

DETECCION DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL RANGO DE PSA ENTRE 3 Y 3,9 ng/ml

J.M. GÓMEZ DE VICENTE, M. LUJÁN GALÁN, A. PÁEZ BORDA,
I. ROMERO CAGIGAL, A. MORENO SANTURINO, D. SANTOS ARRONTES,
A. BERENGUER SÁNCHEZ

Servicio de Urología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de próstata. Antígeno Específico Prostático. Screening.

KEY WORDS:

Prostate Cancer. Prostate Specific Antigen. Screening.

Actas Urol Esp, 26 (4): 271-274, 2002

RESUMEN

OBJETIVO: En este estudio se analiza el beneficio de reducir el valor de PSA para el cual se indica una biopsia prostática de 4 a 3 ng/ml.

MATERIAL Y MÉTODOS: Partimos de 4.278 pacientes procedentes de un programa de screening de cáncer de próstata. Consideramos 1.217 actuaciones en las que se realizó determinación sérica de PSA, indicando la biopsia prostática cuando el PSA era ≥ 3 ng/ml. En ningún caso el TR (TR) fue la indicación para realizar la misma. Todas las biopsias fueron sextantes y ecodirigidas por vía transrectal. Comparamos el rendimiento de la biopsia al emplear como puntos de corte 4 y 3 ng/ml.

RESULTADOS: De las 1.217 actuaciones realizadas, 947 presentaron valores de PSA inferiores a 3 ng/ml, 80 entre 3 y 3,9 ng/ml y 190 por encima de 4 ng/ml. De los 270 pacientes que componen estos dos últimos grupos, 189 (70%) se sometieron a una biopsia prostática. Con el nivel de corte establecido de forma habitual (4 ng/ml) se indicaron 134 biopsias y se detectaron 28 cánceres (valor predictivo positivo 20,9%). Sin embargo al reducir el punto de corte a 3 ng/ml el número de biopsias indicadas ascendió a 189, detectando 34 cánceres (valor predictivo positivo 17,9%). El descenso en el rendimiento de la biopsia no fue significativo (OR=0,89). De los 6 tumores detectados al reducir el punto de corte, ninguno era palpable o visible (T1c), todos presentaron un score de Gleason menor de 7 y la mitad cumplían criterios de tumor clínicamente relevante.

CONCLUSIONES: La reducción del valor de PSA a 3 ng/ml como punto de corte para indicar una biopsia prostática ha supuesto un incremento en la tasa de detección del cáncer de próstata de un 21,4%, sin reducir significativamente el rendimiento de la biopsia. Por tanto, creemos que la inclusión del grupo de pacientes con PSA entre 3 y 3,9 ng/ml como candidatos a biopsiar es importante en un programa de screening precoz de cáncer de próstata.

ABSTRACT

OBJETIVE: In our study, we analyze the benefit of lowering the PSA cutoff point for which a prostate biopsy is indicated from 4 to 3 ng/ml.

MATERIALS AND METHODS: We have considered 4.278 individuals coming from a prostate cancer screening program. We studied 1.217 interventions in which PSA was determined, indicating the prostate biopsy with PSA ≥ 3 ng/ml. Digital rectal examination was never the indication for the biopsy. All biopsies were sextant and assisted by transrectal ultrasound. We compared the performance of the biopsy using 4 and 3 ng/ml as cut points.

RESULTS: Of the 1.217 interventions performed, 947 had PSA values lower than 3 ng/ml, 80 between 3 and 3.9 ng/ml and 190 over 4 ng/ml. A total of 189 patients (70% of these two last groups) underwent a prostate biopsy. With 4 ng/ml as the cut point, 134 biopsies were indicated, detecting 28 cancers (positive predictive value 20.9%). However 189 biopsies were indicated and 34 cancers detected by lowering the cut point to 3 ng/ml (positive predictive value 17,9%). The reduction in the biopsy performance was not statistically significant (OR=0,89). None of the 6 additional cancers detected was palpable or ecographically visible (T1c), all of them had a Gleason score under 7 and half of them could be considered clinically relevant.

CONCLUSIONS: Lowering PSA cutoff point from 4 to 3 ng/ml improved the detection rate in 21.4% not jeopardizing the biopsy performance. Therefore, we think that the group of patients with PSA between 3 and 3.9 ng/ml as candidates for prostate biopsy, should be included in screening programs.

Subvencionado beca FIS 99/0245. Miembro del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en EE.UU. y es la segunda causa de muerte por cáncer en varones por detrás del cáncer de pulmón¹. La detección y tratamiento precoces del cáncer de próstata continúa siendo un problema controvertido. El European Randomized Study for Screening for Prostate Cancer (ERSPC) nació en 1994 con el objetivo de demostrar que el screening del cáncer de próstata permite reducir la mortalidad por esta enfermedad²⁻⁵.

Tradicionalmente el valor de PSA establecido para indicar una biopsia prostática son los 4ng/ml. Sin embargo por debajo de este valor existe un número importante de tumores que no son detectados salvo que sean palpables o visibles mediante ECOTR (ECOTR).

Algunos investigadores han propuesto reducir este valor para aumentar la sensibilidad. No obstante esto conlleva un mayor número de biopsias realizadas^{2,4-8}. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el beneficio de reducir el punto de corte para indicar una biopsia prostática de 4 a 3 ng/ml, analizando el valor predictivo de dicho marcador, así como las características de los tumores detectados en este rango.

MATERIAL Y MÉTODOS

Partiendo de un conjunto de 4.278 varones incluidos en la rama española del ERSPC, se seleccionaron 1.217 actuaciones realizadas a partir de mayo de 1998, fecha en la que se estableció de modo uniforme en nuestro protocolo, el punto de corte de PSA sérico ≥ 3 ng/ml como única indicación de biopsia prostática. Todas las biopsias fueron sextantes y dirigidas mediante ECOTR.

TABLA I

CRITERIOS DE TUMOR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO DE EPSTEIN Y COLS.

Hallazgos patológicos preoperatorios	VPP (%)	VPN (%)
DPSA $\geq 0,1$ ng/ml/g ó hallazgos patológicos desfavorables en la biopsia* Y no tener una DPSA entre 0,1 y 0,5 ng/ml/g con cáncer en < 3 mm de uno de los cilindros (mínimo tres o más cilindros de cada lado)	95%	66%

*Hallazgos patológicos desfavorables son: cualquier Gleason 4 ó 5, tres o más cilindros afectados o bien cualquier cilindro afectado en más de un 50%.

Criterios de tumor clínicamente significativo de Epstein y cols. (Epstein J. I., Walsh P. C., Carmichael M., Brendler C. B.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA, Feb 2, 1994-vol 271, nº5: 368-374.).

Variables a estudio, recogida y análisis de datos: Se calcularon la sensibilidad y el valor predictivo positivo del PSA para la detección del cáncer de próstata tomando como punto de corte 4 y 3ng/ml. Además se analizaron las características clínico-patológicas de los tumores así detectados y su relevancia clínica, tomando como referencia los criterios de Epstein y cols.⁹ (Tabla I). El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de programas Office de Microsoft.

RESULTADOS

De las 1.217 actuaciones seleccionadas, un total de 947 presentaron valores de PSA inferiores a 3,0ng/ml, 80 entre 3,0 y 3,9ng/ml y 190 con 4,0 ng/ml o superior. De estos dos últimos grupos, en 189 (70%) de las actuaciones, los participantes aceptaron someterse a una biopsia prostática. En la Tabla II se ofrece el rendimiento (valor predictivo positivo) de las biopsias realizadas según el punto de corte de PSA.

Esto significa que el reducir el punto de corte ha significado un incremento del 21,4% en la detección de tumores, mientras que el rendimiento de la biopsia no descendió de manera significativa (odds ratio 0,89 para p=0,69).

En el rango de PSA entre 3,0 y 3,9ng/ml se indicaron 55 biopsias y se detectaron 6 cánceres (17,6% de todos los tumores encontrados). Es decir, se precisaron 9,1 biopsias para detectar 1 cáncer.

Ninguno de los tumores encontrados fue palpable ni visible mediante ECOTR (estadio clínico pT1c). Por lo tanto el valor predictivo positivo del TR y la ECOTR fue nulo en este rango de PSA.

TABLA II

DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA PARA PSA ≥3NG/ML Y PSA ≥4 NG/ML

Nivel de corte de PSA	Biopsias realizadas	Cánceres detectados	VPP (%)	Odds Ratio
PSA ≥3 ng/ml	189	34	17,9	0,89 (p=0,69)
PSA ≥4 ng/ml	134	28	20,9	

Todos presentaron un score de Gleason inferior a 7 y la mitad cumplían los criterios de tumor clínicamente relevante (Tabla III)².

DISCUSIÓN

Tradicionalmente se ha establecido que el punto de corte idóneo para investigar la posible existencia de un cáncer de próstata es un valor de PSA por encima de 4 ng/ml. Por debajo de dicha cifra, la tasa de detección y el valor predictivo positivo se reducen de manera inaceptable. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que en el rango de PSA entre 3 y 3,9 ng/ml existe un número importante de tumores clínicamente relevantes^{2,4-8}.

En un estudio de screening prospectivo y comparativo, Mettlin y cols. encontraron un 29,1% de cánceres palpables o visibles mediante ECOTR en rangos de PSA<4 ng/ml, siendo el 68% organoconfinados⁸. Catalona y cols. estudiaron una población de 914 varones mayores de 50 años con PSA entre 2,6 y 4 ng/ml con TR y ECOTR normal. De 332 sujetos que aceptaron someterse a biopsia prostática, 73 (VPP 22%) tenía cáncer y 42 (80,7%) de los 52 pacientes sometidos a cirugía tenían tumores patológicamente organoconfinados⁷.

Dentro del grupo de la ERSPC, los grupos de Schröder y Hugosson han informado recientemente sobre sus resultados en este rango de PSA²⁻⁴. El primero encontró en una población de 734 sujetos, 46 cánceres (6,2%) realizando 181 biopsias (VPP 25,4%) y el segundo informó sobre el hallazgo de 32 cánceres en una población de 660 varones (4,8%), de los cuales se sometieron a biopsia prostática 243 (VPP 13,2%).

En nuestro grupo encontramos 6 cánceres (17% de todos los tumores detectados) en 80 varones (tasa de detección 7,5%), aunque sólo se sometieron a biopsia prostática 55 de ellos (VPP 10,9%). Estos valores se acercan mucho a los Hugosson y Catalona, pero difieren ligeramente de los de Schröder, lo cual se debe probablemente a diferencias en las características poblacionales, ya que el diseño del estudio es similar en los tres grupos.

En este rango de PSA, el valor predictivo positivo del TR y de la ECOTR fue nulo en nuestro estudio, lo cual contrasta con el estudio de Mettlin y cols. en el cual, los únicos pacientes biopsiados fueron aquellos que presentaban un TR sospechoso o una zona hipoeocoica en la ECOTR. Estas diferencias se deben probablemente al amplio rango de PSA al que se refiere dicho estudio y al diferente desarrollo de las técnicas de screening.

TABLA III

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES DETECTADOS. PR: PROSTATECTOMÍA RADICAL, RXT: RADIOTERAPIA

Gleason Score	PSA	Tacto rectal	Insignificante	Tratamiento	pT	pN
6	3,6	normal	no	PR	T3c	No
6	3,9	normal	no	RXT		
6	3,2	normal	no	PR	T2c	NO
6	3,5	normal	si	Observación		
3	3,1	normal	si	Observación		
6	3	normal	si	RXT		

Se han diseñado esquemas de biopsias prostáticas extendidas (11 tomas)⁶ alcanzando una tasa de detección del 24,5%. Sin embargo, la mayor parte de los tumores clínicamente significativos (92%) habrían sido detectados mediante la realización de biopsias sextantes. Por ello, no creemos que tuviera impacto en nuestros resultados.

Se han realizado estimaciones sobre la repercusión en cuanto a la tasa de detección que tendría la realización de biopsias prostáticas en toda la población que se encuentra en este rango de PSA mediante un análisis de regresión logística^{1,6}. De realizarse una biopsia prostática a todos estos pacientes, como se hace actualmente para valores de PSA ≥ 4 ng/ml, la tasa de detección aumentaría al doble.

CONCLUSIONES

Hemos demostrado la existencia de un número importante de tumores clínicamente relevantes en el rango de PSA entre 3 y 3,9 ng/ml. Rebajar el punto de corte de 4 a 3 ng/ml para realizar una biopsia prostática no ha disminuido de forma significativa el rendimiento de la biopsia. Sin embargo, ha logrado un incremento en la detección de tumores del 21,4%. Por lo tanto, pensamos que se debería incluir este rango de PSA en cualquier programa de screening que se desarrolle en el futuro.

REFERENCIAS

1. GREENLEE RT., HILL-HARMON MB, MURRAYT., THUN M: *Cancer statistics* 2001; **51** (1): 15-75.
2. LODDING P, AUS G, BERGDAHL S, FROSING R, LILJA H, PIHL CG, HUGOSSON J: Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 1998; **159** (3): 899-903.
3. KRANSE P, BEEMSTERBOER P, RIETBERGEN J, HABBENA D, HUGOSSON J, SCHRÖDER FH: Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam Region). *The Prostate* 1999; **39**: 316-322.
4. SCHRÖDER FH, VAN DER CRUIJSEN-KOETER I, DE KONING HJ, VIS AN, HOEDEMAEKER RF, KRANSE R: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000; **163**: 806-812.
5. SCHRÖDER FH, WILDHAGEN MF, and the Rotterdam Study Group of the ESRPC.: Screening for prostate cancer: evidence and perspectives. *BJU International* 2001; **88**: 811-817.
6. BABAIAN RJ, JOHNSTON DA, NACCARATO W, AYALA A, BHADKAMKAR VA, FRITSCHE HA: The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml.: Relation to biopsy strategy. *J Urol*, 2001; **165**: 757-760.
7. CATALONA WJ, SMITH DS, ORNSTEIN DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. *JAMA*, 1977; **277** (18): 1.452-1.455.
8. METTLIN C, MURPHY GP, LEE F, LITTRUP PJ, CHESLEY A, BABAIAN R, BADALAMENT R, KANE RA, MOSTOFI FK: Characteristics of prostate cancers detected in multimodality early detection program. *Cancer* 1993; **72** (5): 1.701-1.708.
9. EPSTEIN JI, WALSH PC, CARMICHAEL M, BRENDLER CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*, 1994; **271** (5): 368-374.

Dr. J.M. Gómez de Vicente
Servicio de Urología
Hospital Universitario de Getafe
Ctra. Toledo km. 12,500, N. 401
28905 Getafe (Madrid)

(Trabajo recibido el 7 Febrero 2002)