianos de 679 y 652,5 días en el primero y segundo intervalos, respectivamente. Este hecho es de gran importancia en la interpretación de los valores de VPSA, ya que la longitud del intervalo puede influenciar este parámetro (menor intervalo, mayor velocidad)⁷. Tras estudiar 265 pacientes sin evidencia de CaP, Kadmon¹⁰ encontró un coeficiente de variación entre determinaciones de 7,5%. Más aún, el 12,5% de estos pacientes mostraron una VPSA $> 0,75$ ng/ml. Por esta razón, recomendó que todo incremento de PSA debería ser monitorizado durante

un periodo de al menos 2 años antes de ser considerado como anormal. Otros autores coinciden en este punto¹¹.

Del mismo modo, un número significativo de casos con tres determinaciones de PSA se han incluido en este estudio. Se admite que la alta variabilidad entre determinaciones hace que sea difícil confiar en sólo dos muestras a la hora de calcular la VPSA¹¹⁻¹³, debiendo disponer al menos de tres⁷.

Debería asimismo tenerse en cuenta que, sobre todo en nuestra tercera visita, el número de pacientes que accedieron a someterse a biopsia estuvo muy por debajo del número de biopsias indicadas (muchos de estos pacientes fueron sometidos a una o más biopsias en visitas previas, siendo conscientes de lo poco atractivo que resulta el procedimiento). No existe duda de que elevado índice de rechazo podría afectar los resultados, sobre todo los de la tercera visita. Desafortunadamente, fue imposible en nuestro medio mejorar la tasa de aceptación (a pesar de volver a convocar por teléfono a los pacientes que no acudieron a la biopsia). En resumen, la VPSA posee dos grandes inconvenientes: primero, la falta de criterios de biopsia inmediatos (se requiere mucho tiempo transcurrido entre determinaciones de PSA), y segundo, la validación de este índice para su uso cotidiano necesita de estudios que consideren más de dos determinaciones de PSA (y en algunos casos más de una o dos biopsias). Este último término los hace difícilmente reproducibles (al menos en nuestro medio), ya que la aceptación de la biopsia nunca será del 100%, especialmente si un número significativo de varones es requerido para este menester en varias ocasiones.

CONCLUSIONES

El PSA aislado fue la opción diagnóstica más adecuada en nuestro entorno para identificar los pacientes con CaP. La VPSA consiguió reducir el número necesario de biopsias, pero a costa de perder un número significativo de tumores, por lo que fue considerada inaceptable. Por otro lado, la necesidad de sucesivas biopsias en estos estudios dificulta que puedan ser reproducidos. La validación de la VPSA es una tarea de abordaje cuestionable en sí misma, por lo que pensamos que su papel debe ser cuestionado.

Es por tanto necesario encontrar otras modalidades diagnósticas encaminadas a optimizar el rendimiento del PSA en la identificación de pacientes con CaP.

REFERENCIAS

1. CHAN DW, BRUZEK DJ, OESTERLING JE, ROCK RC, WALSH PC: Prostate-specific antigen as a marker for prostate cancer: a monoclonal and polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem* 1987; **33 (10)**: 1.916-1.920.
2. PARTIN AW, OESTERLING JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; **152 (5 Pt 1)**: 1.358-1.368.
3. CARTER HB, PEARSON JD, METTER EJ, BRANT LJ, CHAN DW, ANDRES R, FOZARD JL, WALSH PC: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; **267 (6)**: 2.215-2.220.
4. CARTER HB, PEARSON JD: Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; **24 (2)**: 333-338.
5. MARTÍN E, LUJÁN M, SÁNCHEZ E, HERRERO A, PÁEZ A, BERENGUER A: Final results of a screening campaign for prostate cancer. *Eur Urol* 1999; **35**: 26-31.
6. BENSON MC, WHANG IS, OLSSON CA, McMAHON DJ, COONER WH: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; **147 (3), Pt 2**: 817-821.
7. CARTER HB, PEARSON JD, WACLAWI W Z, METTER EJ, CHAN DW, GUESS HA, WALSH PC: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995; **45 (4)**: 591-596.
8. BRAWER MK, BEATIE J, WENER MH, VESELLA RL, PRESTON SD, LANGE PH: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol* 1993; **150 (1)**: 106-109.
9. CATALONA WJ, SMITH DS, RATLIFF TL: Value of measurements of the rate of change of serum PSA levels in prostate cancer screening. *J Urol* 1993; **149 (part 2)**: 300A, abstract 348.
10. KADMON D, WEINBERG AD, WILLIAMS RH, PAVLIK VN, COOPER P, MIGLIORE PJ: Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol* 1996; **155**: 1.655-1.657.
11. OESTERLING JE, CHUTE CG, JACOBSEN SJ, GUESS HA, PANSER LA, JOHNSON CL, LIEBER MM: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community based cohort of men. *J Urol* 1993; **149 (part 2)**: 412A, abstract 799.
12. RIEHMANN M, RHODES PR, COOK TD, GROSE GS, BRUSKEWITZ RC: Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology* 1993; **42**: 390-397.
13. LUJÁN M, PÁEZ A, SÁNCHEZ E, HERRERO A, MARTÍN E, BERENGUER A: Prostate-specific antigen variation in patients without clinically evident prostate cancer. *J Urol* 1999; **162**: 1.311-1.313.

Dr. M. Luján Galán
Servicio de Urología
Hosp. Universitario de Getafe
Ctra. Toledo km 12,500
28905 Getafe (Madrid)

(Trabajo recibido el 3 Enero de 2000)