

Evaluación del antígeno específico prostático (PSA) ajustado al volumen de la zona transicional en la detección del cáncer de próstata

J. Jara Rascón, D. Subirá Ríos, E. Lledó García, J.I. Martínez Salamanca, I. Moncada Iribarren, C. Hernández Fernández

Servicio de Urología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Actas Urol Esp 2005; 29 (5): 485-492

RESUMEN

EVALUACIÓN DEL ANTÍGENO ESPECÍFICO PROSTÁTICO (PSA) AJUSTADO AL VOLUMEN DE LA ZONA TRANSICIONAL EN LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Objetivo: Establecer si el PSA ajustado al volumen de la zona transicional (PSA-ZT) se puede considerar como una variable predictora de cáncer con mejor especificidad o no que el PSA, el PSA densidad (PSAD) o el cociente PSA libre/total.

Material y métodos: Se analizan de modo prospectivo los datos de 706 pacientes sometidos a biopsia prostática sextante ecodirigida por sospecha de cáncer prostático. El rango de PSA estudiado se situó entre 4-20 ng/ml. La determinación del PSA-ZT fue calculado dividiendo el valor del PSA entre el volumen de la zona transicional aplicando la fórmula del elipsoide y la comparación de resultados obtenidos en la detección de cáncer fue realizada mediante el análisis de curvas ROC para cada una de las variables PSA-relacionadas analizadas.

Resultados: Del total de pacientes incluidos, en 199 casos (28,2%) se detectó cáncer prostático. El análisis mediante curvas ROC mostró que el PSA-ZT y el PSAD fueron mejores predictores de cáncer que el PSA libre/total y el PSA ($p < 0,0001$). El punto de corte del PSA-ZT de 0,18 ng/ml/cc fue considerado como óptimo, logrando una sensibilidad del 95% y una especificidad del 27%. Para esta misma sensibilidad, el PSA, el PSAD y el PSA libre/total sólo obtuvieron una especificidad del 5, 9 y 16% respectivamente. Las áreas bajo la curva obtenidas para el PSA, el cociente PSA libre/total, el PSAD y el PSA-ZT fueron 0,539, 0,612, 0,694 y 0,722 respectivamente.

Conclusiones: El PSA-ZT en la muestra estudiada apareció como una variable con mejor especificidad diagnóstica que el PSA, el PSAD y el PSA libre/total para una misma sensibilidad del 95%, lo que podría justificar su utilización en la práctica clínica reduciendo el número de biopsias innecesarias realizadas.

Palabras clave: Cáncer prostático. Antígeno específico prostático. Zona transicional.

ABSTRACT

EVALUATION OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) ADJUSTED TO TRANSITION ZONE IN PROSTATIC CANCER DETECTION

Objective: To investigate if PSA adjusted to transition zone (PSA-TZ) can be considered as a predictor parameter of cancer with better specificity or not than PSA, PSA density (PSAD) or PSA free/total ratio.

Material and methods: Data of 706 patients with sextant prostatic biopsies are analyzed in prospective way because of prostatic cancer suspicion. Range of PSA was between 4 to 20 ng/ml. Determination of PSA-TZ was calculated by dividing the PSA value by the volume of the transition zone of the prostate applying the ellipsoid formula and comparison of obtained results in detection of cancer was performed by ROC curves analysis for each one of PSA-related parameters.

Results: Of the total group of patients, in 199 cases (28.2%) prostatic cancer was detected. Analysis by ROC curves demonstrated that PSA-TZ and PSAD were better predictors of cancer than PSA free/total ratio and PSA ($p < 0.0001$). The cutoff value of PSA-TZ of 0.18 ng/ml/cc was considered as the best, obtaining a 95% sensitivity and a 27% specificity. For this sensitivity, PSA, PSAD and PSA free/total ratio only obtained 5, 9 and 16% specificity respectively. Areas under curve (AUC) obtained for PSA, PSA free/total ratio, PSAD and PSA-TZ were 0.539, 0.612, 0.694 and 0.722 respectively.

Conclusions: PSA-TZ in the studied population was a parameter with better diagnostic specificity than PSA, PSAD and PSA free/total ratio for the same 95% sensitivity. This would justify its utility in clinical practice reducing the number of unnecessary biopsies.

Key words: Prostatic cancer. Prostate specific antigen. Transition zone.

El PSA, utilizado como marcador tumoral por encima del valor de 4 ng/ml, es capaz de facilitar una tasa de detección de cáncer usualmente oscilante entre un 25-50% según cual sea el rango de PSA de la muestra poblacional estudiada¹. Sin embargo, en el rango entre 4-20 ng/ml sigue existiendo un gran solapamiento entre los valores ocasionados por la presencia de cáncer prostático y los debidos al desarrollo de una hiperplasia benigna prostática, ocasionándose un alto número de biopsias con resultado negativo con los consiguientes costes y morbilidad para estos pacientes.

Debido a ello se han diseñado diversas estrategias intentando mejorar la especificidad de este parámetro predictor del cáncer de próstata, entre las que se encontrarían la densidad del PSA (PSAD) y el cociente PSA libre/total. Introducido más recientemente, el PSA ajustado al volumen de la zona transicional (PSA-ZT) se puede considerar como una evolución del concepto del PSAD, ya que también se basa en la idea de relacionar el PSA con el volumen de la glándula prostática pero no de forma global. Esta nueva determinación está basada en el concepto de que la HPB se debe casi de forma exclusiva a la hiperplasia de la zona transicional de la próstata, que sería por tanto la zona más responsable de la mayor producción de PSA en condiciones de benignidad². Además, la hiperplasia de las zonas periférica y central es un hallazgo infrecuente y, por consiguiente, la producción de PSA por estas glándulas externas debe ser bastante constante. Así, las modificaciones que acompañan a la HPB deben obedecer casi exclusivamente a trastornos en los elementos glandulares internos de la zona de transición.

En base a esto, se podría suponer que la medición del PSA en relación únicamente al volumen de la zona transicional, (de modo similar a la determinación del PSA libre que es secretado principalmente por el tejido hiperplásico benigno) puede ser un parámetro útil para discriminar si la elevación del PSA total en un paciente determinado puede ser explicable por la cantidad de hiperplasia presente o, por el contrario, excede a lo que sería esperable por ese motivo y, por tanto, es más probable que se deba a la existencia de un cáncer aún no diagnosticado, lo que constituye el objetivo de este estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de carácter prospectivo lográndose incluir 706 pacientes con sospecha de cáncer prostático que presentaban un PSA entre 4-20 ng/ml descartándose previamente todos aquellos en los que se pensó que la cifra de PSA podía no representar el valor basal por instrumentación, infección o tratamientos hormonales previos.

La cuantificación de PSA total en el suero de los pacientes fue obtenida en todos los casos antes de la realización de la biopsia analizando la muestra obtenida mediante un método inmunométrico equimolar de quimioluminiscencia (Immulite 2000 PSA, *Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, USA). La fracción PSA libre/total fue analizada de modo similar mediante el correspondiente ensayo secuencial inmunométrico (Immulite 200 free PSA), con conservación de las muestras a la misma temperatura y durante el mismo tiempo requerido para el análisis del PSA total.

La ecografía transrectal de la próstata fue realizada usando un ecógrafo tipo *Diagnostic Ultrasound System Brüel & Kjaer* modelo 3535 con un transductor transrectal multiplanar de 7 MHz con canal de biopsia integrado tipo 8551. Antes de la realización de esta prueba diagnóstica se pautó profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg V.O. en dos tomas, la primera 2 horas antes de la punción y la segunda 12 horas después. Se evaluó la imagen obtenida de la próstata en los planos transversal y sagital con el paciente en posición de decúbito lateral.

El volumen prostático fue determinado, mediante el software integrado del ecógrafo, con la fórmula del elipsoide. La anchura (diámetro transversal) y la altura (diámetro anteroposterior) fueron medias en el plano transversal en la posición correspondiente a sus mayores dimensiones. La longitud (diámetro cefalocaudal) fue determinada en el plano sagital midiendo el eje de la línea media desde la base hasta el ápex prostático. El volumen de la zona transicional fue medido también utilizando la misma fórmula del elipsoide y en los mismos planos que el volumen prostático total. El diámetro transversal de esta zona transicional pudo ser determinado en la mayor parte de los casos delimitándolo gracias al halo de tejido fibroso hiperecoico, claramente

visible ecográficamente, que rodea al adenoma, mostrándose en otros casos esta delimitación como un halo hipoeoico. El diámetro anteroposterior de la zona transicional desde la porción interna de la cápsula más alejada del transductor transrectal hasta su límite más cercano con la zona periférica. El diámetro cefalocaudal de la zona transicional fue medido en el plano longitudinal desde el cuello vesical hasta su límite visible a nivel del verumontanum. El PSAD, expresado en ng/ml/cc, fue calculado dividiendo el PSA total entre el volumen prostático hallado. El PSA-ZT fue definido como el PSA dividido por el volumen de la zona transicional y expresado en las mismas unidades que el PSAD.

En todos los pacientes las biopsias prostáticas ecodirigidas fueron obtenidas mediante el método propuesto por Hodge³ con realización de biopsias sextantes randomizadas en la zona periférica de la próstata utilizando para ello una aguja de punción automática y una aguja de calibre 18-gauge a través del canal de biopsia. Todas las muestras incluidas en este estudio obtuvieron un diagnóstico histopatológico concluyente.

El análisis estadístico de los datos encontrados en los casos de cáncer frente a los de diagnóstico de benignidad fue realizado utilizando la chi cuadrado, el test de la t de Student y la prueba de Mann-Whitney según los tipos de variables comparadas. Las variables cuantitativas fueron estudiadas mediante análisis univariantes de regresión logística. Para cada determinación PSA-relacionada, valorando el tamaño prostático y el rango de PSA, se valoró por separado la sensibilidad y la especificidad de diferentes puntos de corte. Adicionalmente se calcularon también los valores predictivos positivos de cada variable estudiada con sus respectivos intervalos de confianza al 95% en cada prueba diagnóstica por separado. El potencial discriminatorio de estas variables predictoras para los resultados de la biopsia de benignidad o malignidad fue evaluado usando curvas de rendimiento diagnóstico, habitualmente denominadas curvas ROC (*receiver operating characteristic*). La significación estadística de las diferencias en el área bajo diferentes curvas fue calculada según el método del test de Hanley-McNeil⁴ y se compararon las diferencias encontradas entre las diferentes áreas bajo la

curva de cada una de las variables PSA-relacionadas en relación a la presencia de cáncer considerando $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. El procesamiento y elaboración de datos fue realizado utilizando el programa estadístico SPSS versión 10,0 para Windows.

RESULTADOS

En el total de pacientes incluidos, la media de edad fue de $67,7 \pm 6,8$ años con un rango de 48-88 años, encontrándose un tacto rectal sospechoso de malignidad en el 20% (141/706 casos). El 61% (431/706) de los pacientes presentaron un PSA entre 4-10 ng/ml y se detectó cáncer globalmente en 199 casos (28,2%). El volumen prostático medio de los 706 pacientes incluidos fue de $53,57 \pm 25,33$ cc (desviación típica) con un rango de 11,9-150,0 cc. Respecto al volumen de la ZT, recogido en 249 casos, lo que supone un 35,2 % del total, la media resultante fue de $33,13 \pm 29$ cc (rango 4,70-115,30 cc). La determinación del cociente PSA libre/total fue aportada en 293 casos.

Los valores estadísticos descriptivos para el PSA, el cociente PSA libre/total, el PSAD y el PSA-ZT se muestran en la Tabla 1. Cuando se evaluó la muestra total de todos los sujetos incluidos, el valor medio para el PSA fue estadísticamente considerado igual entre los pacientes con cáncer (10,3 ng/ml) que en aquellos sin cáncer (9,8 ng/ml). Asimismo, el valor medio obtenido para el cociente PSA libre/total fue mayor entre los pacientes con ausencia de cáncer (16,0%) y más bajo entre los diagnosticados de cáncer prostático (13,8%). El análisis de esta variable reflejó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de los pacientes con cáncer y los no diagnosticados de cáncer en la biopsia ($p = 0,01$). El test de Mann-Whitney indicó que las diferencias en las medianas del PSAD y del PSA-ZT entre los pacientes con cáncer y aquellos sin cáncer presente en la biopsia fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Al ser asimétrica la distribución de estas dos variables, se usó la mediana como medida de comparación ya que se consideró que la media en este caso no podía ser considerada como la mejor medida de centralización.

Tabla 1

Estadística descriptiva del PSA y parámetros PSA-relacionados en el grupo total de pacientes (PSA 4-20 ng/ml)

	Benigna	Cáncer	Valor p*
PSA total (ng/ml)			
Media	9,83	10,30	0,20
Mediana	8,50	9,20	
Desv tip.	4,35	4,30	
IC 95%	9,45-10,21	9,7-10,90	
PSA libre/total (%)			
Media	16,00	13,88	0,01
Mediana	15,45	12,70	
Desv tip.	6,14	6,04	
IC 95%	15,18-16,83	12,49-15,27	
PSAD (ng/ml/cc)			
Media	0,19	0,28	
Mediana	0,15	0,23	<0,0001
Desv tip.	0,14	0,18	
IC 95%	0,18-0,21	0,26-0,31	
PSA-ZT (ng/ml/cc)			
Media	0,33	0,56	
Mediana	0,27	0,41	<0,0001
Desv tip.			
IC 95%	0,29-0,37	0,46-0,67	

* t de Student comparando valores de medias entre casos con y sin cáncer.

+ Prueba de Mann-Whitney comparando medianas entre casos con y sin cáncer.

IC 95% = Intervalo de confianza del 95% de las medias.

Para evaluar el rendimiento diagnóstico del PSA-ZT comparado con el PSA y el resto de parámetros PSA-relacionados, se realizaron curvas ROC tanto para el PSA total como para cada uno de los parámetros PSA-relacionados con la finalidad de comparar entre sí el área bajo la curva de cada variable y obtener el punto de corte óptimo para cada una de estas variables estudiadas así como la sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte, intentando averiguar qué parámetros podrían tener mayor aplicación en la detección de cáncer. Las áreas bajo la curva obtenidas para el PSA total, el cociente PSA libre/total, el PSAD y el PSA-ZT fueron 0,539, 0,612, 0,694 y 0,722 respectivamente (Figs. 1 y 2). Al comparar estos valores entre sí utilizando el test de McNeil y considerando $p < 0,05$ como estadísticamente significativo, se encontró una diferencia significativa entre el PSA y las variables PSA-ZT y PSAD ($p < 0,0001$). No hubo en cambio diferencias significativas entre PSAD y PSA-ZT ni entre PSA-ZT y PSA libre/total. ($p < 0,08$) ni tampoco entre PSAD y PSA libre/total ($p < 0,10$).

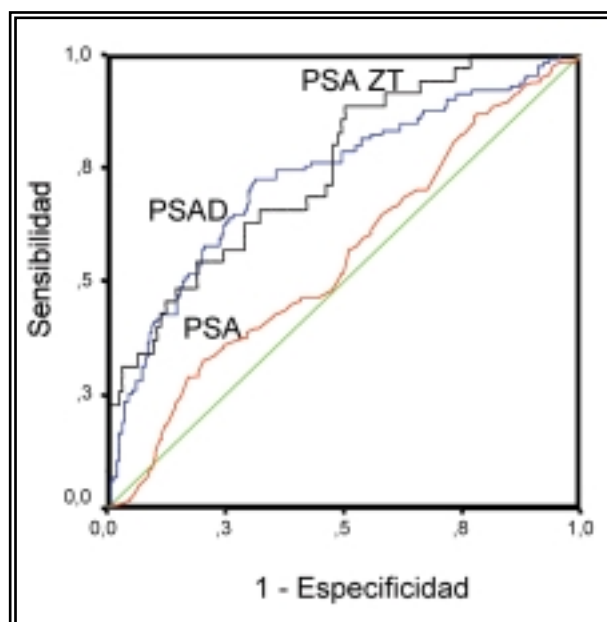


FIGURA 1. Curvas ROC obtenidas para el PSA-ZT, el PSAD y el PSA total de los pacientes estudiados. Las áreas bajo la curva fueron 0.722, 0.694 y 0.539 respectivamente.

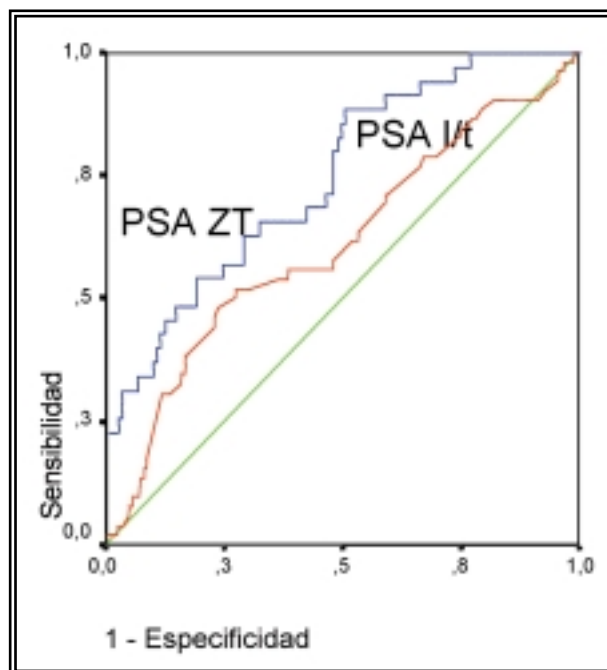


FIGURA 2. Curvas ROC obtenidas para el PSA-ZT y el PSA libre/total de los pacientes estudiados. Las áreas bajo la curva fueron 0.722 y 0.612 respectivamente.

La Tabla 2 muestran la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para diagnosticar el cáncer prostático del PSA, el cociente PSA libre/total, el PSAD y el PSA-ZT para diferentes puntos de corte. Cuando se incluyeron todos los

Tabla 2

Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo calculados para diferentes puntos de corte de PSA, PSA libre/total, PSAD y PSA-ZT en el grupo total

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)
PSA (ng/ml) mayor de:			
4,0	100	0	28
5,0	95	9	28
6,0	81	22	29
7,0	71	33	29
8,0	64	44	30
9,0	52	56	31
PSA libre/total (%) menor de:			
30	98	4	25
25	93	6	25
20	88	22	27
15	61	51	29
10	32	84	40
PSAD (ng/ml/cc) mayor de:			
0,10	95	16	30
0,15	82	45	37
0,20	61	68	42
0,25	45	79	45
0,30	34	86	48
0,35	25	91	51
PSA-ZT (ng/ml/ cc) mayor de:			
0,10	100	4	25
0,15	100	12	27
0,20	91	33	31
0,25	80	46	33
0,30	75	56	35
0,35	64	67	38

sujetos, los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos para el PSA \geq 4 ng/ml fueron 100% y 0% respectivamente. El PSA pareció adquirir una mejor especificidad (56%) en el valor de punto de corte de 9 ng/ml pero con una sensibilidad de sólo el 52%. El análisis del PSA libre/total mostró un aparente punto de corte óptimo en 25% con una sensibilidad del 93%, perdiendo sólo el 7% de los cánceres, pero con una especificidad de sólo el 6%. El PSAD en el estandarizado punto de corte de 0,15 ng/ml/cc obtuvo una sensibilidad del 82% y una especificidad del 45%. Un valor de PSA-ZT de 0,20 ng/ml/cc detectó un 91% de cánceres y redujo el número de biopsias innecesarias al 33%.

Cuando se hallaron los puntos de corte para mantener un 95% de sensibilidad, la especificidad para todos los parámetros PSA-relacionados se redujo de modo marcado respecto a los valores previamente mencionados. Tal como se muestra en la Tabla 3, El punto de corte del PSA-ZT de

0,18 ng/ml/cc fue considerado como óptimo, logrando una sensibilidad del 95% y una especificidad del 27%. Para esta misma sensibilidad, el PSA, el PSAD y el PSA libre/total sólo obtuvieron una especificidad del 5, 9 y 16% respectivamente. En el grupo de pacientes con PSA en el rango de 4-10 ng/ml, para un 95% de sensibilidad en la detección de cáncer, la especificidad del PSA-ZT también fue significativamente mejor que la encontrada para todos los demás parámetros evaluados ($p < 0,001$, test de McNeil). Un valor de PSA-ZT del 0,17 ng/ml/cc logró un 95% de sensibilidad para detectar el cáncer evitando un 27% de biopsias innecesarias.

DISCUSIÓN

La mayor parte de la secreción prostática de PSA que se vierte al suero sanguíneo procede de la zona transicional² y la HPB se origina casi exclusivamente también a expensas de esa misma zona transicional. En base a estos datos,

Tabla 3

Especificidad para detectar el cáncer prostático para cada una de las variables PSA-relacionadas analizadas

Variable	Nº pacientes	Punto de corte 95% Sensibilidad	% correspondiente Especificidad
En el grupo total de pacientes			
PSA (4-20)	706	5,0 ng/ml	9%
PSA libre/total	293	26%	5%
PSAD	706	0,10 ng/ml/cc	16%
PSA-ZT	249	0,18 ng/ml/cc	27%
En el subgrupo con PSA 4-10 ng/ml			
PSA (4-10)	431	4,7 ng/ml	7%
PSA libre/total	213	26%	5%
PSAD	431	0,09 ng/ml/cc	12%
PSA-ZT	156	0,17 ng/ml/cc	27%

Kalish et al.⁵ introdujeron el concepto de "PSA ajustado al volumen de la zona transicional" a partir de un estudio realizado sobre 59 pacientes con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml en el que se biopsiaron áreas ecográficamente sospechosas de cáncer encontrando que el PSA-ZT resultaba ser más adecuado como factor predictor de cáncer que el PSAD correspondiente al volumen total de la glándula prostática. Desde entonces se han llevado a cabo diversos estudios clínicos⁶⁻⁸ intentando clarificar la validez de este nuevo parámetro en la población diana del cáncer de próstata, sobre todo en los casos en los que es más difícil diferenciar esta entidad de la condición de HPB debido a la superposición de niveles de PSA equiparables entre estas dos entidades patológicas.

En el presente estudio, se han comparado prospectivamente diversos parámetros relacionados con el PSA (PSAD, PSA libre/total, PSA-ZT) que intentan mejorar la rentabilidad del PSA total como una herramienta diagnóstica para incrementar su sensibilidad y especificidad. Para ello, se han incluido todos los pacientes que, por presentar un PSA entre 4 y 20 ng/ml, requirieron ser estudiados mediante ecografía transrectal y biopsia prostática pudiendo ser recogidos sus datos por un urólogo con amplia experiencia en valoración ecográfica.

Como se puede deducir de los resultados obtenidos, la determinación del PSAZT subraya la importancia de tener en cuenta el volumen de la ZT al interpretar el valor del PSA total. Por encima de un punto de corte de 0,20 para el PSA-ZT, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 33%, parece improbable que la elevación de

PSA se deba únicamente a la HPB y, por tanto, se debe sospechar la presencia de cáncer aún no diagnosticado. El valor de punto de corte de 0,35 ng/ml/cc previamente referido por otros autores^{9,10} como válido para discriminar entre pacientes con/sin cáncer de próstata no ha sido confirmado en este nuevo estudio ya que sólo permitió obtener una sensibilidad del 64% en el grupo total de la muestra, perdiendo así un 36% de cánceres no diagnosticados. Con un área bajo la curva ROC de 0,722 el PSA-ZT claramente mostró una mejor sensibilidad y especificidad que la obtenida con el PSA o el PSA libre/total, siendo el valor obtenido similar al encontrado con la medición del PSAD. Así, en la serie estudiada, utilizando un punto de corte de PSA-ZT de 0,18 se obtuvo una sensibilidad del 95% y una especificidad del 27%. Con esta medición, por tanto, se hubieran perdido para el diagnóstico un 5% de cánceres, lo que se podría considerar aceptable desde un punto de vista clínico.

De modo similar, en base a los datos del presente trabajo, en los casos con PSA entre 4 y 10 ng/ml cuando se considera la obtención de un 95% de sensibilidad como el estándar de referencia que se debe conseguir con una prueba diagnóstica de este tipo¹¹, el punto de corte del PSA-ZT en los casos con PSA entre 4 y 10 ng/ml, debería ser de 0,17. En este rango de PSA, para alcanzar un 95% de sensibilidad utilizando el PSAD con un punto de corte de 0,09, tal como se desprende de este estudio, habría sido preciso realizar un 88 % de biopsias innecesarias y utilizando un cociente de PSA libre/total del 26%, un 95% de biopsias innecesarias. En cambio, esta

cifra habría disminuido a un 73% de biopsias al utilizar la cuantificación del PSA-ZT manteniendo la misma sensibilidad del 95% mencionada previamente.

Otros autores también han encontrado una baja especificidad para el cociente PSA libre/total que pone de manifiesto las limitaciones de esta determinación analítica cuyo punto de corte óptimo no acaba de estar definido claramente después de diez años desde el primer artículo que postulaba su aplicación en la práctica clínica, oscilando las cifras de referencia propuestas entre 15% y 0,30%^{12,13}. Así, Angulo et al.¹⁴ encuentra que si se sitúa el punto de corte del PSA libre/total en 33%, se detectarán la casi totalidad de las neoplasias (98%) pero se ahorrarán solamente un 9% de biopsias. De modo similar, Brawer et al.¹⁵ refieren hallar, en el rango de PSA de 4-10 ng/ml, una especificidad del PSA libre/total sólo de 11.4% para una aceptable sensibilidad del 95% y Klee et al.¹⁶, dividiendo a los pacientes según grupos de edad, concluyen que el cociente PSA libre/total, en su serie, no aporta ventajas suficientes sobre el PSA total en la ecuación coste/beneficio.

Respecto a la utilización del PSA-ZT en el rango de PSA entre 4 y 10 ng/ml., Creasy et al.¹⁰ encontraron que la utilización del PSA-ZT podía disminuir el número de biopsias innecesarias al 38% perdiendo sólo un 7,5% de los cánceres. Detectar el 97% de los cánceres en esa serie hubiera disminuido el número de biopsias innecesarias al 22%. Horninger et al.¹⁷ mostraron en su serie que, detectando el 100% de las lesiones prostáticas neoplásicas, el PSA-ZT fue capaz de evitar el 18% de las biopsias innecesarias. Maeda et al.¹⁸ confirmaron que el PSA-ZT podía ser más específico que el PSAD en 94 pacientes con síntomas prostáticos con un tacto rectal normal en el rango de PSA considerado previamente como "zona gris". En contraste con esto, Gohji et al.¹⁹ no encontraron un mejor valor predictivo de cáncer para el PSA-ZT al compararlo con el PSAD. Sin embargo, las conclusiones de estos últimos autores se basaron en una serie muy pequeña ya que solo fueron detectados 12 cánceres en 134 hombres a los que se pudo medir el volumen de la ZT prostática. En el presente estudio, la tasa de detección de cáncer fue del 26,5% en los casos con PSA entre 4 y 10 ng/ml.

Por otra parte, son relativamente escasos los trabajos publicados sobre la utilidad de los parámetros relacionados con el PSA cuando el nivel de PSA total se sitúa por encima de 10 ng/ml²⁰. En el presente estudio se ha recogido también la valoración de estos parámetros en el rango de 4-20 ng/ml encontrando que, si bien no existió diferencia entre los valores medios de PSA encontrados entre los casos con y sin cáncer, sí apareció un valor medio de PSA libre/total significativamente más bajo en los casos con cáncer ($p = 0,01$) siendo este porcentaje de 13,8% frente al 16% observado en los casos de patología benigna. Asimismo, se obtuvieron también diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de PSAD y PSA-ZT entre los pacientes con y sin cáncer prostático. Por otra parte, en el rango de PSA de 4-20 ng/ml, el punto de corte del PSA-ZT de 0,18 ng/ml/cc obtuvo un 95% de sensibilidad y un 27% de especificidad mientras que los puntos de corte del PSA, PSA libre/total y PSAD capaces de lograr una sensibilidad del 95% sólo obtuvieron una especificidad inferior situada en 9, 5 y 16% respectivamente.

En nuestro país, el valor del PSA-ZT frente al PSAD ha sido también estudiado por Martínez-Jabaloyas et al.²¹, mostrando el PSA-ZT mediante el análisis de curvas ROC en ese estudio un área bajo la curva mayor que el PSA ($p < 0,05$) pero similar a la obtenida para el PSAD, siendo, según estos autores, los puntos de corte con mayor eficiencia diagnóstica para el PSAD 0,17 (sensibilidad 71,4% y especificidad 55,7%) y para el PSA-ZT 0,41 (sensibilidad 70% y especificidad 61,5%). Sin embargo, fue el punto de corte de 0,25 ng/ml/cc el valor capaz de diagnosticar el 90% de los cánceres de esa muestra, con lo que en este caso se evitarían el 26% de las biopsias. Por otra parte, respecto al PSAD para lograr una sensibilidad del 90% se debió reducir el umbral habitualmente recomendado de 0,15 a 0,11 concluyéndose en dicho trabajo que la rentabilidad del PSA-ZT obtenida no era suficiente, aunque PSAD y PSA-ZT mejoraron el rendimiento diagnóstico del PSA total de modo clínicamente relevante.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado, se puede concluir que el PSA-ZT aparece como una variable claramente eficiente en la muestra estudiada y también en la mayor parte de los estudios publicados. La limitación que encuentra su apli-

abilidad a la práctica clínica parece provenir principalmente de la dificultad en hacer partícipe al paciente de la toma de decisiones ya que su valor no será conocido hasta el momento en que ya se ha realizado la ecografía transrectal, justo antes de realizar o no las biopsias ecodirigidas. Por ello, se considera que su papel puede quedar circunscrito de modo más claro a la decisión sobre rebiopsiar o no en aquellos casos que se ha obtenido un primer resultado de biopsia negativo.

Otro posible problema asociado con el uso del PSA-ZT, tal como ya se ha apuntado previamente, se encuentra relacionado con la reproducibilidad de la medición ecográfica de la ZT. Se ha publicado que la medición del volumen de la ZT es adecuada y reproducible²². Sin embargo, todas las mediciones ecográficas transrectales son operador-dependientes y, por tanto, sujetas a una posible variabilidad. Debido a que la medición del volumen de la ZT no suele ser medido rutinariamente por los urólogos que realizan ecografía transrectal, la aplicabilidad de esta medición a la práctica clínica debe ser entendida como dependiente de la experiencia de la persona que realice la ecografía.

Agradecimientos

A la Dra. Dolores Vigil Escribano y a Jose María Bellón Cano del Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad por su inestimable y desinteresada ayuda en el procesamiento estadístico de los datos de este estudio.

REFERENCIAS

1. Brawer MK, Kirby R. Antígeno específico prostático. Fast Facts. Ed J&C Ediciones médicas SL. Barcelona. 2001.
2. Hammerer PG, Mcneal J, Stamey TA. Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol* 1995;153:111-114.
3. Hodge KK, Mcneal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-75.
4. Hanley JA, Mcneil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-843.
5. Kalish J, Cooner W, Graham S. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-606.
6. Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4 ng/ml. *Eur Urol* 2004;45:92-97.
7. Kikuchi E, Nakashima J, Ishibashi M. Prostate specific antigen adjusted for transition zone volume. The most powerful method for detecting prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89:842-849.
8. Scaletsky R, Ferreira M, Koff WJ. PSA density of the transition zone and early detection of prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2002;5(suppl 1):S29.
9. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schuman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer detection. *J Urol* 1997;157:1315-1321.
10. Creasy T, Lesna M, Rundle D, Bramble J, Morley R. Central gland PSA density. A more sensitive tool for the diagnosis of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997, part 2;157:55(abstract 209).
11. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwic PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:5-12.
12. Moon DG, Lee JG, Kim JJ, Koh SK, CHEON J. The influence of prostate volume on the prostate specific antigen (PSA) level adjusted for the transition zone volume and free-to-total PSA ratio: a prospective study. *BJU International*. 2000;86:670-674.
13. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, et al. Optimal predictors of prostate cancer in repeat prostate biopsy: a prospective study in 1,051 men. *J Urol* 2000;163:1144-1148.
14. Angulo J, Gaspar MJ: Formas moleculares del antígeno prostático específico y predicción de cáncer en la biopsia: valores totales y ajustados según el volumen prostático. *Rev Urol* 2004;5(1):14-22.
15. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372-378.
16. Klee GG, Lerner SE, Jacobsen SJ, et al. Predictive power of free:total PSA ratio is not superior to total PSA in the diagnosis of prostate cancer in the community setting. *J Urol* 1996;155:371A.
17. Horninger W, Reissigl A, Klockler H, Holtl L, Fink K, Bartsch G. Improvement of early detection of prostate cancer by using PSA transitional zone density (PSA-TZ density) and percent free PSA in addition to total PSA levels. *J Urol* 1997;part 2,157:116 (abstract 454).
18. Maeda H, Ishitoya S, Maekawa Y, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1997, part 2;157:58 (abstract 219).
19. Gohji K, Nomi M, Egawa S, et al. Detection of prostatic carcinoma using prostate specific antigen, its density, and the density of the transition zone in Japanese men with intermediate serum prostate specific antigen concentrations. *Cancer* 1997;79:1969-1976.
20. Vashi AR, Wojno KJ, Vessella RL, et al. Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free PSA in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997;49:19-27.
21. Martínez-Jabaloyas JM, García F, Villamón R, Pastor F, Gil M, García F. Valor de la densidad del antígeno prostático específico y de la densidad del antígeno prostático específico de la zona transicional en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 2003;27:442-449.
22. Zlotta AR, Djavan B, Roumerguere T, Marberger M, Schulman CC. Transition zone volume on transrectal ultrasonography is more accurate and reproducible than the total prostate volume. *Br J Urol (Suppl)* 1997;80:A926.

Dr. José Jara Rascón
C/ Condado de Treviño nº 2, p-1, 5º-C
28033 Madrid

(Trabajo recibido el 22 octubre 2004)