



ORIGINAL

Beneficio de la realización de antígeno prostático específico total en pacientes con próstata grado III

Álvaro Shek Padilla^{a,*}, Adrián Ramiro Lopera Toro^b, Jaime Andrés Cajigas^c,
Hugo Escobar Araujo^d y José Gregorio Sánchez^d

^aResidente III Urología, Universidad Militar Nueva Granada-Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

^bResidente I, Universidad Militar Nueva Granada-Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

^cUrólogo Oncólogo, Clínica Marly, Bogotá, Colombia

^dUrólogo, Hospital Militar Central-Centro Policlínico del Olaya, Bogotá, Colombia

Recibido el 5 de julio de 2011; aceptado el 17 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Antígeno prostático específico;
Neoplasias de la próstata;
Enfermedades de la próstata;
Hiperplasia prostática

Resumen

Introducción: El antígeno prostático específico (PSA, del inglés *prostate specific antigen*) es un marcador bioquímico específico para patología prostática, pero no logra diferenciar entre tumores malignos, benignos o enfermedades inflamatorias de esta. El volumen prostático es un factor importante relacionado con el nivel de PSA, cáncer de próstata (CP) y patología benigna de la próstata. Se han realizado estudios sobre la relación entre niveles de PSA y tamaño prostático en los que se ha encontrado una relación directamente proporcional entre PSA y volumen glandular. Hasta el momento no contamos con investigaciones adecuadas que traten sobre la necesidad de biopsia prostática en pacientes con volumen prostático > 60 g que presentan PSA elevado. Con este trabajo queremos mostrar el beneficio de la realización de PSA total o no a pacientes con próstata grado III teniendo en cuenta que el porcentaje de patologías positivas para CP para este tipo de pacientes es cercano al 1%.

Materiales y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de una serie de pacientes tratados con adenomectomía transvesical de próstata, a quienes se realizó biopsia transrectal de próstata previa por PSA elevado, y a quienes se valoró y comparó los resultados de la patología de la biopsia y del espécimen quirúrgico. Se analizaron las tasas de éxito y las complicaciones de este procedimiento, así como los valores de PSA elevado y la patología de la adenomectomía transvesical de próstata.

Resultados: Tomando una población de 204 pacientes con PSA elevado, con próstata grado III, con set de biopsia prostática previo negativo, se realizó adenomectomía transvesical, evidenciándose que el 98,6% de los pacientes ($n = 201$) presentaron estudio histopatológico negativo para malignidad. Este estudio pone de manifiesto que la incidencia de CP se modifica con el volumen prostático, variando desde el 67,2% en volúmenes < 20 cc al 19,7% en próstatas > 60 cc. Nuestro

Diseño del estudio: de corte retrospectivo

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvaroshek@hotmail.com (Á. Shek Padilla).

estudio brinda una tasa del 98,5% de los pacientes que con PSA y volumen prostático aumentado presentaron negatividad para malignidad en el adenoma resecado.

Conclusiones: Los puntos de corte estándar de PSA no son adecuados para un correcto diagnóstico de CP. El volumen (hiperplasia prostática benigna) influye de manera determinante en sus cifras y en la utilidad de la prueba, por lo que es preciso disminuir el dintel en próstatas de menor tamaño e incrementarlo en las mayores, no justificándose la biopsia en glándulas por encima de 60 cc o grado III, con PSA < 10 ng/ml.

© 2011 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Prostate-specific antigen;
Prostatic neoplasms;
Prostatic diseases;
Prostatic hyperplasia

The real benefit of serum prostate specific antigen in patients with increased prostatic size

Abstract

Introduction: PSA is a specific biochemical marker for prostate disease, but is unable to differentiate between malignant tumors, benign or inflammatory diseases of the prostate. Prostate volume is an important factor related to the level of PSA, prostate cancer and benign prostate hyperplasia. There are studies of the relationship between PSA levels and prostate size in which a direct relationship between PSA and gland volume has been found. So far there are not sufficient studies that address the need for prostate biopsy in patients with prostate volume greater than 60 grs, and who have elevated PSA. In this paper we show the benefit of measuring total PSA on prostate cancer patients with Grade III prostate. The percentage of patients with positive disease is about 1%.

Materials and methods: A retrospective analysis was conducted on a series of patients treated with transvesical prostatectomy, and who underwent transrectal prostate biopsy due to high PSA values and we compared the pathology results of the biopsy with the pathology of the specimen. The success rates and complications of this procedure and the high PSA values, and the pathology of transvesical adenomectomy of the prostate.

Results: Taking a population of 204 patients with elevated PSA, with Prostate Grade III, with a previously negative prostate biopsy was performed by transvesical adenomectomy, showing that 98.6% of the patients (n:201) had negative histopathology for malignancy. This study shows that the incidence of prostate cancer is modified with prostate volume, ranging from 67.2% in volumes <20 cc to 19.7% in prostates >60 c.c.

Conclusions: The standard cutoffs of PSA are not suitable for a correct diagnosis of PC. The volume has a significant influence on their levels as well as the usefulness of the test. The cut-off threshold should be reduced in smaller prostates and increased for larger ones. A prostate gland biopsy is not justified in volumes >60 cc or grade III with PSA <10 ng/ml.

© 2011 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Con el objetivo de poder disminuir la mortalidad por cáncer de próstata (CP), se han desarrollado diferentes pruebas de tamizaje para la detección temprana de este, siendo el antígeno prostático específico (PSA, del inglés *prostate specific antigen*) una de ellas; el PSA es una proteína que se produce casi exclusivamente en el ámbito de los acinos prostáticos, la cual es un marcador órgano específico, pero no cáncer específico, lo que hace que este sea un marcador inespecífico, ya que puede verse aumentado en casos de hiperplasia prostática benigna (HPB)¹. Por lo tanto, consideramos importante dejar en evidencia la poca relación que tiene un PSA elevado en pacientes con próstata grado III para diagnóstico de CP.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de una serie de pacientes tratados con adenomectomía transvesical de próstata, quienes fueron llevados a biopsia transrectal de próstata previa por PSA elevado; dichos pacientes tenían próstatas aumentadas de tamaño por tacto rectal (> 60 g) y por lo tanto fueron candidatos a cirugía de próstata abierta. Los pacientes fueron operados en 2 instituciones de la ciudad de Bogotá, en un lapso de tiempo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2010, para un total de 350 pacientes, cumpliendo con los criterios de inclusión tan solo 204 pacientes (100%), que comprendían a pacientes masculinos con PSA elevado, con antecedente de adenomectomía transvesical con patología negativa para CP. Se excluyeron

pacientes con CP, aquellos que no aceptaron la realización de biopsia de próstata previa a cirugía, los que tuvieron imposibilidad de realizar el procedimiento por dificultades técnicas y pacientes sin antecedentes de biopsia transrectal de próstata.

Se analizó la relación entre PSA elevado y el resultado de la patología del espécimen quirúrgico, luego de la adenomectomía transvesical de próstata.

Resultados

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS versión 18. Las variables cuantitativas se presentaron como medias y desviación estándar, las cualitativas, como proporciones. Para las comparaciones, se utilizó una prueba t de Student, consideramos una distribución aproximada a la normal porque el tamaño de la muestra fue grande (> 50 pacientes), por lo tanto la significancia estadística se consideró con un valor $p < 0,05$.

La muestra total de pacientes fue de 204. A todos se les realizó adenomectomía transvesical. La edad promedio fue de 66,29 años (mínimo 41 y máximo 89 años). La media del PSA fue 10,17 ng/mL (desviación estándar 16,56; mínimo 0,49 y máximo 206). La media del volumen prostático fue de 82,88 cc (desviación estándar 32,99; mínimo 11 y máximo 261). Al 92,2% de los pacientes se les practicó una sola biopsia, al 5,4% se les realizaron 2 biopsias, al 2%, 3 biopsias, y al 0,5%, 4 biopsias. La biopsia fue negativa en todos los casos (tabla 1).

En el 91,2% de los pacientes se reportó el tacto rectal como normal. La clasificación por grados según tacto rectal mostró que el 75,5% de los pacientes eran grado III, el 24%, un grado II, y solo el 0,5% de los pacientes eran grado I. Del total de pacientes operados, hubo 3 (1,5%) que tuvieron un resultado de patología positivo para adenocarcinoma de próstata, 2 de los cuales tenían próstata grado III y uno grado II al tacto rectal. El 98,5% restante fueron negativas. Ninguno de los pacientes con patología positiva tuvo algún hallazgo en la biopsia previa.

Al hacer una comparación de medias a través de una prueba t de Student, el PSA entre el grupo de adenocarcinoma y el de patología normal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (diferencia de medias 11,58 ng/mL, intervalo de confianza 95%, 6,57 a 29,74, valor $p = 0,21$), tampoco al comparar el volumen prostático (diferencia de medias 8,93 cc, intervalo de confianza 95%, 29,05 a 46,91, valor $p = 0,64$).

Se encontró un coeficiente de correlación rho de Spearman débil (0,30) entre el volumen prostático y el PSA. Al clasificar los pacientes según el grado tras el tacto rectal, se encontró que la mediana del tamaño prostático en grado II fue de 62, y en el grado III de 83.

En los pacientes con próstata grado II, la media del volumen prostático fue de 68,27 cc y de PSA de 7,85 ng/mL. Para los pacientes con grado III, la media del volumen prostático fue de 88,07 cc y del PSA de 10,56 ng/mL. Al comparar las medias del grupo grado II con el grado III, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen prostático (prueba t = -3,686, valor $p < 0,0001$) pero no al comparar el PSA (prueba t = -1,045, valor $p = 0,297$) (tabla 2).

Tabla 1 Características de la población

Número total de pacientes	204
Edad promedio de los pacientes	66,29 años
Porcentaje de tactos rectales normales	91,2%
Porcentaje de próstatas GIII	75,5%
Porcentajes de próstatas GII	24%
Porcentaje de próstatas GI	0,5%
Promedio de valor de PSA	10,17 ng/ml
Promedio de volumen prostático	82,88 cc
Porcentaje de pacientes con 1 set biopsia	92,2%
Porcentaje de pacientes con 2 set biopsia	5,4%
Porcentaje de pacientes con 3 set de biopsias	2%
Porcentaje de pacientes con 4 set biopsias	0,5%
Número de pacientes con patología maligna	3 (1,5%)

PSA: antigen prostático específico.

Tabla 2 Diferencias entre próstatas grado II y III

Próstata GII		Próstata GIII	
Volumen prostático	Media de PSA	Volumen prostático	Media PSA
68,27 cc	7,85 ng/ml	88,07 cc	10,56 ng/ml

PSA: antigen prostático específico.

Análisis

El PSA, se identificó por primera vez a finales de los años setenta, es una glicoproteína con acción serinoproteasa, teniendo como función principal al sintetizarse en las células epiteliales luminales del tejido prostático, la lisis del coágulo seminal, el cual está unido por proteínas como semenogelina y fibronectina². Al ser el PSA una proteína órgano específica, no es marcador específico del CP, ya que este puede elevarse en patología prostática benigna y maligna².

La sensibilidad del PSA en pacientes con próstatas grado III ha sido tema de discusión a lo largo de los años, ya que la incidencia de CP se modifica con el volumen prostático, variando desde el 67,2% en volúmenes inferiores a 20 cc al 19,7% en próstatas > 50 cc³. En pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml y en las segundas biopsias se mantiene esta tendencia incluso con una frecuencia $< 10\%$ en glándulas > 50 cc y cercana al mismo en glándulas entre 40 y 50 cc^{3,4}. Diferentes estudios refieren una relación inversamente proporcional entre el volumen y la posibilidad de cáncer, siendo del 40% en próstatas < 20 g, y del 10% en próstatas > 80 cc, respectivamente^{5,6}.

La diferencia entre los porcentajes bajos de CP y altos volúmenes prostáticos sugiere que hay algo erróneo en el planteamiento de la biopsia. No parece lógico que más del 50% de pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml y próstata < 20 cc tengan un tumor en la biopsia, mientras que menos de un 9% lo tengan si su volumen es > 50 cc. Pueden plantearse 2 explicaciones: o el número de muestras es in-

suficiente en próstatas mayores o realmente estas tienen menos cáncer y el PSA deriva de la HPB que incrementa su tamaño⁷. Por lo tanto, la tendencia actual es al incremento del número de muestras en la biopsia prostática, dado que numerosos autores consideran insuficiente la biopsia por sextantes para el diagnóstico del cáncer en próstatas de mayor volumen.

El aumento del tamaño prostático por patología benigna se da a expensas de la zona transicional, mientras que la zona periférica mantiene un volumen similar⁷, por lo tanto, si los cilindros de tejido proceden puramente de la zona periférica, el porcentaje de tejido periférico obtenido será similar en una glándula de 20 cc que en una de 80 cc, reconociendo que en próstatas con gran adenoma puede ser difícil la obtención por vía transrectal de tejido exclusivamente periférico⁸. De ahí que pensemos que es más importante la localización que el número de muestras.

Es probable que las concentraciones séricas elevadas de PSA sean producto de alteraciones en la arquitectura celular de la glándula prostática, secundaria a la HPB⁹, donde sucede una pérdida de las membranas basales celulares, las cuales se encuentran indemnes en la glándula normal; pudiendo explicar esto la salida de mayor cantidad de PSA a la circulación, explicando el aumento de esta proteína en patologías benignas como la HPB¹⁰.

Según los resultados obtenidos en nuestro trabajo, la prueba t de Student demuestra que no hay una relación directa entre los niveles de PSA y el volumen prostático, con la probabilidad de tener un CP, lo cual queda demostrado con el valor negativo hacia la izquierda del intervalo de confianza que es del 95% para ambas variables, no demostrando una significancia estadística, por lo tanto ambos grupos, es decir, tanto los que tuvieron patología negativa como los que tuvieron patología positiva pueden considerarse similares.

De acuerdo con lo observado en nuestro estudio, no es necesario que los pacientes sean llevados a biopsia basándose en el hecho de tener un tacto rectal grado III o un PSA elevado; los pacientes deben ser individualizados.

Si consideramos lo mencionado por Catalona et al.¹¹ que consideran que en una densidad de antígeno prostático (DPSA) > 0,15 ng/ml/cc solo el 36% de pacientes tienen características favorables en la anatomía patológica definitiva, mientras que con valores por encima de 0,15, el 75% de pacientes tienen tumores de buen pronóstico (órgano confinados, Gleason < 7, < 10% de afectación glandular), podemos reconocer que en próstatas de pequeño volumen estamos diagnosticando tumores agresivos y de peor pronóstico con los puntos de corte estándar de 4 ng/ml, ya que la mayoría presentan densidades de antígeno prostático más altas y PSA L/T más bajos. Estos datos sugieren que es necesario abandonar los dinteles estrictos de PSA para ajustarlos individualmente, siendo el volumen uno de los factores primordiales para ello.

Contrariamente, en las próstatas más voluminosas el rendimiento es muy bajo, por lo que parecería más lógico no realizar biopsia con PSA por debajo de 10 ng/ml con volúmenes > 50 cc. Algo similar a lo reportado por Thompson et al.¹².

El tamaño prostático, de acuerdo con los hallazgos del tacto rectal, se convierte en una herramienta fundamental para el urólogo, pues le permite hacerse una idea del

volumen que esta pueda tener, lo cual generalmente está relacionado con el valor de PSA, pero no es una condición indispensable; esto último se corroboró en nuestro estudio al encontrarse un coeficiente de correlación Rho de Spearman débil (0,3) entre el volumen prostático y el PSA, pues mientras más alejado se encuentre del 1, menor es la correlación.

Finalmente, encontramos concordancia entre el volumen prostático y el tacto rectal, pues nuestro estudio deja ver que hay una diferencia estadísticamente significativa en próstatas grado II comparadas con próstatas grado III, lo cual nos reafirma en la idea de que el tacto rectal es una buena herramienta a la hora de hacer un estimado del tamaño prostático.

Nivel de evidencia

III.

Conclusiones

En esta serie de casos, donde se estudiaron 204 pacientes con PSA elevado y alto volumen prostático, encontramos que no hay una asociación directa entre la elevación del PSA y el resultado histopatológico de CP en especímenes prostáticos, luego de prostatectomía abierta; pudiendo así concluir que es poco beneficiosa la biopsia de próstata en este tipo de población urológica, pero se hace meritorio el seguimiento de este tipo de pacientes con PSA, teniendo en cuenta que sus valores son altos debido al gran volumen prostático.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pinsky PF, Kramer BS, Crawford ED, Grubb RL, Urban DA, Andriole GL, et al. Prostate Volume and Prostate-Specific Antigen Levels in Men Enrolled in a Large Screening Trial. *Urology*. 2006;68:352-6.
- Loeb S, Kettermann AH, Carter HB, Ferrucci L, Metter EJ, Walsh PC. Does Prostate Growth Confound Prostate Specific Antigen Velocity? Data From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Urology*. 2008;180:1314-7.
- Gjengstø P, Halvorsen OJ, Akslen LA, Frugård J, Høisaeter PA. Benign Growth of Different Prostate Zones in Aging Men with Slightly Elevated PSA in Whom Prostate Cancer has been Excluded: A Prospective Study of 510 patients. *Urology*. 2003;62:447-50.
- Campbell-Walsh. *Urology*. 10.^a ed. Philadelphia, PA, 2012.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and stage cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-8.

7. Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schröder FH, Roobol MJ. Prostate Cancer Incidence and Disease Specific Survival of Men with Initial Prostate Specific Antigen Less Then 3.0 ng/ml Who are Participating in ERSPC Rotterdam. European Urology. 2011;59:498-505.
8. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360:1310-9.
9. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol. 2009;56:584-91.
10. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. BMJ. 2010;341:c4521.
11. Catalona, William. Can Prostate Specific Antigen Velocity Thresholds Decrease Insignificant Prostate Cancer Detection. The Journal of Urology. 2010;183:112-7.
12. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2009;27:456-64.